

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 20 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de dasatinib (como monohidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 27 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película redondo, de color blanco a blanquecino, biconvexo, con “BMS” grabado en una cara y “527” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SPRYCEL está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).
- leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib.
- leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

La dosis de inicio recomendada para LMC en fase acelerada, crisis blástica mieloide o linfoide (fases avanzadas) o en LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) es de 140 mg una vez al día administrada por vía oral (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento

En ensayos clínicos, el tratamiento con SPRYCEL se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ya no se tolerara por el paciente. No se ha investigado el efecto de la suspensión del tratamiento después de conseguirse una respuesta citogenética completa (RCyC).

Para alcanzar la dosis recomendada, SPRYCEL está disponible como comprimidos recubiertos con película de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg y 140 mg. Se recomienda el incremento o la reducción de la dosis en base a la respuesta del paciente y a la tolerabilidad.

Escalado de dosis

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

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

En los ensayos clínicos, la mielosupresión requirió una reducción de la dosis o la suspensión temporal o permanente del tratamiento en estudio. Se realizaron transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos en los pacientes que lo requirieron. Se administraron factores de crecimiento hematopoyéticos en los pacientes con mielosupresión resistente. Las directrices para los ajustes de la dosis se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia

| | | |
|--|--|--|
| LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día) | RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none">1 Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 50 x 10⁹/l.2 Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original.3 Si las plaquetas < 25 x 10⁹/l y/o un nuevo descenso del RAN < 0,5 x 10⁹/l durante > 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir dosis de modo adicional hasta 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir el tratamiento (para pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo incluyendo imatinib). |
| LMC en fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg, una vez al día) | RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none">1 Descartar que la citopenia esté relacionada con la leucemia (aspirado y/o biopsia medular).2 Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/l y reanudar a la dosis inicial original.3 Ante un nuevo episodio de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio).4 Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 180 mg una vez al día. |

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica, moderada, grado 2, con dasatinib, se interrumpirá el tratamiento hasta que el acontecimiento se haya resuelto o hasta que haya retornado al nivel basal. Continuar con la misma dosis si es la primera vez que ocurre y reducir la dosis si es un acontecimiento recurrente. Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica grave, grado 3 ó 4, con dasatinib, el tratamiento debe interrumpirse hasta que el acontecimiento se haya resuelto. Posteriormente, si es conveniente, el tratamiento puede reanudarse, a una dosis reducida, dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento. Para pacientes con LMC en fase crónica que hayan recibido 100 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 80 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional desde 80 mg una vez al día hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario. Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) que hayan recibido 140 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 100 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario.

Derrame pleural: si se diagnóstica un derrame pleural, interrumpir el tratamiento con dasatinib hasta que el paciente sea asintomático o haya retornado a su estado basal. Si el episodio no mejora dentro de aproximadamente una semana, considerar un tratamiento con diuréticos o corticosteroides o ambos al mismo tiempo (ver secciones 4.4 y 4.8). Una vez resuelto el primer episodio, considerar la reintroducción de dasatinib al mismo nivel de dosis. Tras la resolución de un episodio posterior, reintroducir dasatinib con un nivel de dosis reducido. Una vez resuelto un episodio grave (grado 3 ó 4), el tratamiento puede continuarse como proceda a un nivel de dosis reducido dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía, la seguridad y eficacia de SPRYCEL en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada. Sin embargo, SPRYCEL debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos con SPRYCEL en pacientes con función renal reducida (el estudio en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina en suero > 3 veces el límite superior del rango normal, y ensayos en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib excluyó a pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1,5 veces el límite superior del rango normal). Como el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos representa < 4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

Forma de administración

SPRYCEL debe ser administrado por vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Interacciones clínicamente relevantes

Dasatinib es un sustrato y un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4. Por tanto, existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente, que se metabolizan fundamentalmente por CYP3A4 o que modulan su actividad (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y medicamentos que inhiban de forma potente el CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) puede aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben dasatinib (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib con medicamentos inductores de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contienen *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a dasatinib, incrementando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en pacientes que reciben dasatinib, deberá optarse por la coadministración con medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4 (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática del sustrato de CYP3A4. Por tanto, se debe garantizar precaución cuando se coadministre dasatinib con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina) (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y antagonistas de la histamina tipo 2 (H₂) (p. ej., famotidina), o los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio puede reducir la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la utilización de los antagonistas-H₂ o inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, pueden administrarse productos con hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de dasatinib (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Basado en los hallazgos de un estudio farmacocinético de dosis única, los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2). Debido a las limitaciones de este ensayo clínico, se recomienda precaución al administrar dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Reacciones adversas importantes

Mielosupresión

El tratamiento con dasatinib se asocia a anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. En los pacientes resistentes o intolerantes a imatinib, deben realizarse hemogramas completos cada semana durante los 2 primeros meses, y posteriormente cada mes o con la frecuencia que le sea indicada clínicamente. En pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico, deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante las primeras 6 semanas, cada 3 meses durante 2 años y cada 6 meses a partir de los 2 años. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló interrumpiendo temporalmente la administración de dasatinib o reduciendo la dosis (ver secciones 4.2 y 4.8).

Sangrado

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, 1 paciente (< 1%) que recibió dasatinib comparado con 2 pacientes (1%) que recibieron imatinib tuvieron hemorragia grado 3 ó 4 tras un seguimiento mínimo de 12 meses. En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, se produjeron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SNC) en < 1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron, según los Criterios de Toxicidad Común (CTC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo

hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib. La mayoría de los sangrados relacionados en estos pacientes fueron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4 (ver sección 4.8). Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con SPRYCEL afecta de modo reversible a la activación de plaquetas.

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

Retención de líquidos

Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó retención de líquidos grado 3 ó 4 en 2 pacientes (1%) en cada uno de los grupos de tratamiento con dasatinib e imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses (ver sección 4.8). En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se notificó retención hídrica grado 3 ó 4 en el 11% de los pacientes, incluyendo derrames pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y el 2% de los pacientes respectivamente. En estos ensayos, se notificó ascitis y edema generalizado grado 3 ó 4 en $< 1\%$ de los pacientes y edema pulmonar grado 3 ó 4 en el 1% de los pacientes.

Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de tórax. Los derrames pleurales grado 3 ó 4, pueden requerir toracocentesis y oxigenoterapia. La retención de líquidos se trató normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides (ver secciones 4.2 y 4.8). A pesar de que el perfil de seguridad de SPRYCEL en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar episodios de retención de líquidos y de disnea y deben ser monitorizados cuidadosamente. La retención de líquidos se notificó menos frecuentemente en pacientes tratados con una pauta posológica de una vez al día comparados con pautas de dos veces al día en dos ensayos de Fase III de optimización de dosis (ver sección 4.8).

Hipertensión arterial pulmonar (HTPA)

La HTPA (hipertensión pulmonar arterial precapilar confirmada por cateterismo derecho) ha sido notificada asociada al tratamiento con dasatinib en notificaciones postcomercialización (ver sección 4.8). En estos casos, la HTPA se notificó después del inicio del tratamiento con dasatinib, incluyendo casos tras más de un año de tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con dasatinib, debe evaluarse si el paciente presenta signos o síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente. En caso positivo, deberá realizarse una ecocardiografía al inicio del tratamiento. Esta prueba deberá valorarse si el paciente presentara factores de riesgo de enfermedad cardíaca o pulmonar. En los pacientes que desarrollen disnea y fatiga tras el inicio del tratamiento se deberán evaluar las etiologías más comunes incluyendo derrame pleural, edema pulmonar, anemia o infiltrados pulmonares. De acuerdo con las recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas no hematológicas (ver sección 4.2) deberá reducirse la dosis de dasatinib o interrumpir el tratamiento durante esta evaluación. Si no se encontrase explicación, o si no se produce una mejoría con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento, debe considerarse el diagnóstico de HTPA. La aproximación diagnóstica debe seguir las directrices de la práctica clínica habitual. Si se confirma la HTPA, interrumpir permanentemente el tratamiento con dasatinib. El seguimiento de la HTPA deberá realizarse de acuerdo a las directrices de la práctica clínica habitual. Tras la suspensión del tratamiento en pacientes con HTPA, se han observado mejoras en los parámetros clínicos y hemodinámicos.

Prolongación de QT

Los datos *in vitro* sugieren que dasatinib tiene capacidad de prolongar la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QT) (ver sección 5.3). En 258 pacientes tratados con dasatinib y 258 pacientes tratados con imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses, en el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó en 1 paciente (< 1%) en cada grupo una prolongación QT_c como una reacción adversa. La mediana de cambio en el QT_cF desde el nivel basal fue de 3,0 mseg en los pacientes tratados con dasatinib comparados con los 8,2 mseg en los pacientes tratados con imatinib. Un paciente (< 1%) en cada grupo experimentó un QT_cF > 500 mseg. En 865 pacientes con leucemia, tratados con dasatinib, el cambio medio del intervalo QT_c respecto a los valores basales, aplicando el método de Fridericia (QT_cF) fue de 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg (ver sección 4.8).

De los 2.182 pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, que recibieron dasatinib en los ensayos clínicos, 15 (1%) pacientes presentaron prolongación QT_c como una reacción adversa. Veintiún de estos pacientes (1%) tuvieron un QT_cF > 500 mseg.

Dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QT_c. Esto incluye pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de QT largo, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que induzcan prolongación de QT y pacientes en tratamiento con dosis altas acumulativas de antraciclinas. La hipopotasemia o hipomagnesemia debe corregirse antes de la administración de dasatinib.

Reacciones adversas cardíacas

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

Sí aparecen estos signos o síntomas clínicos, se aconseja al médico interrumpir la administración de dasatinib. Después de su resolución, debe realizarse una evaluación funcional antes de continuar el tratamiento con dasatinib. Dasatinib puede reintroducirse a la dosis original si los acontecimientos adversos fueron leves/moderados (\leq grado 2) y reintroducirse a una dosis reducida si los acontecimientos fueron graves (\geq grado 3) (ver sección 4.2). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitorizados periódicamente.

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

Lactosa

Este medicamento contiene 135 mg de lactosa monohidrato en la dosis diaria de 100 mg y 189 mg de lactosa monohidrato en una dosis diaria de 140 mg. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib

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

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

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de dasatinib

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

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

Es probable que la supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas-H₂ o inhibidores de la bomba de protones (p. ej., famotidina y omeprazol) reduzca la exposición a dasatinib. En un ensayo de dosis única en sujetos sanos, la administración de famotidina 10 horas antes de una dosis única de SPRYCEL redujo la exposición a dasatinib en un 61%. En un ensayo de 14 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de SPRYCEL 22 horas después de una dosis de 40 mg de omeprazol durante 4 días, en el estado de equilibrio, redujo el AUC de dasatinib en un 43% y la C_{max} en un 42%. Debe valorarse el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas-H₂ o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciban tratamiento con SPRYCEL (ver sección 4.4).

Antiácidos

Los datos preclínicos demuestran que la solubilidad de dasatinib es pH-dependiente. En sujetos sanos, el uso simultáneo de antiácidos con hidróxido de aluminio/magnesio y SPRYCEL redujo el AUC de una dosis única de SPRYCEL un 55% y la C_{max} un 58%. Sin embargo, cuando los antiácidos se administraron 2 horas antes de una dosis única de SPRYCEL, no se observaron cambios relevantes en la concentración o la exposición a dasatinib. Así pues, los antiácidos deben administrarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de SPRYCEL (ver sección 4.4).

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por dasatinib

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un ensayo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de dasatinib aumentó el AUC y la C_{max} de la simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4 un 20% y 37% respectivamente. No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de dasatinib. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides ergóticos [ergotamina, dihidroergotamina]) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo dasatinib (ver sección 4.4). La información *in vitro* indica un riesgo potencial de interacción con sustratos CYP2C8, tales como glitazonas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

En base a la experiencia en humanos, se sospecha que dasatinib pueda causar malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural y efectos farmacológicos perjudiciales en el feto cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

SPRYCEL no debe utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica de la mujer requiere tratamiento con dasatinib. Si SPRYCEL se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos que se detallan a continuación corresponden a la exposición a SPRYCEL en 2.440 pacientes en ensayos clínicos incluyendo 258 pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico y 2.182 pacientes con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib. En el ensayo de LMC de nuevo diagnóstico, los pacientes tuvieron un mínimo de 48 meses de seguimiento (dosis inicial de 100 mg una vez al día) y en los de LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib 1.520 pacientes tuvieron un mínimo de 24 meses de seguimiento y 662 pacientes con LMC en fase crónica, tuvieron un mínimo de 60 meses (con una dosis inicial de 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 70 mg dos veces al día).

En el ensayo Fase III en curso en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, con un mínimo de 4 años de seguimiento, la mediana de duración del tratamiento es 48,1 meses para ambos, SPRYCEL (rango de 0,03--61,4 meses) e imatinib (rango de 0,3--62,2 meses); la mediana de la dosis diaria media fue 99 mg y 400 mg respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento en 2.182 pacientes con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib fue de 15 meses (rango de 0-65,6 meses). En pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia a imatinib, la mediana de la duración del tratamiento para pacientes que continúan en tratamiento (n=205) fue de 59 meses (rango de 28-66 meses). De los 2.440 pacientes tratados, el 23% tenían ≥ 65 años, mientras que el 5% tenían ≥ 75 años.

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

En el ensayo Fase III, en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, el tratamiento se interrumpió por reacciones adversas en el 5% de los pacientes tratados con SPRYCEL y en el 4% de los pacientes tratados con imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las tasas acumuladas de suspensión fueron del 12 % y del 7 % respectivamente. Entre los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, las tasas de suspensión por reacciones adversas a 2 años fueron del 15% en LMC en fase crónica, para todas las dosis, 16% en fase acelerada, 15% en crisis blástica mieloide, 8% con crisis blástica linfóide y en el 8% con LLA Ph+. En el ensayo Fase III de optimización de dosis en pacientes con LMC en fase crónica, con un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa de suspensión del tratamiento debido a las reacciones adversas fue 18% en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día.

La mayoría de los pacientes intolerantes a imatinib con LMC en fase crónica fueron capaces de tolerar el tratamiento con SPRYCEL. En ensayos clínicos con 24 meses de seguimiento en LMC fase crónica, 10 de los 215 pacientes con intolerancia a imatinib presentaron la misma toxicidad no hematológica grado 3-4 con SPRYCEL que tuvieron con imatinib; 8 de los 10 pacientes se manejaron con reducción de dosis y fueron capaces de continuar el tratamiento con SPRYCEL.

Basadas en un seguimiento mínimo de 12 meses, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con SPRYCEL con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural) (19%), diarrea (17%), cefalea (12%), erupción cutánea (11%), dolor musculoesquelético (11%), náuseas (8%), fatiga (8%), mialgia (6%), vómitos (5%) e inflamación muscular (4%). Tras un seguimiento mínimo de 48 meses, las tasas acumuladas de cefalea (13%), erupción cutánea (13%), dolor músculo esquelético (13%), náuseas (11%), fatiga (10%), mialgias (7%), vómitos (5%), e inflamación muscular o espasmos (5%) se incrementaron hasta $\leq 3\%$. Las tasas acumuladas de retención de líquidos y diarrea fueron del 35% y del 22% respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en pacientes en tratamiento con SPRYCEL con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), diarrea, cefalea, náuseas, erupción cutánea, disnea, hemorragias, fatiga, dolor musculoesquelético, infección, vómitos, tos, dolor abdominal y fiebre. Neutropenia febril relacionada con el tratamiento se notificó en un 5% de los pacientes tratados con SPRYCEL con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, excluyendo anomalías de laboratorio, se notificaron en pacientes tratados con SPRYCEL, en ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización (Tabla 2). Estas reacciones se presentan clasificadas por órganos y frecuencias. Se definen las frecuencias como: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); *no conocida* (no puede estimarse de los datos post-comercialización disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

| | |
|--|---|
| Infecciones e infestaciones | |
| <i>Muy frecuentes</i> | infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no específica) |
| <i>Frecuentes</i> | neumonía (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes, enterocolitis, sepsis (incluyendo casos poco frecuentes con desenlaces mortales) |
| | |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | |
| <i>Poco frecuentes</i> | síndrome de lisis tumoral |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| <i>Frecuentes</i> | neutropenia febril, pancitopenia |
| <i>Raras</i> | aplasia pura de serie roja |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| <i>Frecuentes</i> | anorexia, alteraciones del apetito, hiperuricemia |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipoalbuminemia |
| Trastornos psiquiátricos | |
| <i>Frecuentes</i> | depresión, insomnio |
| <i>Poco frecuentes</i> | ansiedad, estado confusional, labilidad emocional, disminución de la libido |

| Trastornos del sistema nervioso | |
|---|---|
| <i>Muy frecuentes</i> | cefalea |
| <i>Frecuentes</i> | neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia |
| <i>Poco frecuentes</i> | hemorragia del SNC* ^a , síncope, temblores, amnesia |
| <i>Raras</i> | accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, neuritis óptica, parálisis del nervio VII. |
| Trastornos oculares | |
| <i>Frecuentes</i> | alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco |
| <i>Poco frecuentes</i> | conjuntivitis |
| <i>Raras</i> | problemas de visión |
| Trastornos del oído y del laberinto | |
| <i>Frecuentes</i> | tinnitus |
| <i>Poco frecuentes</i> | vértigo |
| Trastornos cardíacos | |
| <i>Frecuentes</i> | insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca* ^b , derrame pericárdico*, arritmias (incluyendo taquicardia), palpitaciones |
| <i>Poco frecuentes</i> | infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal)*, QT prolongado en electrocardiograma*, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina pectoris, cardiomegalia |
| <i>Raras</i> | cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo |
| <i>No conocida</i> | fibrilación auricular/flutter auricular |
| Trastornos vasculares | |
| <i>Muy frecuentes</i> | hemorragia* ^c |
| <i>Frecuentes</i> | hipertensión, rubor |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipotensión, tromboflebitis |
| <i>Raras</i> | livedo reticularis |
| <i>No conocida</i> | trombosis/embolismo (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| <i>Muy frecuentes</i> | derrame pleural*, disnea, tos |
| <i>Frecuentes</i> | edema pulmonar*, hipertensión pulmonar*, infiltración pulmonar, neumonitis |
| <i>Poco frecuentes</i> | broncoespasmo, asma |
| <i>Raras</i> | síndrome de distrés respiratorio agudo |
| <i>No conocida</i> | enfermedad intersticial pulmonar, hipertensión arterial pulmonar (hipertensión pulmonar arterial precapilar) |
| Trastornos gastrointestinales | |
| <i>Muy frecuentes</i> | diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal |
| <i>Frecuentes</i> | hemorragia gastrointestinal*, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, alteraciones de las mucosas orales |
| <i>Poco frecuentes</i> | pancreatitis, úlceras en el tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis*, fisura anal, disfagia |
| <i>Raras</i> | gastroenteropatía con pérdida de proteínas, íleo |
| <i>No conocida</i> | hemorragia gastrointestinal mortal* |
| Trastornos hepatobiliares | |
| <i>Poco frecuentes</i> | hepatitis, colecistitis, colestasis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| <i>Muy frecuentes</i> | erupción cutánea ^d |
| <i>Frecuentes</i> | alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de piel, urticaria, hiperhidrosis |
| <i>Poco frecuentes</i> | dermatosis neutrofílica febril aguda, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación, paniculitis, úlceras en la piel, ampollas en la piel, alteraciones en las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |

| | |
|---|--|
| <i>Muy frecuentes</i> | dolor musculoesquelético |
| <i>Frecuentes</i> | artralgia, mialgia, , debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular |
| <i>Poco frecuentes</i> | inflamación muscular, rabdomiólisis, tendinitis |
| Trastornos renales y urinarios | |
| <i>Poco frecuentes</i> | insuficiencia renal, frecuencia urinaria, proteinuria |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | |
| <i>Poco frecuentes</i> | ginecomastia, menstruación irregular |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| <i>Muy frecuentes</i> | retención de líquidos*, fatiga, edema superficial* ^c , pirexia |
| <i>Frecuentes</i> | astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizado*, escalofríos |
| <i>Poco frecuentes</i> | malestar, intolerancia a la temperatura |
| Exploraciones complementarias | |
| <i>Frecuentes</i> | pérdida de peso, aumento de peso |
| <i>Poco frecuentes</i> | incremento de la creatin-fosfoquinasa en sangre |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | |
| <i>Frecuentes</i> | contusión |

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

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

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

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

^e Incluye tumefacción auricular, edema en ambos pies, tumefacción del labio inferior, edema conjuntival, edema ocular, tumefacción ocular, edema palpebral, edema facial, tumefacción genital, edema gestacional, edema labial, edema localizado, edema macular, edema genital, edema en el lugar de incisión, edema bucal, edema periférico, edema orbitario, edema peneano, edema periorbitario, edema con fovea, edema escrotal, tumefacción cutánea, tumefacción facial y edema lingual.

* Para detalles adicionales, ver la sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

El tratamiento con SPRYCEL se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica (ver sección 4.4).

Sangrado

Se han notificado hemorragias relacionadas con el tratamiento en pacientes que tomaban SPRYCEL, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC grado 3 ó 4 (ver sección 4.4). En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, 1 paciente (< 1%) que recibía SPRYCEL tuvo hemorragia grado 3 tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de hemorragia grado 3 fue del 1% (2 pacientes). En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se produjeron hemorragias graves del SNC en < 1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron con trombocitopenia grado 4 según los CTC. Se notificaron casos de hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo con imatinib. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos en

estos pacientes estuvieron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4. Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con SPRYCEL afecta de modo reversible a la activación de las plaquetas (ver sección 4.4).

Retención de líquidos

Reacciones adversas variadas como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como “retención de líquidos”. En un ensayo con pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico tras un seguimiento mínimo de 12 meses, se notificó derrame pleural grado 1 y 2 en 26 pacientes (10%) de los que recibieron SPRYCEL. La mediana de tiempo para que se produjese fue de 28 semanas (rango de 4-88 semanas). La mediana de duración del derrame pleural fue de 50 días (rango de 5-585 días). Esta reacción fue generalmente reversible y se manejó interrumpiendo el tratamiento con SPRYCEL y utilizando diuréticos u otras medidas de soporte (ver secciones 4.2 y 4.4). Entre los pacientes tratados con dasatinib con derrame pleural, un 73% tuvieron que interrumpir su dosis durante una mediana de 15 días (6-56 días). El treinta y uno por ciento tuvieron reducción de dosis. Adicionalmente, un 46% recibieron diuréticos concomitantes (duración mediana de 64 días) y un 27% recibieron esteroides concomitantes (duración mediana de 29 días). Un único paciente sufrió una toracocentesis terapéutica. Con un manejo médico adecuado, 23 pacientes (88% de los cuales con derrame pleural) fueron capaces de continuar el tratamiento con SPRYCEL y su eficacia no estuvo afectada (92% alcanzó una respuesta citogenética completa). Otras reacciones adversas con retención de líquidos notificadas en pacientes que están tomando SPRYCEL fueron edema superficial localizado (9%) y edema generalizado (2%). También se notificaron en < 2% de los pacientes insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, derrames pericárdicos, hipertensión pulmonar y edema pulmonar. La tasa acumulada de derrame pleural (todos los grados) relacionada con el medicamento a lo largo del tiempo fue del 10% a 12 meses, 14% a 24 meses, 19% a 36 meses y 24% a 48 meses. Las tasas acumuladas de edema superficial localizado y edema generalizado fueron del 13% y del 4% respectivamente. Las tasas acumuladas de insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca y edema pulmonar fueron 2% y 1% respectivamente y las tasas acumuladas de derrames pericárdicos e hipertensión pulmonar fueron < 3% tras un seguimiento mínimo de 48 meses.

El uso de SPRYCEL se asocia con casos de retención de líquidos grado 3 ó 4 en el 11% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib. Se notificaron casos de derrame pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y 2% de los pacientes, respectivamente. De los pacientes que notificaron derrame pleural grado 3 ó 4, un 87% notificaron mejoría hasta grado 0-2. La ascitis grado 3 ó 4 y el edema generalizado fueron notificados, en cada caso, en < 1%. En el 1% de los pacientes se notificó un edema pulmonar grado 3 ó 4. Los casos de retención de líquidos fueron tratados con medidas adecuadas de soporte que incluyeron la administración de diuréticos o pautas cortas de esteroides.

Hipertensión Pulmonar Arterial (HTPA)

Se han notificado casos de hipertensión pulmonar arterial precapilar (HTPA) confirmada por cateterismo derecho asociados al tratamiento con dasatinib en notificaciones postcomercialización. En estos casos, la HTPA se notificó después del inicio del tratamiento con dasatinib, incluyendo en pacientes en tratamientos de más de un año de duración. En estas notificaciones, los pacientes con HTPA estaban tomando con frecuencia medicamentos concomitantes o tenían otras co-morbilidades además de la patología maligna de base.

En algunos pacientes con HTPA se ha observado mejoría en los parámetros clínicos y hemodinámicos tras suspender el tratamiento con dasatinib.

Prolongación QT

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, un paciente (< 1%) de los pacientes tratados con SPRYCEL y un paciente (< 1%) de los pacientes tratados con imatinib tuvieron un QT_cF > 500 mseg tras un seguimiento mínimo de 12 meses. (ver sección 4.4). No se notificó un QT_cF > 500 mseg en ningún paciente adicional tras un seguimiento mínimo de 48 meses. En 5 estudios Fase II, en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se obtuvieron repetidamente ECGs en condiciones basales y a tiempos pre-especificados durante el tratamiento de 865 pacientes que recibieron 70 mg de SPRYCEL dos veces al día. Estos ECGs fueron

valorados de forma centralizada. El intervalo QT se corrigió por la frecuencia cardíaca mediante el método Fridericia. Para todos los valores post-administración recogidos durante el día 8, el cambio medio respecto a los valores basales del intervalo QTcF estuvo entre 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg. De los 2.182 pacientes que recibieron SPRYCEL en los ensayos clínicos, en 15 (1%) pacientes se notificó como reacción adversa la prolongación QTc informado como una reacción adversa. Veintiún pacientes (1%) presentaron un QTcF > 500 mseg (ver sección 4.4).

Reacciones adversas cardíacas

Los pacientes con factores de riesgo o con historial de enfermedad cardíaca deben ser monitorizados cuidadosamente para los signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca y deberán ser evaluados y tratados adecuadamente (ver sección 4.4).

En el ensayo Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib (mediana de la duración del tratamiento de 23 meses), la incidencia de derrame pleural y fallo cardíaco congestivo/insuficiencia cardíaca, fue menor en pacientes tratados con 100 mg de SPRYCEL una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg de SPRYCEL dos veces al día (Tabla 3a). También se notificó mielosupresión con menor frecuencia en los que recibieron dosis de 100 mg una vez al día (ver anomalías en Pruebas de laboratorio a continuación).

Tabla 3a: Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico fase III de optimización de dosis: Fase Crónica LMC (mínimo 24 meses de seguimiento)

| | 100 mg una vez al día n = 165 | | 140 mg una vez al día ^a n = 163 | | 50 mg dos veces al día ^a n = 167 | | 70 mg dos veces al día ^a n = 167 | |
|---|------------------------------------|-----------|---|-----------|--|-----------|--|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | 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 | 30 | 4 | 31 | 2 | 27 | 4 |
| Retención de líquidos | 34 | 4 | 40 | 7 | 37 | 5 | 40 | 10 |
| Edema superficial | 18 | 0 | 17 | 1 | 19 | 0 | 19 | 1 |
| Derrame pleural | 18 | 2 | 26 | 5 | 24 | 4 | 24 | 5 |
| Edema generalizado | 3 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca ^b | 0 | 0 | 4 | 1 | 1 | 1 | 5 | 3 |
| Derrame pericárdico | 2 | 1 | 6 | 2 | 5 | 2 | 2 | 1 |
| Edema pulmonar | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 1 |
| Hipertensión pulmonar | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Hemorragia | 11 | 1 | 14 | 1 | 10 | 4 | 16 | 2 |
| Sangrado gastrointestinal | 2 | 1 | 2 | 0 | 5 | 3 | 4 | 2 |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

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

Con un mínimo de seguimiento de 60 meses, los datos de seguridad a largo plazo acumulada están disponibles para las dosis de 100 mg una vez al día. Debido a la permisividad del cambio a 100 mg una vez al día, en los otros tres brazos del ensayo, los resultados de seguridad de estos grupos de tratamiento son similares a la dosis de 100 mg una vez al día. Entre pacientes tratados con una dosis inicial de 100 mg una vez al día, las tasas acumuladas de muchas reacciones adversas al medicamento (todos los grados) fueron idénticas a los 2 y 5 años incluyendo fallo cardíaco congestivo/insuficiencia

cardiaca, edema pericárdico, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia gastrointestinal (ver Tabla 3a para datos de reacciones adversas) o muy similar para diarrea (27% frente a un 28%), y edema generalizado (3% frente a 4%). Las reacciones adversas al medicamento (todos los grados) que continuaron produciéndose en pacientes tratados con el esquema de dosis de 100 mg una vez al día a los 2 y a los 5 años incluyeron: retención de líquidos (34% frente a 42%), derrame pleural (18% frente a 24%) y edema superficial (18% frente a 21%). El derrame pleural grado 3 ó 4 entre pacientes tratados con 100 mg una vez al día durante 2 y 5 años fue del 2% frente al 4%, respectivamente.

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

Tabla 3b: Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico fase III de optimización de dosis: Fase Avanzada de LMC y LLA Ph+

| | 140 mg una vez al día n = 304 | | 70 mg dos veces al día ^a n = 305 | |
|---|------------------------------------|-----------|--|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 |
| Reacción adversa | Porcentaje (%) de pacientes | | | |
| Diarrea | 28 | 3 | 29 | 4 |
| Retención de líquidos | 33 | 7 | 43 | 11 |
| Edema superficial | 15 | < 1 | 19 | 1 |
| Derrame pleural | 20 | 6 | 34 | 7 |
| Edema generalizado | 2 | 0 | 3 | 1 |
| Insuficiencia cardíaca | 1 | 0 | 2 | 1 |
| congestiva/ insuficiencia cardíaca ^b | | | | |
| Derrame pericárdico | 2 | 1 | 6 | 2 |
| Edema pulmonar | 1 | 1 | 3 | 1 |
| Ascitis | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Hipertensión pulmonar | 0 | 0 | 1 | < 1 |
| Hemorragia | 23 | 8 | 27 | 7 |
| Sangrado gastrointestinal | 8 | 6 | 12 | 6 |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para LMC en fase avanzada y LLA Ph+ (ver sección 4.2).

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

Anomalías en las Pruebas de laboratorio

Hematología

En el ensayo Fase III en pacientes con LCM en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificaron las siguientes anomalías en las pruebas de laboratorio grado 3 ó 4 tras un seguimiento mínimo de 12 meses en pacientes que estaban tomando SPRYCEL: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%), y anemia (10%). Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las tasas acumuladas de neutropenia, trombocitopenia y anemia fueron del 25%, 20% y 12%, respectivamente.

En pacientes tratados con SPRYCEL con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico que experimentaron mielosupresión grado 3 ó 4, generalmente se produjo recuperación después de una breve suspensión de la dosis y/o reducción, y la suspensión permanente del tratamiento se produjo en el 1,6% de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de suspensión permanente del tratamiento debido a mielosupresión grado 3 ó 4 fue del 2,3%.

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

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

| | Fase crónica (n = 1.150) | Fase acelerada (n = 502) | Crisis blástica mieloide (n = 280) | Crisis blástica linfoide y LLA Ph+ (n = 250) |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|---|
| Porcentaje (%) de pacientes | | | | |
| Parámetros hematológicos | | | | |
| Neutropenia | 48 | 69 | 80 | 79 |
| Trombocitopenia | 42 | 72 | 82 | 78 |
| Anemia | 19 | 55 | 75 | 46 |

CTC grados: neutropenia (Grado 3 $\geq 0,5 < 1,0 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 0,5 \times 10^9/l$) trombocitopenia (Grado 3 $\geq 25 < 50 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 25 \times 10^9/l$) anemia (hemoglobina grado 3 $\geq 65 < 80$ g/l, Grado 4 < 65 g/l).

Las citopenias grado 3 ó 4 acumuladas en pacientes tratados con 100 mg una vez al día fueron similares a los 2 y 5 años, incluyendo: neutropenia (35% vs 36%), trombocitopenia (23% vs 24%) y anemia (13% vs 13%).

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

Bioquímica

En un ensayo en LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó hipofosfatemia grado 3 ó 4 en un 4% de los pacientes tratados con SPRYCEL, y una elevación de las transaminasas grado 3 ó 4, elevación de creatinina y de bilirrubina se notificaron en $< 1\%$ de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de hipofosfatemia grado 3 ó 4 fue del 7%, elevaciones de grado 3 ó 4 de creatinina y bilirrubina fue del 1% y elevaciones de las transaminasas grado 3 ó 4 permanecieron $< 1\%$. No hubo suspensión en el tratamiento con SPRYCEL debido a estos parámetros bioquímicos de laboratorio.

2 años de seguimiento

Se comunicaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 en $< 1\%$ de los pacientes con LMC en fase crónica, (resistente o intolerante a imatinib), pero se notificaron elevaciones con frecuencias más elevadas del 1 al 7% de los pacientes con fases avanzadas de LMC y LLA Ph+. Habitualmente se controlaron mediante reducción de la dosis o suspensión del tratamiento. En el ensayo Fase III de optimización de la dosis, estudio en fase crónica de LMC, elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 fueron notificadas en $\leq 1\%$ de los pacientes con incidencia baja similar en los cuatro grupos tratados. En el ensayo Fase III de optimización de dosis en fase avanzada de LMC y LLA Ph+ elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 se notificaron en el 1% al 4% de los pacientes de los grupos tratados.

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

creatinina grado 3 ó 4 se notificaron en < 1% de los pacientes con LMC en fase crónica con un aumento de la frecuencia del 1 al 4% en los pacientes con LMC en fase avanzada.

Otras poblaciones especiales

Mientras el perfil de seguridad de SPRYCEL en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años de edad y mayores tienen mayor probabilidad de experimentar retención de fluidos y disnea, por lo que deben monitorizarse cuidadosamente (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

La experiencia referente a la sobredosis de SPRYCEL en los ensayos clínicos está limitada a casos aislados. La sobredosis más alta de 280 mg por día durante una semana se notificó en dos pacientes y ambos desarrollaron un descenso significativo en el recuento de plaquetas. Considerando que dasatinib se asocia con mielosupresión grado 3 ó 4 (ver sección 4.4), los pacientes que hayan tomado una dosis mayor de la recomendada deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de mielosupresión y ser tratados con la terapia de soporte adecuada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

In vitro, dasatinib es activo en líneas celulares representativas de variantes de leucemia sensibles y resistentes a imatinib. Los estudios preclínicos demuestran que dasatinib puede superar la resistencia a imatinib resultante de la sobreexpresión de BCR-ABL, mutaciones del dominio de BCR-ABL quinasa, activación de las vías de señalización alternativas que afectan a las quinasas de la familia de SRC (LYN, HCK) y la sobreexpresión del gen (*mdr*) de resistencia múltiple. Además, dasatinib inhibe las quinasas de la familia SRC a concentraciones subnanomolares.

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

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

Se han realizado cuatro ensayos clínicos Fase II con un único brazo de estudio, no controlados y abiertos para determinar la seguridad y la eficacia de dasatinib en pacientes con LMC en fase crónica, acelerada o blástica mieloide, que eran resistentes o intolerantes a imatinib. Un ensayo aleatorizado no comparativo se realizó con pacientes que se encontraban en la fase crónica y habían fracasado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de imatinib. La dosis inicial de dasatinib fue de 70 mg dos veces al día. Se permitieron modificaciones de la dosis para mejorar la actividad o para el manejo de la toxicidad (ver sección 4.2).

Dos ensayos aleatorizados, abiertos Fase III, se realizaron para evaluar la eficacia de dasatinib administrado una vez al día comparado con dasatinib administrado dos veces al día. Además se realizó un ensayo de Fase III, comparativo abierto, aleatorizado en pacientes adultos con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico. La eficacia de dasatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética.

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

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

LMC en Fase Crónica de nuevo diagnóstico

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

Un total de 519 pacientes fueron aleatorizados para un grupo de tratamiento: 259 al grupo de SPRYCEL y 260 al grupo de imatinib. Las características basales estuvieron bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a la edad (mediana de edad de 46 años para el grupo de SPRYCEL y de 49 años para el grupo de imatinib con un 10% y un 11% de pacientes de 65 años de edad o mayores, respectivamente), género (un 44% de mujeres y un 37%, respectivamente) y raza (caucasiana 51% y 55%; asiática 42% y 37%, respectivamente). En el estado basal, la distribución del Índice de Hasford fue similar en los grupos de tratamiento con SPRYCEL y en el de imatinib (riesgo bajo: 33% y 34%; riesgo intermedio 48% y 47%; riesgo alto 19% y 19%, respectivamente). Con un mínimo de 12 meses de seguimiento, un 85% de pacientes aleatorizados al grupo de SPRYCEL y un 81% de pacientes aleatorizados al grupo de imatinib estaban todavía recibiendo tratamiento de primera línea. La suspensión dentro de los 12 meses, debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 3% de los pacientes tratados con SPRYCEL y un 5% de los pacientes tratados con imatinib.

Con un mínimo de 48 meses de seguimiento, un 67% de pacientes aleatorizados del grupo de SPRYCEL y un 65% de pacientes aleatorizados del grupo de Imatinib todavía estaban recibiendo tratamiento de primera línea. La suspensión dentro de los 48 meses debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 7% de los pacientes tratados con SPRYCEL y un 7% de los pacientes tratados con imatinib.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 5. Una estadísticamente significativa mayor proporción de pacientes en el grupo de SPRYCEL alcanzó una RCyCc comparada con los pacientes del grupo de imatinib dentro de los primeros 12 meses de tratamiento. La eficacia de SPRYCEL se consideró demostrada a través de los diferentes subgrupos, incluyendo, edad, género, e Índice de Hasford basal.

Tabla 5: Resultados de eficacia en pacientes con nuevo diagnóstico de LMC en fase crónica.

| | SPRYCEL n = 259 | imatinib n = 260 | p-value |
|--|----------------------------|-----------------------------|----------------|
| Tasa de respuesta(95% CI) | | | |
| Respuesta citogenética | | | |
| dentro de 12 meses | | | |
| RcYcC ^a | 76,8% (71,2-81,8) | 66,2% (60,1-71,9) | p< 0,007* |
| RcYc ^b | 85,3% (80,4-89,4) | 73,5% (67,7-78,7) | — |
| dentro de 24 meses | | | |
| RcYcC ^a | 80,3% | 74,2% | — |
| RcYc ^b | 87,3 % | 82,3% | — |
| dentro de 48 meses | | | |
| RcyCc ^a | 82,6 % | 78,5% | — |
| RcYc ^b | 87,6% | 83,8% | — |
| Respuesta Molecular Mayor^c | | | |
| 12 meses | 52,1% (45,9-58,3) | 33,8% (28,1-39,9) | p< 0,00003* |
| 24 meses | 64,5% (58,3-70,3) | 50% (43,8-56,2) | — |
| 48 meses | 75,7% (70,0-80,8) | 62,7% (56,5-68,6) | — |
| Hazard Ratio | | | |
| dentro de 12 meses (99.99% CI) | | | |
| Tiempo hasta RcYcC | 1,55 (1,0-2,3) | | p< 0,0001* |
| Tiempo hasta RMM | 2,01 (1,2-3,4) | | p< 0,0001* |
| Durabilidad de laRcyCc | 0,7 (0,4-1,4) | | p< 0,035 |
| dentro de 24 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hastaRcyCc | 1,49 (1,22-1,82) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,69 (1,34-2,12) | | — |
| Durabilidad de RcYcC | 0,77 (0,55-1,10) | | — |
| dentro de 36 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hastaRcyCc | 1,48 (1,22-1,80) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,59 (1,28-1,99) | | — |
| Duración de RcYcC | 0,77 (0,53-1,11) | | — |
| dentro de 48 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hasta RcYcC | 1,45 (1,20-1,77) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,55 (1,26-1,91) | | — |
| Duración de RcYcC | 0,81 (0,56-1,17) | | — |

a Respuesta citogenética completa confirmada (RcYcC) se define como respuesta obtenida en dos ocasiones consecutivas (como mínimo, separadas por 28 días).

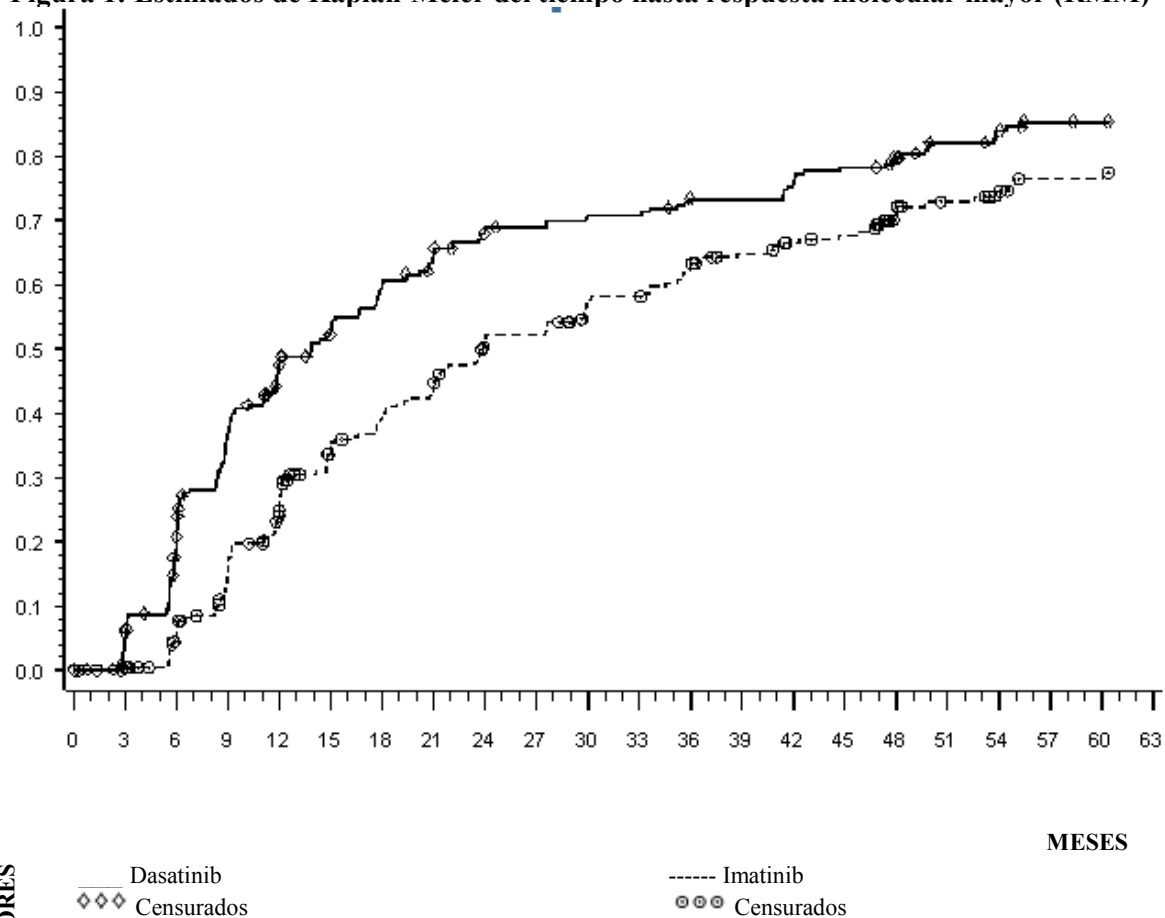
b Respuesta citogenética completa (RCyC) se basa en una única evaluación citogenética de la médula ósea.
 c Respuesta Molecular Mayor (en cualquier momento) se definió como tasas de BCR-ABL $\leq 0.1\%$ por RQ-PCR en muestras de sangre periférica estandarizadas en una escala internacional. Estas tasas son acumulativas representando el seguimiento mínimo para el espacio de tiempo especificado.

*Ajustado por Índice de Hasford y significación estadística indicada a un nivel nominal pre-definido de significación.

IC = intervalo de confianza

Después de 48 meses de seguimiento, la mediana de tiempo hasta RCyC fue de 3,1 meses en el grupo de SPRYCEL, y 5,8 meses en el grupo de imatinib en pacientes con una RCyC confirmada. La mediana de tiempo hasta RMM después de 48 meses de seguimiento fue de 9,2 meses en el grupo de SPRYCEL, y 15,0 meses en el grupo de imatinib en pacientes con RMM. Estos resultados son consistentes con los observados a 12 , 24 y 36 meses.

Figura 1: Estimados de Kaplan-Meier del tiempo hasta respuesta molecular mayor (RMM)



PROPORCIÓN DE RESPONDEDORES

| GRUPO (95% IC) | # RESPONDEDORES / # RANDOMIZADO | TASA DE RIESGO |
|--------------------------|---------------------------------|--------------------|
| DASATINIB | 196/259 | |
| IMATINIB | 163/260 | |
| DASATINIB SOBRE IMATINIB | | 1,55 (1,26 - 1,91) |

Las tasas de RCyC en los grupos de tratamiento con SPRYCEL e imatinib, respectivamente, en 3 meses de tratamiento (54% y 30%), 6 meses (70% y 56%), 9 meses (75% y 63%), 24 meses (80% y 74%) , 36 meses (83% y 77%) y 48 meses (83% y 79%) fueron consistentes con el objetivo primario. Las tasas de RMM en los grupos de tratamiento con SPRYCEL e imatinib, respectivamente en 3 meses de tratamiento (8% y 0,4%), 6 meses (27% y 8%), 9 meses (39% y 18%), 12 meses (46% y 28%), 24 meses (64% y 46%) , 36 meses (67% y 55%) y 48 meses (73% y 60%) también fueron consistentes con el objetivo primario.

La proporción de pacientes que alcanzaron un ratio BCR-ABL, $\leq 0,01\%$ (reducción de log 4) en cualquier momento fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (53% frente a 42%). La proporción de pacientes que alcanzaron un ratio BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (reducción de log 4,5) en cualquier momento fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (37% frente a 30%).

La tasa de RMM en cualquier momento en cada grupo de riesgo determinada por el índice de Hasford fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (riesgo bajo: 90% y 69%; riesgo intermedio: 70% y 63%; riesgo alto: 65% y 52%, respectivamente).

En un análisis exploratorio, más pacientes tratados con dasatinib (84%) alcanzaron respuesta molecular temprana (definida como nivel BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 meses) comparado con los pacientes tratados con imatinib (64%). Los pacientes que alcanzaron respuesta molecular temprana tuvieron un riesgo de transformación bajo, tasa de supervivencia libre de progresión (PFS) alta y tasa de supervivencia global (OS) alta como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Pacientes en el brazo de dasatinib con BCR-ABL $\leq 10\%$ y $> 10\%$ a 3 meses

| Dasatinib N = 235 | Pacientes con BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 meses | Pacientes con BCR-ABL $> 10\%$ a 3 meses |
|-------------------------------------|---|---|
| Número de pacientes (%) | 198 (84,3) | 37 (15,7) |
| Transformación a 48 months, n/N (%) | 6/198 (3,0) | 5/37 (13,5) |
| Tasa de PFS a 48 meses (95% CI) | 93,3% (89,6, 97,0) | 72,9% (55,1, 90,7) |
| Tasa de OS a 48 meses (95% CI) | 95,4% (92,5, 98,3) | 82,9% (70,4, 95,4) |

La progresión se definió como un incremento de glóbulos blancos sanguíneos a pesar de un manejo terapéutico adecuado, pérdida de RHC, RCy parcial, o RCyC, progresión a fase acelerada, fase blástica, o muerte. La tasa estimada de PFS a 48 meses fue del 90% (IC: 86% - 94%) y para ambos grupos de tratamiento con dasatinib e imatinib. A los 48 meses la transformación a la fase acelerada o blástica ocurrió en menos pacientes tratados con dasatinib (n= 8; 3%) comparados con los pacientes tratados con imatinib (n= 14; 5%). Las tasas de supervivencia estimadas a 48 meses para los sujetos tratados con dasatinib e imatinib fueron 93% (IC: 90% - 96%) y 92% (IC: 89 - 95%), respectivamente.

En los pacientes que en los que se notificó progresión de la enfermedad o suspensión del tratamiento con dasatinib o imatinib, se realizó secuenciación de BCR-ABL en las muestras sanguíneas de los pacientes donde estas estaban disponibles. Se observaron tasas de mutación similares en ambos brazos de tratamiento. Las mutaciones detectadas en los pacientes tratados con dasatinib fueron T315I, F317I/L y V299L. Una mutación de espectro diferente se detectó en el brazo de tratamiento con imatinib. Dasatinib no parece ser activo frente a la mutación T315I, en base a los datos in vitro.

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

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

1- Se realizó un ensayo multicéntrico abierto, aleatorizado, no-comparativo en pacientes que habían fallado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de imatinib. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir tratamiento con dasatinib (70 mg dos veces al día) o imatinib (400 mg dos veces al día). Se permitieron cambios al grupo de tratamiento alternativo si los pacientes mostraban pruebas de progresión de la enfermedad o intolerancia que no pudiese controlarse mediante modificación de la dosis. La variable primaria fue RCyM a 12 semanas. Se dispone de resultados de 150 pacientes: 101 asignados aleatoriamente a tratamiento con dasatinib y 49 a imatinib (todos resistentes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la randomización fue de 64 meses en el grupo de dasatinib y 52 meses en el grupo de imatinib. Todos los pacientes habían sido pretratados con diversas líneas terapéuticas. El 93% de la población global de pacientes había alcanzado una respuesta hematológica completa (RHC) previa con imatinib. El 28% y el 29% de los pacientes aleatorizados a dasatinib e imatinib, respectivamente, se había alcanzado una RCyM previa con imatinib.

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

A los 3 meses, se obtuvo una RCyM con mayor frecuencia en el grupo tratado con dasatinib (36%) que en el grupo tratado con imatinib (29%). Es destacable que en el 22% de los pacientes se comunicó respuesta citogenética completa (RCyC) en el grupo tratado con dasatinib, mientras que sólo se alcanzó RCyC en el 8% del grupo tratado con imatinib. Con un tratamiento más largo y seguimiento (mediana de 24 meses) RCyM se alcanzó en un 53% de los pacientes tratados con dasatinib (RCyC en un 44%) y en un 33% de pacientes tratados con imatinib (RCyC en un 18%) antes de cambiar de grupo de tratamiento. Entre los pacientes que habían recibido 400 mg antes de entrar en el ensayo, RCyM se alcanzó en un 61% de pacientes en el grupo de dasatinib y un 50% en el grupo de imatinib.

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

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

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

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

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

Un total de 387 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (288 resistentes y 99 intolerantes). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 61 meses. La mayoría de los pacientes (53%) habían recibido tratamiento previo con imatinib durante más de 3 años. La mayoría de los pacientes resistentes (72%) habían recibido > 600 mg de imatinib. Además del imatinib, el 35% de los pacientes habían recibido previamente quimioterapia citostática, 65% habían recibido tratamiento con interferón y 10% un trasplante de células madre. Un 38% de los pacientes tenían mutaciones basales conocidas relacionadas con la resistencia a imatinib. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 24 meses con un 51% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia. RCyM se alcanzó en un 55% de los pacientes resistentes a imatinib y en un 82% de los pacientes intolerantes a imatinib. Con un mínimo de 24 meses de seguimiento, 21 de 240 pacientes que alcanzaron una RCyM tuvieron progresión y la mediana de duración de la RCyM no fue alcanzada.

Basado en los estimados de Kaplan-Meier, un 95% (IC del 95%: [92%-98%]) de los pacientes mantuvieron RCyM durante 1 año y el 88% (IC del 95%: [83%-93%]) mantuvieron RCyM durante 2 años. La proporción de pacientes que mantuvieron RCyC durante 1 año fue del 97% (IC del 95%: [94%-99%]) y durante 2 años fue del 90% (IC del 95%: [86%-95%]). El 42% de los pacientes resistentes a imatinib con RCyM no anterior a imatinib (n = 188) alcanzó una RCyM con dasatinib. Hubo 45 mutaciones BCR-ABL diferentes en un 38% de los pacientes incluidos en este ensayo. La respuesta hematológica completa o RCyM se alcanzó en pacientes que portan una gran variedad de mutaciones BCR-ABL asociadas con la resistencia a imatinib excepto T315I. Las tasas de RCyM a los

dos años fueron similares a aquellos pacientes que tenían una mutación basal BCR-ABL, mutación P-loop, o que no tenían mutación (63%, 61% y 62% respectivamente).

Entre los pacientes resistentes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 88% (IC del 95%: [84%-92%]) a 1 año y un 75% (IC del 95% [69%-81%]) a los 2 años. Entre los pacientes intolerantes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 98% (IC del 95%[95%-100%]) a 1 año y del 94% (IC del 95% [88%-99%]) a los 2 años.

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

LMC en Fase Acelerada

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 174 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (161 resistentes y 13 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 82 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 14 meses con un 31% de los pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 41 pacientes con una RCyC) fue del 46% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Mieloide

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 109 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (99 resistentes y 10 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 48 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 3,5 meses con un 12% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 19 pacientes con una RCyC) fue del 68% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Linfoide y LLA Ph+

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes con LMC en crisis blástica linfoide o LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib. Un total de 48 pacientes con LMC blástica linfoide recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (42 resistentes y 6 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 28 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 3 meses con un 2% de pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 22 pacientes tratados con una RCyC) fue del 50% a los 24 meses. Además, 46 pacientes con LLA Ph+ recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (44 resistentes y 2 intolerantes a imatinib). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 18 meses. La mediana de la duración del tratamiento con dasatinib fue de 3 meses con un 7% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 25 pacientes tratados con una RCyC) fue del 52% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia. Además se puede destacar que las respuestas hematológicas mayores (RHM) fueron alcanzadas rápidamente (la mayoría dentro de los 35 días desde la primera administración de dasatinib en los pacientes con LMC en crisis blástica linfoide y dentro de los 55 días en los pacientes con LLA Ph+).

Tabla 7: Eficacia de SPRYCEL en ensayos clínicos fase II de brazo único^a

| | Crónica (n = 387) | Acelerada (n = 174) | Blástica Mieloide (n = 109) | Blástica Linfoide (n = 48) | Ph+ ALL (n = 46) |
|---|------------------------------|--------------------------------|--|---|-----------------------------|
| Tasa de respuesta hematológica^b (%) | | | | | |
| RHM _a (95% CI) | n/a | 64% (57-72) | 33% (24-43) | 35% (22-51) | 41% (27-57) |
| RHC (95% CI) | 91% (88-94) | 50% (42-58) | 26% (18-35) | 29% (17-44) | 35% (21-50) |
| NEL (95% CI) | n/a | 14% (10-21) | 7% (3-14) | 6% (1-17) | 7% (1-18) |
| Duración de MaHR (%; estimados Kaplan-Meier) | | | | | |
| 1 año | n/a | 79% (71-87) | 71% (55-87) | 29% (3-56) | 32% (8-56) |
| 2 años | n/a | 60% (50-70) | 41% (21-60) | 10% (0-28) | 24% (2-47) |
| Respuesta citogenética^c (%) | | | | | |
| RCyM (IC 95%) | 62% (57-67) | 40% (33-48) | 34% (25-44) | 52% (37-67) | 57% (41-71) |
| RCyC (IC 95%) | 54% (48-59) | 33% (26-41) | 27% (19-36) | 46% (31-61) | 54% (39-69) |
| Supervivencia (%; estimados Kaplan-Meier) | | | | | |
| Libre de Progression | | | | | |
| 1 año | 91% (88-94) | 64% (57-72) | 35% (25-45) | 14% (3-25) | 21% (9-34) |
| 2 años | 80% (75-84) | 46% (38-54) | 20% (11-29) | 5% (0-13) | 12% (2-23) |
| Global | | | | | |
| 1 año | 97% (95-99) | 83% (77-89) | 48% (38-59) | 30% (14-47) | 35% (20-51) |
| 2 años | 94% (91-97) | 72% (64-79) | 38% (27-50) | 26% (10-42) | 31% (16-47) |

Los datos descritos en esta tabla son de ensayos en los que se ha utilizado una dosis inicial de 70 mg dos veces al día. Ver sección 4.2 para la dosis inicial recomendada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dos ensayos abiertos, aleatorizados, se han llevado a cabo para evaluar la eficacia de dasatinib administrado una vez al día comparado con dasatinib administrado dos veces al día. Los resultados descritos abajo se basan en un mínimo de 24 meses y 60 meses de seguimiento después del comienzo del tratamiento con dasatinib.

1.- En el ensayo de LMC en fase crónica, la variable principal de eficacia fue la RCyM de los pacientes resistentes a imatinib. La variable de eficacia secundaria fue la tasa de RCyM alcanzada según la dosis diaria total en los pacientes resistentes a imatinib. Otras variables secundarias de eficacia incluyeron la duración de la RCyM, la SLP (supervivencia libre de progresión) y la supervivencia global. Un total de 670 pacientes, de los que 497 eran resistentes a imatinib, fueron aleatorizados a dasatinib 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y

70 mg dos veces al día. La mediana de duración del tratamiento fue de 29 meses (rango 1-66 meses). En pacientes con LMC en fase crónica resistente o intolerante, la mediana de duración del tratamiento para pacientes todavía en tratamiento (N =205) fue de 59 meses (rango 28-66 meses).

La eficacia fue patente en todas las ramas del tratamiento con dasatinib siendo la eficacia comparable (no-inferior) con la toma una vez al día frente a la toma dos veces al día en términos de la variable principal de eficacia (diferencia en tasa de RCyM de 1,9%; IC 95% [-6,8%-10,6%]). En cuanto a la variable secundaria de eficacia de este ensayo se demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) entre la dosis de 100 mg/día y la de 140 mg/día (diferencia en RCyM -0,2%; IC del 95% [-8,9%-8,5%]). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 8 y 9.

Tabla 8: Eficacia de SPRYCEL en el ensayo de optimización de dosis fase III en LMC en Fase Crónica (resultados a 2 años)

| | 100 mg una vez al día n = 167 | 50 mg dos veces al día ^a n = 168 | 140 mg una vez al día ^a n = 167 | 70 mg dos veces al día ^a n = 168 |
|---|----------------------------------|--|---|--|
| Todos los pacientes | | | | |
| Pacientes resistentes a imatinib | n = 124 | n = 124 | n = 123 | n = 126 |
| Tasas de respuesta hematológica^b (%) (95% IC) | | | | |
| RHC | 92% (86-95) | 92% (87-96) | 87% (81-92) | 88% (82-93) |
| Respuesta citogenética^c (%) (95% IC) | | | | |
| RCyM | | | | |
| Todos los pacientes | 63% (56-71) | 61% (54-69) | 63% (55-70) | 61% (54-69) |
| Pacientes resistentes imatinib | 59% (50-68) | 56% (47-65) | 58% (49-67) | 57% (48-66) |
| RCyC | | | | |
| Todos los pacientes | 50% (42-58) | 50% (42-58) | 50% (42-58) | 54% (46-61) |
| Pacientes resistentes Imatinib | 44% (35-53) | 42% (33-52) | 42% (33-52) | 48% (39-57) |
| Respuesta Molecular Mayor^d (%) (95% IC) | | | | |
| Todos los pacientes | 69% (58-79) | 70% (59-80) | 72% (60-82) | 66% (54-76) |
| Pacientes resistentes imatinib | 72% (58-83) | 69% (54-81) | 63% (48-76) | 64% (50-76) |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

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

RHC (LMC crónica): WBC ≤ LSN institucional, plaquetas < 450.000/mm³, no blastos o promielocitos en sangre periférica, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no infiltración extramedular.

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

^d Criterios de Respuesta Molecular Mayor: definida como BCR-ABL/control transcripciones ≤ 0.1% por RQ-PCR en muestras de sangre periférica. La Respuesta Molecular se evaluó en un subgrupo de pacientes evaluados que tuvieron una RCyC.

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

Tabla 9: Eficacia de SPRYCEL en el ensayo de Fase III de optimización de dosis en LMC Fase Crónica (resultados a 5 años)

| | 100 mg una vez al día n = 167 | 50 mg dos veces al día ^a n = 168 | 140 mg una vez al día ^a n = 167 | 70 mg dos veces al día ^a n = 168 |
|---|----------------------------------|--|---|--|
| Todos los pacientes | | | | |
| Pacientes resistentes a imatinib | n = 124 | n = 124 | n = 123 | n = 126 |
| Supervivencia (% [95% IC]; estimados Kaplan-Meier) | | | | |
| Libre de progresión ^b | | | | |
| 1 Año | | | | |
| Todos los pacientes | 90% (86-95) | 86% (81-92) | 88% (82-93) | 87% (82-93) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 88% (82-94) | 84% (77-91) | 86% (80-93) | 85% (78-91) |
| 2 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 80% (73-87) | 76% (68-83) | 75% (67-82) | 76% (68-83) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 77% (68-85) | 73% (64-82) | 68% (59-78) | 72% (63-81) |
| 5 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 51% (41-60) | 56% (47-65) | 42% (32-52) | 52% (44-61) |

| | | | | |
|----------------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| Pacientes resistentes a imatinib | 49% (39-59) | 55% (44-65) | 33% (21-44) | 51% (41-61) |
| Supervivencia Global | | | | |
| 1 Año | | | | |
| Todos los pacientes | 96% (93-99) | 96% (93-99) | 96% (93-99) | 94% (90-98) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 94% (90-98) | 95% (91-99) | 97% (93-100) | 92% (87-97) |
| 2 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 91% (86-96) | 90% (86-95) | 94% (90-97) | 88% (82-93) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 89% (84-95) | 89% (83-94) | 94% (89-98) | 84% (78-91) |
| 5 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 78% (72-85) | 75% (68-82) | 79% (72-86) | 73% (66-80) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 77% (69-85) | 73% (64-81) | 76% (66-85) | 70% (62-78) |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

^b Progresión se definió como un incremento en el recuento de WBC, pérdida de CHR o MCyR, $\geq 30\%$ incremento en metafases Ph+, AP/BP confirmada enfermedad o muerte. PFS se analizó en base al principio de intención de tratamiento y los pacientes fueron seguidos con respecto a eventos incluyendo tratamiento posterior.

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

En pacientes resistentes a imatinib que recibieron 100 mg una vez al día, la Respuesta Molecular Mayor (RMM) en todos los pacientes evaluados para RMM se alcanzó en un 35% a los 2 años y en un 42% en los 5 primeros años.

La eficacia también se evaluó en pacientes que eran intolerantes a imatinib. En esta población de pacientes que recibieron 100 mg una vez al día, la RCyM se alcanzó en un 77%, y la RCyC en un 67%. En la población intolerante que recibió 100 mg una vez al día, la RMM en todos los pacientes evaluados para RMM se alcanzó en un 43% en los 2 primeros años y en un 53% en los 5 primeros años. Basados en los estimados de Kaplan-Meier, todos los pacientes intolerantes a imatinib (100%) mantuvieron una RCyM durante 1 año y un 92% (IC del 95% [80%-100%]) mantuvieron una RCyM durante 18 meses. La tasa estimada de SLP en esta población fue del 97% (IC del 95% [92%-100%]) a 1 año y un 87% (IC del 95% [76%-99%]) a 2 años y un 56% (IC del 95%: [37%-76%]) a 5 años. La proporción estimada de supervivencia global fue del 100% a 1 año y del 95% (IC del 95% [88%-100%]) a 2 años y de un 82% (IC del 95%: [70%-94%]) a 5 años.

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

La pauta posológica con “una vez al día” demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) a la obtenida con “dos veces al día” respecto a la variable principal (diferencia en RHM 0,8%; IC 95% [-7,1% - 8,7%]). Las tasas de respuesta se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10: Eficacia de SPRYCEL en ensayos fase III de optimización de dosis: Fase Avanzada de LMC y LLA Ph+

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

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para LMC en fase avanzada y LLA Ph+ (ver sección 4.2).

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

RHC: WBC ≤ LSN institucional, ANC ≥ 1.000/mm³, plaquetas ≥ 100.000/mm³, sin blastos o promielocitos en sangre periférica,

blastos de médula ósea ≤ 5%, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no infiltración extramedular. NEL: mismo criterio como para RHC pero ANC ≥ 500/mm³, y < 1.000/mm³, o plaquetas ≥ 20.000/mm³ y ≤ 100.000/mm³.

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

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

La mediana de la duración de la RHMa en pacientes con fase acelerada de LMC no se alcanzó para ningún grupo; la mediana de la SLP fue de 25 y 26 meses para el grupo de 140 mg una vez al día y para el de 70 mg dos veces al día respectivamente; y la mediana de la supervivencia global no se alcanzó para el grupo de 140 mg una vez al día y fue de 31 meses para el grupo de 70 mg dos veces al día.

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

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

Población pediátrica

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con SPRYCEL en uno o más grupos de la población pediátrica en leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación) y leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Los datos de sujetos sanos que recibieron una dosis única, de 100 mg de dasatinib 30 minutos después de una comida rica en grasas indicaron un aumento del 14% en el ABC medio de dasatinib. Una dieta pobre en grasas 30 minutos antes de la administración de dasatinib produjo un aumento del 21% en la media de AUC para dasatinib. Los efectos debidos a los alimentos no representan cambios clínicamente relevantes en la exposición al fármaco.

Distribución

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

Biotransformación

Dasatinib se ampliamente metabolizado en los seres humanos por múltiples enzimas implicadas en la transformación de los metabolitos. En sujetos sanos que recibieron 100 mg de dasatinib marcado con [^{14}C], la fracción de dasatinib inalterada representó el 29% de la radiactividad circulante en el plasma. La concentración plasmática y la actividad medida *in vitro* indican que es poco probable que los metabolitos de dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacología observada del producto. El CYP3A4 es una enzima importante responsable del metabolismo de dasatinib.

Eliminación

La eliminación se produce predominantemente por las heces, principalmente como metabolitos. Después de una dosis oral única de dasatinib marcado con [^{14}C], aproximadamente el 89% de la dosis se eliminó en 10 días recuperándose un 4% y 85% de la radioactividad en orina y heces, respectivamente. La fracción inalterada de dasatinib representó el 0,1% y el 19% de la dosis en orina y heces, respectivamente, mientras que el resto de la dosis se eliminó como metabolitos.

Insuficiencia hepática y renal

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dosis única de dasatinib se evaluó en 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada que recibieron una dosis de 50 mg y en 5 pacientes con insuficiencia hepática grave que recibieron una dosis de 20 mg y se compararon con voluntarios sanos que recibieron una dosis de 70 mg de dasatinib. La media de la C_{\max} y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 47% y un 8% respectivamente en aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada comparados con aquellos que tienen una función hepática normal. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave, la media de la C_{\max} y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 43% y un 28% respectivamente comparados con aquellos que tienen una función hepática normal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

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

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

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

En un estudio de carcinogenicidad a dos años, las ratas recibieron dasatinib a dosis orales de 0,3, 1 y 3 mg/kg/día. La dosis más alta dió como resultado un nivel plasmático (AUC) generalmente equivalente a la exposición humana correspondiente al rango de dosis iniciales recomendadas desde 100 mg a 140 mg diarios. Se advirtió un incremento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas celulares escamosos y papilomas en útero y cervix en hembras a dosis altas y de adenomas de próstata en machos a dosis bajas. No se conoce la relevancia de los hallazgos de estudios de carcinogenicidad de ratas en los humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica

Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisteres Alu/Alu (blíster calendario o blíster precortado unidosis).
Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno a prueba de niños. Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos con película; en 4 blísteres de 14 comprimidos recubiertos con película cada uno.

Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos con película, en blísteres precortados unidosis .

Envase conteniendo un frasco con 60 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los comprimidos recubiertos con película constan de un núcleo del comprimido, rodeado de una cubierta pelicular para prevenir la exposición de los profesionales sanitarios al principio activo. Sin embargo, si los comprimidos recubiertos con película se aplastan o se rompen accidentalmente, los profesionales sanitarios deben llevar guantes desechables de quimioterapia para minimizar el riesgo de la exposición dérmica durante la correcta eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/363/004

EU/1/06/363/007

EU/1/06/363/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/noviembre/2006

Fecha de la última renovación: 20/noviembre/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de dasatinib (como monohidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 67,5 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película oval, de color blanco a blanquecino, biconvexo, con “BMS” grabado en una cara y “528” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SPRYCEL está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).
- leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib.
- leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

La dosis de inicio recomendada para LMC en fase acelerada, crisis blástica mieloide o linfoide (fases avanzadas) o en LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) es de 140 mg una vez al día administrada por vía oral (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento

En ensayos clínicos, el tratamiento con SPRYCEL se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ya no se tolerara por el paciente. No se ha investigado el efecto de la suspensión del tratamiento después de conseguirse una respuesta citogenética completa (RCyC).

Para alcanzar la dosis recomendada, SPRYCEL está disponible como comprimidos recubiertos con película de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg y 140 mg. Se recomienda el incremento o la reducción de la dosis en base a la respuesta del paciente y a la tolerabilidad.

Escalado de dosis

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

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

En los ensayos clínicos, la mielosupresión requirió una reducción de la dosis o la suspensión temporal o permanente del tratamiento en estudio. Se realizaron transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos en los pacientes que lo requirieron. Se administraron factores de crecimiento hematopoyéticos en los pacientes con mielosupresión resistente. Las directrices para los ajustes de la dosis se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia

| | | |
|--|--|--|
| LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día) | RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none">1 Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 50 x 10⁹/l.2 Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original.3 Si las plaquetas < 25 x 10⁹/l y/o un nuevo descenso del RAN < 0,5 x 10⁹/l durante > 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir dosis de modo adicional hasta 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir el tratamiento (para pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo incluyendo imatinib). |
| LMC en fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg, una vez al día) | RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none">1 Descartar que la citopenia esté relacionada con la leucemia (aspirado y/o biopsia medular).2 Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/l y reanudar a la dosis inicial original.3 Ante un nuevo episodio de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio).4 Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 180 mg una vez al día. |

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica, moderada, grado 2, con dasatinib, se interrumpirá el tratamiento hasta que el acontecimiento se haya resuelto o hasta que haya retornado al nivel basal. Continuar con la misma dosis si es la primera vez que ocurre y reducir la dosis si es un acontecimiento recurrente. Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica grave, grado 3 ó 4, con dasatinib, el tratamiento debe interrumpirse hasta que el acontecimiento se haya resuelto. Posteriormente, si es conveniente, el tratamiento puede reanudarse, a una dosis reducida, dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento. Para pacientes con LMC en fase crónica que hayan recibido 100 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 80 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional desde 80 mg una vez al día hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario. Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) que hayan recibido 140 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 100 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario.

Derrame pleural: si se diagnóstica un derrame pleural, interrumpir el tratamiento con dasatinib hasta que el paciente sea asintomático o haya retornado a su estado basal. Si el episodio no mejora dentro de aproximadamente una semana, considerar un tratamiento con diuréticos o corticosteroides o ambos al mismo tiempo (ver secciones 4.4 y 4.8). Una vez resuelto el primer episodio, considerar la reintroducción de dasatinib al mismo nivel de dosis. Tras la resolución de un episodio posterior, reintroducir dasatinib con un nivel de dosis reducido. Una vez resuelto un episodio grave (grado 3 ó 4), el tratamiento puede continuarse como proceda a un nivel de dosis reducido dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía, la seguridad y eficacia de SPRYCEL en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada. Sin embargo, SPRYCEL debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos con SPRYCEL en pacientes con función renal reducida (el estudio en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina en suero > 3 veces el límite superior del rango normal, y ensayos en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib excluyó a pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1,5 veces el límite superior del rango normal). Como el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos representa < 4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

Forma de administración

SPRYCEL debe ser administrado por vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Interacciones clínicamente relevantes

Dasatinib es un sustrato y un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4. Por tanto, existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente, que se metabolizan fundamentalmente por CYP3A4 o que modulan su actividad (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y medicamentos que inhiban de forma potente el CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) puede aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben dasatinib (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib con medicamentos inductores de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contienen *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a dasatinib, incrementando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en pacientes que reciben dasatinib, deberá optarse por la coadministración con medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4 (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática del sustrato de CYP3A4. Por tanto, se debe garantizar precaución cuando se coadministre dasatinib con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina) (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y antagonistas de la histamina tipo 2 (H₂) (p. ej., famotidina), o los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio puede reducir la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la utilización de los antagonistas-H₂ o inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, pueden administrarse productos con hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de dasatinib (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Basado en los hallazgos de un estudio farmacocinético de dosis única, los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2). Debido a las limitaciones de este ensayo clínico, se recomienda precaución al administrar dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Reacciones adversas importantes

Mielosupresión

El tratamiento con dasatinib se asocia a anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. En los pacientes resistentes o intolerantes a imatinib, deben realizarse hemogramas completos cada semana durante los 2 primeros meses, y posteriormente cada mes o con la frecuencia que le sea indicada clínicamente. En pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico, deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante las primeras 6 semanas, cada 3 meses durante 2 años y cada 6 meses a partir de los 2 años. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló interrumpiendo temporalmente la administración de dasatinib o reduciendo la dosis (ver secciones 4.2 y 4.8).

Sangrado

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, 1 paciente (< 1%) que recibió dasatinib comparado con 2 pacientes (1%) que recibieron imatinib tuvieron hemorragia grado 3 ó 4 tras un seguimiento mínimo de 12 meses. En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, se produjeron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SNC) en < 1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron, según los Criterios de Toxicidad Común (CTC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo

hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib. La mayoría de los sangrados relacionados en estos pacientes fueron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4 (ver sección 4.8). Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con SPRYCEL afecta de modo reversible a la activación de plaquetas.

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

Retención de líquidos

Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó retención de líquidos grado 3 ó 4 en 2 pacientes (1%) en cada uno de los grupos de tratamiento con dasatinib e imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses (ver sección 4.8). En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se notificó retención hídrica grado 3 ó 4 en el 11% de los pacientes, incluyendo derrames pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y el 2% de los pacientes respectivamente. En estos ensayos, se notificó ascitis y edema generalizado grado 3 ó 4 en $< 1\%$ de los pacientes y edema pulmonar grado 3 ó 4 en el 1% de los pacientes.

Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de tórax. Los derrames pleurales grado 3 ó 4, pueden requerir toracocentesis y oxigenoterapia. La retención de líquidos se trató normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides (ver secciones 4.2 y 4.8). A pesar de que el perfil de seguridad de SPRYCEL en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar episodios de retención de líquidos y de disnea y deben ser monitorizados cuidadosamente. La retención de líquidos se notificó menos frecuentemente en pacientes tratados con una pauta posológica de una vez al día comparados con pautas de dos veces al día en dos ensayos de Fase III de optimización de dosis (ver sección 4.8).

Hipertensión arterial pulmonar (HTPA)

La HTPA (hipertensión pulmonar arterial precapilar confirmada por cateterismo derecho) ha sido notificada asociada al tratamiento con dasatinib en notificaciones postcomercialización (ver sección 4.8). En estos casos, la HTPA se notificó después del inicio del tratamiento con dasatinib, incluyendo casos tras más de un año de tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con dasatinib, debe evaluarse si el paciente presenta signos o síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente. En caso positivo, deberá realizarse una ecocardiografía al inicio del tratamiento. Esta prueba deberá valorarse si el paciente presentara factores de riesgo de enfermedad cardíaca o pulmonar. En los pacientes que desarrollen disnea y fatiga tras el inicio del tratamiento se deberán evaluar las etiologías más comunes incluyendo derrame pleural, edema pulmonar, anemia o infiltrados pulmonares. De acuerdo con las recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas no hematológicas (ver sección 4.2) deberá reducirse la dosis de dasatinib o interrumpir el tratamiento durante esta evaluación. Si no se encontrase explicación, o si no se produce una mejoría con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento, debe considerarse el diagnóstico de HTPA. La aproximación diagnóstica debe seguir las directrices de la práctica clínica habitual. Si se confirma la HTPA, interrumpir permanentemente el tratamiento con dasatinib. El seguimiento de la HTPA deberá realizarse de acuerdo a las directrices de la práctica clínica habitual. Tras la suspensión del tratamiento en pacientes con HTPA, se han observado mejoras en los parámetros clínicos y hemodinámicos.

Prolongación de QT

Los datos *in vitro* sugieren que dasatinib tiene capacidad de prolongar la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QT) (ver sección 5.3). En 258 pacientes tratados con dasatinib y 258 pacientes tratados con imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses, en el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó en 1 paciente (< 1%) en cada grupo una prolongación QT_c como una reacción adversa. La mediana de cambio en el QT_cF desde el nivel basal fue de 3,0 mseg en los pacientes tratados con dasatinib comparados con los 8,2 mseg en los pacientes tratados con imatinib. Un paciente (< 1%) en cada grupo experimentó un QT_cF > 500 mseg. En 865 pacientes con leucemia, tratados con dasatinib, el cambio medio del intervalo QT_c respecto a los valores basales, aplicando el método de Fridericia (QT_cF) fue de 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg (ver sección 4.8).

De los 2.182 pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, que recibieron dasatinib en los ensayos clínicos, 15 (1%) pacientes presentaron prolongación QT_c como una reacción adversa. Veintiún de estos pacientes (1%) tuvieron un QT_cF > 500 mseg.

Dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QT_c. Esto incluye pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de QT largo, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que induzcan prolongación de QT y pacientes en tratamiento con dosis altas acumulativas de antraciclinas. La hipopotasemia o hipomagnesemia debe corregirse antes de la administración de dasatinib.

Reacciones adversas cardíacas

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

Sí aparecen estos signos o síntomas clínicos, se aconseja al médico interrumpir la administración de dasatinib. Después de su resolución, debe realizarse una evaluación funcional antes de continuar el tratamiento con dasatinib. Dasatinib puede reintroducirse a la dosis original si los acontecimientos adversos fueron leves/moderados (\leq grado 2) y reintroducirse a una dosis reducida si los acontecimientos fueron graves (\geq grado 3) (ver sección 4.2). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitorizados periódicamente.

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

Lactosa

Este medicamento contiene 135 mg de lactosa monohidrato en la dosis diaria de 100 mg y 189 mg de lactosa monohidrato en una dosis diaria de 140 mg. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib

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

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

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de dasatinib

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

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

Es probable que la supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas-H₂ o inhibidores de la bomba de protones (p. ej., famotidina y omeprazol) reduzca la exposición a dasatinib. En un ensayo de dosis única en sujetos sanos, la administración de famotidina 10 horas antes de una dosis única de SPRYCEL redujo la exposición a dasatinib en un 61%. En un ensayo de 14 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de SPRYCEL 22 horas después de una dosis de 40 mg de omeprazol durante 4 días, en el estado de equilibrio, redujo el AUC de dasatinib en un 43% y la C_{max} en un 42%. Debe valorarse el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas-H₂ o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciban tratamiento con SPRYCEL (ver sección 4.4).

Antiácidos

Los datos preclínicos demuestran que la solubilidad de dasatinib es pH-dependiente. En sujetos sanos, el uso simultáneo de antiácidos con hidróxido de aluminio/magnesio y SPRYCEL redujo el AUC de una dosis única de SPRYCEL un 55% y la C_{max} un 58%. Sin embargo, cuando los antiácidos se administraron 2 horas antes de una dosis única de SPRYCEL, no se observaron cambios relevantes en la concentración o la exposición a dasatinib. Así pues, los antiácidos deben administrarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de SPRYCEL (ver sección 4.4).

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por dasatinib

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un ensayo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de dasatinib aumentó el AUC y la C_{max} de la simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4 un 20% y 37% respectivamente. No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de dasatinib. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides ergóticos [ergotamina, dihidroergotamina]) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo dasatinib (ver sección 4.4). La información *in vitro* indica un riesgo potencial de interacción con sustratos CYP2C8, tales como glitazonas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

En base a la experiencia en humanos, se sospecha que dasatinib pueda causar malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural y efectos farmacológicos perjudiciales en el feto cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

SPRYCEL no debe utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica de la mujer requiere tratamiento con dasatinib. Si SPRYCEL se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos que se detallan a continuación corresponden a la exposición a SPRYCEL en 2.440 pacientes en ensayos clínicos incluyendo 258 pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico y 2.182 pacientes con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib. En el ensayo de LMC de nuevo diagnóstico, los pacientes tuvieron un mínimo de 48 meses de seguimiento (dosis inicial de 100 mg una vez al día) y en los de LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib 1.520 pacientes tuvieron un mínimo de 24 meses de seguimiento y 662 pacientes con LMC en fase crónica, tuvieron un mínimo de 60 meses (con una dosis inicial de 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 70 mg dos veces al día).

En el ensayo Fase III en curso en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, con un mínimo de 4 años de seguimiento, la mediana de duración del tratamiento es 48,1 meses para ambos, SPRYCEL (rango de 0,03--61,4 meses) e imatinib (rango de 0,3--62,2 meses); la mediana de la dosis diaria media fue 99 mg y 400 mg respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento en 2.182 pacientes con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib fue de 15 meses (rango de 0-65,6 meses). En pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia a imatinib, la mediana de la duración del tratamiento para pacientes que continúan en tratamiento (n=205) fue de 59 meses (rango de 28-66 meses). De los 2.440 pacientes tratados, el 23% tenían ≥ 65 años, mientras que el 5% tenían ≥ 75 años.

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

En el ensayo Fase III, en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, el tratamiento se interrumpió por reacciones adversas en el 5% de los pacientes tratados con SPRYCEL y en el 4% de los pacientes tratados con imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las tasas acumuladas de suspensión fueron del 12 % y del 7 % respectivamente. Entre los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, las tasas de suspensión por reacciones adversas a 2 años fueron del 15% en LMC en fase crónica, para todas las dosis, 16% en fase acelerada, 15% en crisis blástica mieloide, 8% con crisis blástica linfóide y en el 8% con LLA Ph+. En el ensayo Fase III de optimización de dosis en pacientes con LMC en fase crónica, con un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa de suspensión del tratamiento debido a las reacciones adversas fue 18% en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día.

La mayoría de los pacientes intolerantes a imatinib con LMC en fase crónica fueron capaces de tolerar el tratamiento con SPRYCEL. En ensayos clínicos con 24 meses de seguimiento en LMC fase crónica, 10 de los 215 pacientes con intolerancia a imatinib presentaron la misma toxicidad no hematológica grado 3-4 con SPRYCEL que tuvieron con imatinib; 8 de los 10 pacientes se manejaron con reducción de dosis y fueron capaces de continuar el tratamiento con SPRYCEL.

Basadas en un seguimiento mínimo de 12 meses, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con SPRYCEL con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural) (19%), diarrea (17%), cefalea (12%), erupción cutánea (11%), dolor musculoesquelético (11%), náuseas (8%), fatiga (8%), mialgia (6%), vómitos (5%) e inflamación muscular (4%). Tras un seguimiento mínimo de 48 meses, las tasas acumuladas de cefalea (13%), erupción cutánea (13%), dolor músculo esquelético (13%), náuseas (11%), fatiga (10%), mialgias (7%), vómitos (5%), e inflamación muscular o espasmos (5%) se incrementaron hasta $\leq 3\%$. Las tasas acumuladas de retención de líquidos y diarrea fueron del 35% y del 22% respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en pacientes en tratamiento con SPRYCEL con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), diarrea, cefalea, náuseas, erupción cutánea, disnea, hemorragias, fatiga, dolor musculoesquelético, infección, vómitos, tos, dolor abdominal y fiebre. Neutropenia febril relacionada con el tratamiento se notificó en un 5% de los pacientes tratados con SPRYCEL con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, excluyendo anomalías de laboratorio, se notificaron en pacientes tratados con SPRYCEL, en ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización (Tabla 2). Estas reacciones se presentan clasificadas por órganos y frecuencias. Se definen las frecuencias como: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); *no conocida* (no puede estimarse de los datos post-comercialización disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

| | |
|--|---|
| Infecciones e infestaciones | |
| <i>Muy frecuentes</i> | infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no específica) |
| <i>Frecuentes</i> | neumonía (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes, enterocolitis, sepsis (incluyendo casos poco frecuentes con desenlaces mortales) |
| | |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | |
| <i>Poco frecuentes</i> | síndrome de lisis tumoral |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| <i>Frecuentes</i> | neutropenia febril, pancitopenia |
| <i>Raras</i> | aplasia pura de serie roja |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| <i>Frecuentes</i> | anorexia, alteraciones del apetito, hiperuricemia |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipoalbuminemia |
| Trastornos psiquiátricos | |
| <i>Frecuentes</i> | depresión, insomnio |
| <i>Poco frecuentes</i> | ansiedad, estado confusional, labilidad emocional, disminución de la libido |

| Trastornos del sistema nervioso | |
|---|---|
| <i>Muy frecuentes</i> | cefalea |
| <i>Frecuentes</i> | neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia |
| <i>Poco frecuentes</i> | hemorragia del SNC* ^a , síncope, temblores, amnesia |
| <i>Raras</i> | accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, neuritis óptica, parálisis del nervio VII. |
| Trastornos oculares | |
| <i>Frecuentes</i> | alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco |
| <i>Poco frecuentes</i> | conjuntivitis |
| <i>Raras</i> | problemas de visión |
| Trastornos del oído y del laberinto | |
| <i>Frecuentes</i> | tinnitus |
| <i>Poco frecuentes</i> | vértigo |
| Trastornos cardíacos | |
| <i>Frecuentes</i> | insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca* ^b , derrame pericárdico*, arritmias (incluyendo taquicardia), palpitaciones |
| <i>Poco frecuentes</i> | infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal)*, QT prolongado en electrocardiograma*, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina pectoris, cardiomegalia |
| <i>Raras</i> | cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo |
| <i>No conocida</i> | fibrilación auricular/flutter auricular |
| Trastornos vasculares | |
| <i>Muy frecuentes</i> | hemorragia* ^c |
| <i>Frecuentes</i> | hipertensión, rubor |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipotensión, tromboflebitis |
| <i>Raras</i> | livedo reticularis |
| <i>No conocida</i> | trombosis/embolismo (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| <i>Muy frecuentes</i> | derrame pleural*, disnea, tos |
| <i>Frecuentes</i> | edema pulmonar*, hipertensión pulmonar*, infiltración pulmonar, neumonitis |
| <i>Poco frecuentes</i> | broncoespasmo, asma |
| <i>Raras</i> | síndrome de distrés respiratorio agudo |
| <i>No conocida</i> | enfermedad intersticial pulmonar, hipertensión arterial pulmonar (hipertensión pulmonar arterial precapilar) |
| Trastornos gastrointestinales | |
| <i>Muy frecuentes</i> | diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal |
| <i>Frecuentes</i> | hemorragia gastrointestinal*, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, alteraciones de las mucosas orales |
| <i>Poco frecuentes</i> | pancreatitis, úlceras en el tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis*, fisura anal, disfagia |
| <i>Raras</i> | gastroenteropatía con pérdida de proteínas, íleo |
| <i>No conocida</i> | hemorragia gastrointestinal mortal* |
| Trastornos hepatobiliares | |
| <i>Poco frecuentes</i> | hepatitis, colecistitis, colestasis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| <i>Muy frecuentes</i> | erupción cutánea ^d |
| <i>Frecuentes</i> | alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de piel, urticaria, hiperhidrosis |
| <i>Poco frecuentes</i> | dermatosis neutrofilica febril aguda, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación, paniculitis, úlceras en la piel, ampollas en la piel, alteraciones en las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |

| | |
|---|--|
| <i>Muy frecuentes</i> | dolor musculoesquelético |
| <i>Frecuentes</i> | artralgia, mialgia, , debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular |
| <i>Poco frecuentes</i> | inflamación muscular, rabdomiólisis, tendinitis |
| Trastornos renales y urinarios | |
| <i>Poco frecuentes</i> | insuficiencia renal, frecuencia urinaria, proteinuria |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | |
| <i>Poco frecuentes</i> | ginecomastia, menstruación irregular |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| <i>Muy frecuentes</i> | retención de líquidos*, fatiga, edema superficial* ^c , pirexia |
| <i>Frecuentes</i> | astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizado*, escalofríos |
| <i>Poco frecuentes</i> | malestar, intolerancia a la temperatura |
| Exploraciones complementarias | |
| <i>Frecuentes</i> | pérdida de peso, aumento de peso |
| <i>Poco frecuentes</i> | incremento de la creatin-fosfoquinasa en sangre |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | |
| <i>Frecuentes</i> | contusión |

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

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

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

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

^e Incluye tumefacción auricular, edema en ambos pies, tumefacción del labio inferior, edema conjuntival, edema ocular, tumefacción ocular, edema palpebral, edema facial, tumefacción genital, edema gestacional, edema labial, edema localizado, edema macular, edema genital, edema en el lugar de incisión, edema bucal, edema periférico, edema orbitario, edema peneano, edema periorbitario, edema con fovea, edema escrotal, tumefacción cutánea, tumefacción facial y edema lingual.

* Para detalles adicionales, ver la sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

El tratamiento con SPRYCEL se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica (ver sección 4.4).

Sangrado

Se han notificado hemorragias relacionadas con el tratamiento en pacientes que tomaban SPRYCEL, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC grado 3 ó 4 (ver sección 4.4). En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, 1 paciente (< 1%) que recibía SPRYCEL tuvo hemorragia grado 3 tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de hemorragia grado 3 fue del 1% (2 pacientes). En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se produjeron hemorragias graves del SNC en < 1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron con trombocitopenia grado 4 según los CTC. Se notificaron casos de hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo con imatinib. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos en

estos pacientes estuvieron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4. Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con SPRYCEL afecta de modo reversible a la activación de las plaquetas (ver sección 4.4).

Retención de líquidos

Reacciones adversas variadas como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como “retención de líquidos”. En un ensayo con pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico tras un seguimiento mínimo de 12 meses, se notificó derrame pleural grado 1 y 2 en 26 pacientes (10%) de los que recibieron SPRYCEL. La mediana de tiempo para que se produjese fue de 28 semanas (rango de 4-88 semanas). La mediana de duración del derrame pleural fue de 50 días (rango de 5-585 días). Esta reacción fue generalmente reversible y se manejó interrumpiendo el tratamiento con SPRYCEL y utilizando diuréticos u otras medidas de soporte (ver secciones 4.2 y 4.4). Entre los pacientes tratados con dasatinib con derrame pleural, un 73% tuvieron que interrumpir su dosis durante una mediana de 15 días (6-56 días). El treinta y uno por ciento tuvieron reducción de dosis. Adicionalmente, un 46% recibieron diuréticos concomitantes (duración mediana de 64 días) y un 27% recibieron esteroides concomitantes (duración mediana de 29 días). Un único paciente sufrió una toracocentesis terapéutica. Con un manejo médico adecuado, 23 pacientes (88% de los cuales con derrame pleural) fueron capaces de continuar el tratamiento con SPRYCEL y su eficacia no estuvo afectada (92% alcanzó una respuesta citogenética completa). Otras reacciones adversas con retención de líquidos notificadas en pacientes que están tomando SPRYCEL fueron edema superficial localizado (9%) y edema generalizado (2%). También se notificaron en < 2% de los pacientes insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, derrames pericárdicos, hipertensión pulmonar y edema pulmonar. La tasa acumulada de derrame pleural (todos los grados) relacionada con el medicamento a lo largo del tiempo fue del 10% a 12 meses, 14% a 24 meses, 19% a 36 meses y 24% a 48 meses. Las tasas acumuladas de edema superficial localizado y edema generalizado fueron del 13% y del 4% respectivamente. Las tasas acumuladas de insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca y edema pulmonar fueron 2% y 1% respectivamente y las tasas acumuladas de derrames pericárdicos e hipertensión pulmonar fueron < 3% tras un seguimiento mínimo de 48 meses.

El uso de SPRYCEL se asocia con casos de retención de líquidos grado 3 ó 4 en el 11% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib. Se notificaron casos de derrame pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y 2% de los pacientes, respectivamente. De los pacientes que notificaron derrame pleural grado 3 ó 4, un 87% notificaron mejoría hasta grado 0-2. La ascitis grado 3 ó 4 y el edema generalizado fueron notificados, en cada caso, en < 1%. En el 1% de los pacientes se notificó un edema pulmonar grado 3 ó 4. Los casos de retención de líquidos fueron tratados con medidas adecuadas de soporte que incluyeron la administración de diuréticos o pautas cortas de esteroides.

Hipertensión Pulmonar Arterial (HTPA)

Se han notificado casos de hipertensión pulmonar arterial precapilar (HTPA) confirmada por cateterismo derecho asociados al tratamiento con dasatinib en notificaciones postcomercialización. En estos casos, la HTPA se notificó después del inicio del tratamiento con dasatinib, incluyendo en pacientes en tratamientos de más de un año de duración. En estas notificaciones, los pacientes con HTPA estaban tomando con frecuencia medicamentos concomitantes o tenían otras co-morbilidades además de la patología maligna de base.

En algunos pacientes con HTPA se ha observado mejoría en los parámetros clínicos y hemodinámicos tras suspender el tratamiento con dasatinib.

Prolongación QT

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, un paciente (< 1%) de los pacientes tratados con SPRYCEL y un paciente (< 1%) de los pacientes tratados con imatinib tuvieron un QT_cF > 500 mseg tras un seguimiento mínimo de 12 meses. (ver sección 4.4). No se notificó un QT_cF > 500 mseg en ningún paciente adicional tras un seguimiento mínimo de 48 meses. En 5 estudios Fase II, en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se obtuvieron repetidamente ECGs en condiciones basales y a tiempos pre-especificados durante el tratamiento de 865 pacientes que recibieron 70 mg de SPRYCEL dos veces al día. Estos ECGs fueron

valorados de forma centralizada. El intervalo QT se corrigió por la frecuencia cardíaca mediante el método Fridericia. Para todos los valores post-administración recogidos durante el día 8, el cambio medio respecto a los valores basales del intervalo QTcF estuvo entre 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg. De los 2.182 pacientes que recibieron SPRYCEL en los ensayos clínicos, en 15 (1%) pacientes se notificó como reacción adversa la prolongación QTc informado como una reacción adversa. Veintiún pacientes (1%) presentaron un QTcF > 500 mseg (ver sección 4.4).

Reacciones adversas cardíacas

Los pacientes con factores de riesgo o con historial de enfermedad cardíaca deben ser monitorizados cuidadosamente para los signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca y deberán ser evaluados y tratados adecuadamente (ver sección 4.4).

En el ensayo Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib (mediana de la duración del tratamiento de 23 meses), la incidencia de derrame pleural y fallo cardíaco congestivo/insuficiencia cardíaca, fue menor en pacientes tratados con 100 mg de SPRYCEL una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg de SPRYCEL dos veces al día (Tabla 3a). También se notificó mielosupresión con menor frecuencia en los que recibieron dosis de 100 mg una vez al día (ver anomalías en Pruebas de laboratorio a continuación).

Tabla 3a: Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico fase III de optimización de dosis: Fase Crónica LMC (mínimo 24 meses de seguimiento)

| | 100 mg una vez al día n = 165 | | 140 mg una vez al día ^a n = 163 | | 50 mg dos veces al día ^a n = 167 | | 70 mg dos veces al día ^a n = 167 | |
|---|------------------------------------|-----------|---|-----------|--|-----------|--|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | 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 | 30 | 4 | 31 | 2 | 27 | 4 |
| Retención de líquidos | 34 | 4 | 40 | 7 | 37 | 5 | 40 | 10 |
| Edema superficial | 18 | 0 | 17 | 1 | 19 | 0 | 19 | 1 |
| Derrame pleural | 18 | 2 | 26 | 5 | 24 | 4 | 24 | 5 |
| Edema generalizado | 3 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca ^b | 0 | 0 | 4 | 1 | 1 | 1 | 5 | 3 |
| Derrame pericárdico | 2 | 1 | 6 | 2 | 5 | 2 | 2 | 1 |
| Edema pulmonar | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 1 |
| Hipertensión pulmonar | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Hemorragia | 11 | 1 | 14 | 1 | 10 | 4 | 16 | 2 |
| Sangrado gastrointestinal | 2 | 1 | 2 | 0 | 5 | 3 | 4 | 2 |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

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

Con un mínimo de seguimiento de 60 meses, los datos de seguridad a largo plazo acumulada están disponibles para las dosis de 100 mg una vez al día. Debido a la permisividad del cambio a 100 mg una vez al día, en los otros tres brazos del ensayo, los resultados de seguridad de estos grupos de tratamiento son similares a la dosis de 100 mg una vez al día. Entre pacientes tratados con una dosis inicial de 100 mg una vez al día, las tasas acumuladas de muchas reacciones adversas al medicamento (todos los grados) fueron idénticas a los 2 y 5 años incluyendo fallo cardíaco congestivo/insuficiencia

cardiaca, edema pericárdico, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia gastrointestinal (ver Tabla 3a para datos de reacciones adversas) o muy similar para diarrea (27% frente a un 28%), y edema generalizado (3% frente a 4%). Las reacciones adversas al medicamento (todos los grados) que continuaron produciéndose en pacientes tratados con el esquema de dosis de 100 mg una vez al día a los 2 y a los 5 años incluyeron: retención de líquidos (34% frente a 42%), derrame pleural (18% frente a 24%) y edema superficial (18% frente a 21%). El derrame pleural grado 3 ó 4 entre pacientes tratados con 100 mg una vez al día durante 2 y 5 años fue del 2% frente al 4%, respectivamente.

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

Tabla 3b: Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico fase III de optimización de dosis: Fase Avanzada de LMC y LLA Ph+

| | 140 mg una vez al día n = 304 | | 70 mg dos veces al día ^a n = 305 | |
|---|------------------------------------|-----------|--|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 |
| Reacción adversa | Porcentaje (%) de pacientes | | | |
| Diarrea | 28 | 3 | 29 | 4 |
| Retención de líquidos | 33 | 7 | 43 | 11 |
| Edema superficial | 15 | < 1 | 19 | 1 |
| Derrame pleural | 20 | 6 | 34 | 7 |
| Edema generalizado | 2 | 0 | 3 | 1 |
| Insuficiencia cardíaca | 1 | 0 | 2 | 1 |
| congestiva/ insuficiencia cardíaca ^b | | | | |
| Derrame pericárdico | 2 | 1 | 6 | 2 |
| Edema pulmonar | 1 | 1 | 3 | 1 |
| Ascitis | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Hipertensión pulmonar | 0 | 0 | 1 | < 1 |
| Hemorragia | 23 | 8 | 27 | 7 |
| Sangrado gastrointestinal | 8 | 6 | 12 | 6 |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para LMC en fase avanzada y LLA Ph+ (ver sección 4.2).

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

Anomalías en las Pruebas de laboratorio

Hematología

En el ensayo Fase III en pacientes con LCM en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificaron las siguientes anomalías en las pruebas de laboratorio grado 3 ó 4 tras un seguimiento mínimo de 12 meses en pacientes que estaban tomando SPRYCEL: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%), y anemia (10%). Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las tasas acumuladas de neutropenia, trombocitopenia y anemia fueron del 25%, 20% y 12%, respectivamente.

En pacientes tratados con SPRYCEL con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico que experimentaron mielosupresión grado 3 ó 4, generalmente se produjo recuperación después de una breve suspensión de la dosis y/o reducción, y la suspensión permanente del tratamiento se produjo en el 1,6% de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de suspensión permanente del tratamiento debido a mielosupresión grado 3 ó 4 fue del 2,3%.

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

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

| | Fase crónica (n = 1.150) | Fase acelerada (n = 502) | Crisis blástica mieloide (n = 280) | Crisis blástica linfoide y LLA Ph+ (n = 250) |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|---|
| Porcentaje (%) de pacientes | | | | |
| Parámetros hematológicos | | | | |
| Neutropenia | 48 | 69 | 80 | 79 |
| Trombocitopenia | 42 | 72 | 82 | 78 |
| Anemia | 19 | 55 | 75 | 46 |

CTC grados: neutropenia (Grado 3 $\geq 0,5 < 1,0 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 0,5 \times 10^9/l$) trombocitopenia (Grado 3 $\geq 25 < 50 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 25 \times 10^9/l$) anemia (hemoglobina grado 3 $\geq 65 < 80$ g/l, Grado 4 < 65 g/l).

Las citopenias grado 3 ó 4 acumuladas en pacientes tratados con 100 mg una vez al día fueron similares a los 2 y 5 años, incluyendo: neutropenia (35% vs 36%), trombocitopenia (23% vs 24%) y anemia (13% vs 13%).

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

Bioquímica

En un ensayo en LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó hipofosfatemia grado 3 ó 4 en un 4% de los pacientes tratados con SPRYCEL, y una elevación de las transaminasas grado 3 ó 4, elevación de creatinina y de bilirrubina se notificaron en $< 1\%$ de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de hipofosfatemia grado 3 ó 4 fue del 7%, elevaciones de grado 3 ó 4 de creatinina y bilirrubina fue del 1% y elevaciones de las transaminasas grado 3 ó 4 permanecieron $< 1\%$. No hubo suspensión en el tratamiento con SPRYCEL debido a estos parámetros bioquímicos de laboratorio.

2 años de seguimiento

Se comunicaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 en $< 1\%$ de los pacientes con LMC en fase crónica, (resistente o intolerante a imatinib), pero se notificaron elevaciones con frecuencias más elevadas del 1 al 7% de los pacientes con fases avanzadas de LMC y LLA Ph+. Habitualmente se controlaron mediante reducción de la dosis o suspensión del tratamiento. En el ensayo Fase III de optimización de la dosis, estudio en fase crónica de LMC, elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 fueron notificadas en $\leq 1\%$ de los pacientes con incidencia baja similar en los cuatro grupos tratados. En el ensayo Fase III de optimización de dosis en fase avanzada de LMC y LLA Ph+ elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 se notificaron en el 1% al 4% de los pacientes de los grupos tratados.

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

creatinina grado 3 ó 4 se notificaron en < 1% de los pacientes con LMC en fase crónica con un aumento de la frecuencia del 1 al 4% en los pacientes con LMC en fase avanzada.

Otras poblaciones especiales

Mientras el perfil de seguridad de SPRYCEL en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años de edad y mayores tienen mayor probabilidad de experimentar retención de fluidos y disnea, por lo que deben monitorizarse cuidadosamente (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

La experiencia referente a la sobredosis de SPRYCEL en los ensayos clínicos está limitada a casos aislados. La sobredosis más alta de 280 mg por día durante una semana se notificó en dos pacientes y ambos desarrollaron un descenso significativo en el recuento de plaquetas. Considerando que dasatinib se asocia con mielosupresión grado 3 ó 4 (ver sección 4.4), los pacientes que hayan tomado una dosis mayor de la recomendada deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de mielosupresión y ser tratados con la terapia de soporte adecuada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

In vitro, dasatinib es activo en líneas celulares representativas de variantes de leucemia sensibles y resistentes a imatinib. Los estudios preclínicos demuestran que dasatinib puede superar la resistencia a imatinib resultante de la sobreexpresión de BCR-ABL, mutaciones del dominio de BCR-ABL quinasa, activación de las vías de señalización alternativas que afectan a las quinasas de la familia de SRC (LYN, HCK) y la sobreexpresión del gen (*mdr*) de resistencia múltiple. Además, dasatinib inhibe las quinasas de la familia SRC a concentraciones subnanomolares.

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

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

Se han realizado cuatro ensayos clínicos Fase II con un único brazo de estudio, no controlados y abiertos para determinar la seguridad y la eficacia de dasatinib en pacientes con LMC en fase crónica, acelerada o blástica mieloide, que eran resistentes o intolerantes a imatinib. Un ensayo aleatorizado no comparativo se realizó con pacientes que se encontraban en la fase crónica y habían fracasado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de imatinib. La dosis inicial de dasatinib fue de 70 mg dos veces al día. Se permitieron modificaciones de la dosis para mejorar la actividad o para el manejo de la toxicidad (ver sección 4.2).

Dos ensayos aleatorizados, abiertos Fase III, se realizaron para evaluar la eficacia de dasatinib administrado una vez al día comparado con dasatinib administrado dos veces al día. Además se realizó un ensayo de Fase III, comparativo abierto, aleatorizado en pacientes adultos con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico. La eficacia de dasatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética.

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

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

LMC en Fase Crónica de nuevo diagnóstico

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

Un total de 519 pacientes fueron aleatorizados para un grupo de tratamiento: 259 al grupo de SPRYCEL y 260 al grupo de imatinib. Las características basales estuvieron bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a la edad (mediana de edad de 46 años para el grupo de SPRYCEL y de 49 años para el grupo de imatinib con un 10% y un 11% de pacientes de 65 años de edad o mayores, respectivamente), género (un 44% de mujeres y un 37%, respectivamente) y raza (caucásica 51% y 55%; asiática 42% y 37%, respectivamente). En el estado basal, la distribución del Índice de Hasford fue similar en los grupos de tratamiento con SPRYCEL y en el de imatinib (riesgo bajo: 33% y 34%; riesgo intermedio 48% y 47%; riesgo alto 19% y 19%, respectivamente). Con un mínimo de 12 meses de seguimiento, un 85% de pacientes aleatorizados al grupo de SPRYCEL y un 81% de pacientes aleatorizados al grupo de imatinib estaban todavía recibiendo tratamiento de primera línea. La suspensión dentro de los 12 meses, debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 3% de los pacientes tratados con SPRYCEL y un 5% de los pacientes tratados con imatinib.

Con un mínimo de 48 meses de seguimiento, un 67% de pacientes aleatorizados del grupo de SPRYCEL y un 65% de pacientes aleatorizados del grupo de Imatinib todavía estaban recibiendo tratamiento de primera línea. La suspensión dentro de los 48 meses debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 7% de los pacientes tratados con SPRYCEL y un 7% de los pacientes tratados con imatinib.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 5. Una estadísticamente significativa mayor proporción de pacientes en el grupo de SPRYCEL alcanzó una RCyCc comparada con los pacientes del grupo de imatinib dentro de los primeros 12 meses de tratamiento. La eficacia de SPRYCEL se consideró demostrada a través de los diferentes subgrupos, incluyendo, edad, género, e Índice de Hasford basal.

Tabla 5: Resultados de eficacia en pacientes con nuevo diagnóstico de LMC en fase crónica.

| | SPRYCEL n = 259 | imatinib n = 260 | p-value |
|--|----------------------------|-----------------------------|----------------|
| Tasa de respuesta(95% CI) | | | |
| Respuesta citogenética | | | |
| dentro de 12 meses | | | |
| RcYcC ^a | 76,8% (71,2-81,8) | 66,2% (60,1-71,9) | p< 0,007* |
| RcYc ^b | 85,3% (80,4-89,4) | 73,5% (67,7-78,7) | — |
| dentro de 24 meses | | | |
| RcYcC ^a | 80,3% | 74,2% | — |
| RcYc ^b | 87,3 % | 82,3% | — |
| dentro de 48 meses | | | |
| RcyCc ^a | 82,6 % | 78,5% | — |
| RcYc ^b | 87,6% | 83,8% | — |
| Respuesta Molecular Mayor^c | | | |
| 12 meses | 52,1% (45,9-58,3) | 33,8% (28,1-39,9) | p< 0,00003* |
| 24 meses | 64,5% (58,3-70,3) | 50% (43,8-56,2) | — |
| 48 meses | 75,7% (70,0-80,8) | 62,7% (56,5-68,6) | — |
| Hazard Ratio | | | |
| dentro de 12 meses (99.99% CI) | | | |
| Tiempo hasta RcYcC | 1,55 (1,0-2,3) | | p< 0,0001* |
| Tiempo hasta RMM | 2,01 (1,2-3,4) | | p< 0,0001* |
| Durabilidad de laRcyCc | 0,7 (0,4-1,4) | | p< 0,035 |
| dentro de 24 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hastaRcyCc | 1,49 (1,22-1,82) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,69 (1,34-2,12) | | — |
| Durabilidad de RcYcC | 0,77 (0,55-1,10) | | — |
| dentro de 36 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hastaRcyCc | 1,48 (1,22-1,80) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,59 (1,28-1,99) | | — |
| Duración de RcYcC | 0,77 (0,53-1,11) | | — |
| dentro de 48 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hasta RcYcC | 1,45 (1,20-1,77) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,55 (1,26-1,91) | | — |
| Duración de RcYcC | 0,81 (0,56-1,17) | | — |

a Respuesta citogenética completa confirmada (RcYcC) se define como respuesta obtenida en dos ocasiones consecutivas (como mínimo, separadas por 28 días).

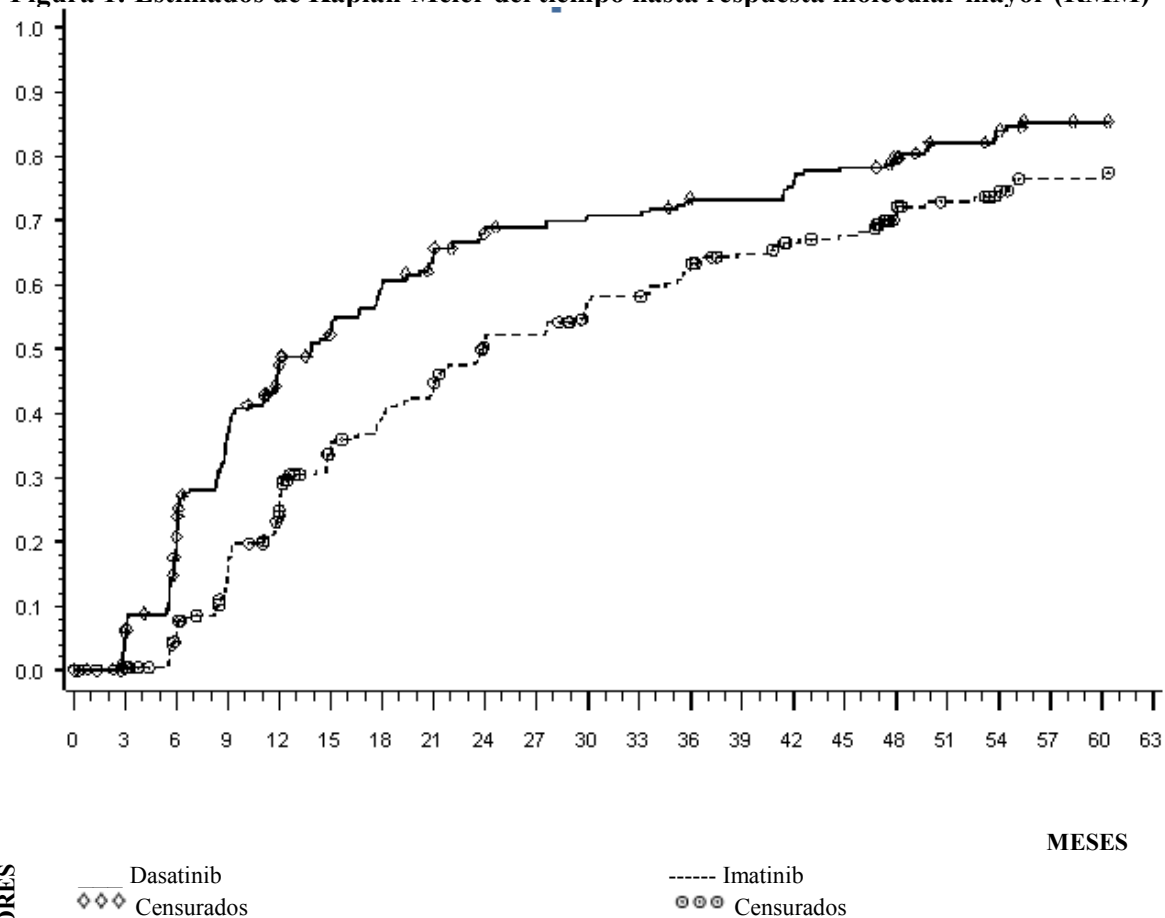
b Respuesta citogenética completa (RCyC) se basa en una única evaluación citogenética de la médula ósea.
 c Respuesta Molecular Mayor (en cualquier momento) se definió como tasas de BCR-ABL $\leq 0.1\%$ por RQ-PCR en muestras de sangre periférica estandarizadas en una escala internacional. Estas tasas son acumulativas representando el seguimiento mínimo para el espacio de tiempo especificado.

*Ajustado por Índice de Hasford y significación estadística indicada a un nivel nominal pre-definido de significación.

IC = intervalo de confianza

Después de 48 meses de seguimiento, la mediana de tiempo hasta RCyC fue de 3,1 meses en el grupo de SPRYCEL, y 5,8 meses en el grupo de imatinib en pacientes con una RCyC confirmada. La mediana de tiempo hasta RMM después de 48 meses de seguimiento fue de 9,2 meses en el grupo de SPRYCEL, y 15,0 meses en el grupo de imatinib en pacientes con RMM. Estos resultados son consistentes con los observados a 12 , 24 y 36 meses.

Figura 1: Estimados de Kaplan-Meier del tiempo hasta respuesta molecular mayor (RMM)



PROPORCIÓN DE RESPONDEDORES

| GRUPO (95% IC) | # RESPONDEDORES / # RANDOMIZADO | TASA DE RIESGO |
|--------------------------|---------------------------------|--------------------|
| DASATINIB | 196/259 | |
| IMATINIB | 163/260 | |
| DASATINIB SOBRE IMATINIB | | 1,55 (1,26 - 1,91) |

Las tasas de RCyC en los grupos de tratamiento con SPRYCEL e imatinib, respectivamente, en 3 meses de tratamiento (54% y 30%), 6 meses (70% y 56%), 9 meses (75% y 63%), 24 meses (80% y 74%) , 36 meses (83% y 77%) y 48 meses (83% y 79%) fueron consistentes con el objetivo primario. Las tasas de RMM en los grupos de tratamiento con SPRYCEL e imatinib, respectivamente en 3 meses de tratamiento (8% y 0,4%), 6 meses (27% y 8%), 9 meses (39% y 18%), 12 meses (46% y 28%), 24 meses (64% y 46%) , 36 meses (67% y 55%) y 48 meses (73% y 60%) también fueron consistentes con el objetivo primario.

La proporción de pacientes que alcanzaron un ratio BCR-ABL, $\leq 0,01\%$ (reducción de log 4) en cualquier momento fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (53% frente a 42%). La proporción de pacientes que alcanzaron un ratio BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (reducción de log 4,5) en cualquier momento fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (37% frente a 30%).

La tasa de RMM en cualquier momento en cada grupo de riesgo determinada por el índice de Hasford fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (riesgo bajo: 90% y 69%; riesgo intermedio: 70% y 63%; riesgo alto: 65% y 52%, respectivamente).

En un análisis exploratorio, más pacientes tratados con dasatinib (84%) alcanzaron respuesta molecular temprana (definida como nivel BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 meses) comparado con los pacientes tratados con imatinib (64%). Los pacientes que alcanzaron respuesta molecular temprana tuvieron un riesgo de transformación bajo, tasa de supervivencia libre de progresión (PFS) alta y tasa de supervivencia global (OS) alta como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Pacientes en el brazo de dasatinib con BCR-ABL $\leq 10\%$ y $> 10\%$ a 3 meses

| Dasatinib N = 235 | Pacientes con BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 meses | Pacientes con BCR-ABL $> 10\%$ a 3 meses |
|-------------------------------------|---|---|
| Número de pacientes (%) | 198 (84,3) | 37 (15,7) |
| Transformación a 48 months, n/N (%) | 6/198 (3,0) | 5/37 (13,5) |
| Tasa de PFS a 48 meses (95% CI) | 93,3% (89,6, 97,0) | 72,9% (55,1, 90,7) |
| Tasa de OS a 48 meses (95% CI) | 95,4% (92,5, 98,3) | 82,9% (70,4, 95,4) |

La progresión se definió como un incremento de glóbulos blancos sanguíneos a pesar de un manejo terapéutico adecuado, pérdida de RHC, RCy parcial, o RCyC, progresión a fase acelerada, fase blástica, o muerte. La tasa estimada de PFS a 48 meses fue del 90% (IC: 86% - 94%) y para ambos grupos de tratamiento con dasatinib e imatinib. A los 48 meses la transformación a la fase acelerada o blástica ocurrió en menos pacientes tratados con dasatinib (n= 8; 3%) comparados con los pacientes tratados con imatinib (n= 14; 5%). Las tasas de supervivencia estimadas a 48 meses para los sujetos tratados con dasatinib e imatinib fueron 93% (IC: 90% - 96%) y 92% (IC: 89 - 95%), respectivamente.

En los pacientes que en los que se notificó progresión de la enfermedad o suspensión del tratamiento con dasatinib o imatinib, se realizó secuenciación de BCR-ABL en las muestras sanguíneas de los pacientes donde estas estaban disponibles. Se observaron tasas de mutación similares en ambos brazos de tratamiento. Las mutaciones detectadas en los pacientes tratados con dasatinib fueron T315I, F317I/L y V299L. Una mutación de espectro diferente se detectó en el brazo de tratamiento con imatinib. Dasatinib no parece ser activo frente a la mutación T315I, en base a los datos in vitro.

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

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

1- Se realizó un ensayo multicéntrico abierto, aleatorizado, no-comparativo en pacientes que habían fallado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de imatinib. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir tratamiento con dasatinib (70 mg dos veces al día) o imatinib (400 mg dos veces al día). Se permitieron cambios al grupo de tratamiento alternativo si los pacientes mostraban pruebas de progresión de la enfermedad o intolerancia que no pudiese controlarse mediante modificación de la dosis. La variable primaria fue RCyM a 12 semanas. Se dispone de resultados de 150 pacientes: 101 asignados aleatoriamente a tratamiento con dasatinib y 49 a imatinib (todos resistentes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la randomización fue de 64 meses en el grupo de dasatinib y 52 meses en el grupo de imatinib. Todos los pacientes habían sido pretratados con diversas líneas terapéuticas. El 93% de la población global de pacientes había alcanzado una respuesta hematológica completa (RHC) previa con imatinib. El 28% y el 29% de los pacientes aleatorizados a dasatinib e imatinib, respectivamente, se había alcanzado una RCyM previa con imatinib.

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

A los 3 meses, se obtuvo una RCyM con mayor frecuencia en el grupo tratado con dasatinib (36%) que en el grupo tratado con imatinib (29%). Es destacable que en el 22% de los pacientes se comunicó respuesta citogenética completa (RCyC) en el grupo tratado con dasatinib, mientras que sólo se alcanzó RCyC en el 8% del grupo tratado con imatinib. Con un tratamiento más largo y seguimiento (mediana de 24 meses) RCyM se alcanzó en un 53% de los pacientes tratados con dasatinib (RCyC en un 44%) y en un 33% de pacientes tratados con imatinib (RCyC en un 18%) antes de cambiar de grupo de tratamiento. Entre los pacientes que habían recibido 400 mg antes de entrar en el ensayo, RCyM se alcanzó en un 61% de pacientes en el grupo de dasatinib y un 50% en el grupo de imatinib.

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

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

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

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

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

Un total de 387 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (288 resistentes y 99 intolerantes). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 61 meses. La mayoría de los pacientes (53%) habían recibido tratamiento previo con imatinib durante más de 3 años. La mayoría de los pacientes resistentes (72%) habían recibido > 600 mg de imatinib. Además del imatinib, el 35% de los pacientes habían recibido previamente quimioterapia citostática, 65% habían recibido tratamiento con interferón y 10% un trasplante de células madre. Un 38% de los pacientes tenían mutaciones basales conocidas relacionadas con la resistencia a imatinib. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 24 meses con un 51% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia. RCyM se alcanzó en un 55% de los pacientes resistentes a imatinib y en un 82% de los pacientes intolerantes a imatinib. Con un mínimo de 24 meses de seguimiento, 21 de 240 pacientes que alcanzaron una RCyM tuvieron progresión y la mediana de duración de la RCyM no fue alcanzada.

Basado en los estimados de Kaplan-Meier, un 95% (IC del 95%: [92%-98%]) de los pacientes mantuvieron RCyM durante 1 año y el 88% (IC del 95%: [83%-93%]) mantuvieron RCyM durante 2 años. La proporción de pacientes que mantuvieron RCyC durante 1 año fue del 97% (IC del 95%: [94%-99%]) y durante 2 años fue del 90% (IC del 95%: [86%-95%]). El 42% de los pacientes resistentes a imatinib con RCyM no anterior a imatinib (n = 188) alcanzó una RCyM con dasatinib. Hubo 45 mutaciones BCR-ABL diferentes en un 38% de los pacientes incluidos en este ensayo. La respuesta hematológica completa o RCyM se alcanzó en pacientes que portan una gran variedad de mutaciones BCR-ABL asociadas con la resistencia a imatinib excepto T315I. Las tasas de RCyM a los

dos años fueron similares a aquellos pacientes que tenían una mutación basal BCR-ABL, mutación P-loop, o que no tenían mutación (63%, 61% y 62% respectivamente).

Entre los pacientes resistentes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 88% (IC del 95%: [84%-92%]) a 1 año y un 75% (IC del 95% [69%-81%]) a los 2 años. Entre los pacientes intolerantes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 98% (IC del 95%[95%-100%]) a 1 año y del 94% (IC del 95% [88%-99%]) a los 2 años.

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

LMC en Fase Acelerada

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 174 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (161 resistentes y 13 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 82 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 14 meses con un 31% de los pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 41 pacientes con una RCyC) fue del 46% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Mieloide

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 109 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (99 resistentes y 10 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 48 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 3,5 meses con un 12% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 19 pacientes con una RCyC) fue del 68% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Linfoide y LLA Ph+

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes con LMC en crisis blástica linfoide o LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib. Un total de 48 pacientes con LMC blástica linfoide recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (42 resistentes y 6 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 28 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 3 meses con un 2% de pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 22 pacientes tratados con una RCyC) fue del 50% a los 24 meses. Además, 46 pacientes con LLA Ph+ recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (44 resistentes y 2 intolerantes a imatinib). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 18 meses. La mediana de la duración del tratamiento con dasatinib fue de 3 meses con un 7% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 25 pacientes tratados con una RCyC) fue del 52% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia. Además se puede destacar que las respuestas hematológicas mayores (RHM) fueron alcanzadas rápidamente (la mayoría dentro de los 35 días desde la primera administración de dasatinib en los pacientes con LMC en crisis blástica linfoide y dentro de los 55 días en los pacientes con LLA Ph+).

Tabla 7: Eficacia de SPRYCEL en ensayos clínicos fase II de brazo único^a

| | Crónica (n = 387) | Acelerada (n = 174) | Blástica Mieloide (n = 109) | Blástica Linfoide (n = 48) | Ph+ ALL (n = 46) |
|---|------------------------------|--------------------------------|--|---|-----------------------------|
| Tasa de respuesta hematológica^b (%) | | | | | |
| RHM _a (95% CI) | n/a | 64% (57-72) | 33% (24-43) | 35% (22-51) | 41% (27-57) |
| RHC (95% CI) | 91% (88-94) | 50% (42-58) | 26% (18-35) | 29% (17-44) | 35% (21-50) |
| NEL (95% CI) | n/a | 14% (10-21) | 7% (3-14) | 6% (1-17) | 7% (1-18) |
| Duración de MaHR (%; estimados Kaplan-Meier) | | | | | |
| 1 año | n/a | 79% (71-87) | 71% (55-87) | 29% (3-56) | 32% (8-56) |
| 2 años | n/a | 60% (50-70) | 41% (21-60) | 10% (0-28) | 24% (2-47) |
| Respuesta citogenética^c (%) | | | | | |
| RCyM (IC 95%) | 62% (57-67) | 40% (33-48) | 34% (25-44) | 52% (37-67) | 57% (41-71) |
| RCyC (IC 95%) | 54% (48-59) | 33% (26-41) | 27% (19-36) | 46% (31-61) | 54% (39-69) |
| Supervivencia (%; estimados Kaplan-Meier) | | | | | |
| Libre de Progression | | | | | |
| 1 año | 91% (88-94) | 64% (57-72) | 35% (25-45) | 14% (3-25) | 21% (9-34) |
| 2 años | 80% (75-84) | 46% (38-54) | 20% (11-29) | 5% (0-13) | 12% (2-23) |
| Global | | | | | |
| 1 año | 97% (95-99) | 83% (77-89) | 48% (38-59) | 30% (14-47) | 35% (20-51) |
| 2 años | 94% (91-97) | 72% (64-79) | 38% (27-50) | 26% (10-42) | 31% (16-47) |

Los datos descritos en esta tabla son de ensayos en los que se ha utilizado una dosis inicial de 70 mg dos veces al día. Ver sección 4.2 para la dosis inicial recomendada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dos ensayos abiertos, aleatorizados, se han llevado a cabo para evaluar la eficacia de dasatinib administrado una vez al día comparado con dasatinib administrado dos veces al día. Los resultados descritos abajo se basan en un mínimo de 24 meses y 60 meses de seguimiento después del comienzo del tratamiento con dasatinib.

1.- En el ensayo de LMC en fase crónica, la variable principal de eficacia fue la RCyM de los pacientes resistentes a imatinib. La variable de eficacia secundaria fue la tasa de RCyM alcanzada según la dosis diaria total en los pacientes resistentes a imatinib. Otras variables secundarias de eficacia incluyeron la duración de la RCyM, la SLP (supervivencia libre de progresión) y la supervivencia global. Un total de 670 pacientes, de los que 497 eran resistentes a imatinib, fueron aleatorizados a dasatinib 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y

70 mg dos veces al día. La mediana de duración del tratamiento fue de 29 meses (rango 1-66 meses). En pacientes con LMC en fase crónica resistente o intolerante, la mediana de duración del tratamiento para pacientes todavía en tratamiento (N =205) fue de 59 meses (rango 28-66 meses).

La eficacia fue patente en todas las ramas del tratamiento con dasatinib siendo la eficacia comparable (no-inferior) con la toma una vez al día frente a la toma dos veces al día en términos de la variable principal de eficacia (diferencia en tasa de RCyM de 1,9%; IC 95% [-6,8%-10,6%]). En cuanto a la variable secundaria de eficacia de este ensayo se demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) entre la dosis de 100 mg/día y la de 140 mg/día (diferencia en RCyM -0,2%; IC del 95% [-8,9%-8,5%]). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 8 y 9.

Tabla 8: Eficacia de SPRYCEL en el ensayo de optimización de dosis fase III en LMC en Fase Crónica (resultados a 2 años)

| | 100 mg una vez al día n = 167 | 50 mg dos veces al día ^a n = 168 | 140 mg una vez al día ^a n = 167 | 70 mg dos veces al día ^a n = 168 |
|---|----------------------------------|--|---|--|
| Todos los pacientes | | | | |
| Pacientes resistentes a imatinib | n = 124 | n = 124 | n = 123 | n = 126 |
| Tasas de respuesta hematológica^b (%) (95% IC) | | | | |
| RHC | 92% (86-95) | 92% (87-96) | 87% (81-92) | 88% (82-93) |
| Respuesta citogenética^c (%) (95% IC) | | | | |
| RCyM | | | | |
| Todos los pacientes | 63% (56-71) | 61% (54-69) | 63% (55-70) | 61% (54-69) |
| Pacientes resistentes imatinib | 59% (50-68) | 56% (47-65) | 58% (49-67) | 57% (48-66) |
| RCyC | | | | |
| Todos los pacientes | 50% (42-58) | 50% (42-58) | 50% (42-58) | 54% (46-61) |
| Pacientes resistentes Imatinib | 44% (35-53) | 42% (33-52) | 42% (33-52) | 48% (39-57) |
| Respuesta Molecular Mayor^d (%) (95% IC) | | | | |
| Todos los pacientes | 69% (58-79) | 70% (59-80) | 72% (60-82) | 66% (54-76) |
| Pacientes resistentes imatinib | 72% (58-83) | 69% (54-81) | 63% (48-76) | 64% (50-76) |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

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

RHC (LMC crónica): WBC ≤ LSN institucional, plaquetas < 450.000/mm³, no blastos o promielocitos en sangre periférica, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no infiltración extramedular.

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

^d Criterios de Respuesta Molecular Mayor: definida como BCR-ABL/control transcripciones ≤ 0.1% por RQ-PCR en muestras de sangre periférica. La Respuesta Molecular se evaluó en un subgrupo de pacientes evaluados que tuvieron una RCyC.

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

Tabla 9: Eficacia de SPRYCEL en el ensayo de Fase III de optimización de dosis en LMC Fase Crónica (resultados a 5 años)

| | 100 mg una vez al día n = 167 | 50 mg dos veces al día ^a n = 168 | 140 mg una vez al día ^a n = 167 | 70 mg dos veces al día ^a n = 168 |
|---|----------------------------------|--|---|--|
| Todos los pacientes | | | | |
| Pacientes resistentes a imatinib | n = 124 | n = 124 | n = 123 | n = 126 |
| Supervivencia (% [95% IC]; estimados Kaplan-Meier) | | | | |
| Libre de progresión ^b | | | | |
| 1 Año | | | | |
| Todos los pacientes | 90% (86-95) | 86% (81-92) | 88% (82-93) | 87% (82-93) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 88% (82-94) | 84% (77-91) | 86% (80-93) | 85% (78-91) |
| 2 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 80% (73-87) | 76% (68-83) | 75% (67-82) | 76% (68-83) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 77% (68-85) | 73% (64-82) | 68% (59-78) | 72% (63-81) |
| 5 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 51% (41-60) | 56% (47-65) | 42% (32-52) | 52% (44-61) |

| | | | | |
|----------------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| Pacientes resistentes a imatinib | 49% (39-59) | 55% (44-65) | 33% (21-44) | 51% (41-61) |
| Supervivencia Global | | | | |
| 1 Año | | | | |
| Todos los pacientes | 96% (93-99) | 96% (93-99) | 96% (93-99) | 94% (90-98) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 94% (90-98) | 95% (91-99) | 97% (93-100) | 92% (87-97) |
| 2 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 91% (86-96) | 90% (86-95) | 94% (90-97) | 88% (82-93) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 89% (84-95) | 89% (83-94) | 94% (89-98) | 84% (78-91) |
| 5 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 78% (72-85) | 75% (68-82) | 79% (72-86) | 73% (66-80) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 77% (69-85) | 73% (64-81) | 76% (66-85) | 70% (62-78) |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

^b Progresión se definió como un incremento en el recuento de WBC, pérdida de CHR o MCyR, $\geq 30\%$ incremento en metafases Ph+, AP/BP confirmada enfermedad o muerte. PFS se analizó en base al principio de intención de tratamiento y los pacientes fueron seguidos con respecto a eventos incluyendo tratamiento posterior.

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

En pacientes resistentes a imatinib que recibieron 100 mg una vez al día, la Respuesta Molecular Mayor (RMM) en todos los pacientes evaluados para RMM se alcanzó en un 35% a los 2 años y en un 42% en los 5 primeros años.

La eficacia también se evaluó en pacientes que eran intolerantes a imatinib. En esta población de pacientes que recibieron 100 mg una vez al día, la RCyM se alcanzó en un 77%, y la RCyC en un 67%. En la población intolerante que recibió 100 mg una vez al día, la RMM en todos los pacientes evaluados para RMM se alcanzó en un 43% en los 2 primeros años y en un 53% en los 5 primeros años. Basados en los estimados de Kaplan-Meier, todos los pacientes intolerantes a imatinib (100%) mantuvieron una RCyM durante 1 año y un 92% (IC del 95% [80%-100%]) mantuvieron una RCyM durante 18 meses. La tasa estimada de SLP en esta población fue del 97% (IC del 95% [92%-100%]) a 1 año y un 87% (IC del 95% [76%-99%]) a 2 años y un 56% (IC del 95%: [37%-76%]) a 5 años. La proporción estimada de supervivencia global fue del 100% a 1 año y del 95% (IC del 95% [88%-100%]) a 2 años y de un 82% (IC del 95%: [70%-94%]) a 5 años.

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

La pauta posológica con “una vez al día” demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) a la obtenida con “dos veces al día” respecto a la variable principal (diferencia en RHM 0,8%; IC 95% [-7,1% - 8,7%]). Las tasas de respuesta se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10: Eficacia de SPRYCEL en ensayos fase III de optimización de dosis: Fase Avanzada de LMC y LLA Ph+

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

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para LMC en fase avanzada y LLA Ph+ (ver sección 4.2).

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

RHC: WBC ≤ LSN institucional, ANC ≥ 1.000/mm³, plaquetas ≥ 100.000/mm³, sin blastos o promielocitos en sangre periférica,

blastos de médula ósea ≤ 5%, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no infiltración extramedular. NEL: mismo criterio como para RHC pero ANC ≥ 500/mm³, y < 1.000/mm³, o plaquetas ≥ 20.000/mm³ y ≤ 100.000/mm³.

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

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

La mediana de la duración de la RHMa en pacientes con fase acelerada de LMC no se alcanzó para ningún grupo; la mediana de la SLP fue de 25 y 26 meses para el grupo de 140 mg una vez al día y para el de 70 mg dos veces al día respectivamente; y la mediana de la supervivencia global no se alcanzó para el grupo de 140 mg una vez al día y fue de 31 meses para el grupo de 70 mg dos veces al día.

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

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

Población pediátrica

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con SPRYCEL en uno o más grupos de la población pediátrica en leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación) y leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Los datos de sujetos sanos que recibieron una dosis única, de 100 mg de dasatinib 30 minutos después de una comida rica en grasas indicaron un aumento del 14% en el ABC medio de dasatinib. Una dieta pobre en grasas 30 minutos antes de la administración de dasatinib produjo un aumento del 21% en la media de AUC para dasatinib. Los efectos debidos a los alimentos no representan cambios clínicamente relevantes en la exposición al fármaco.

Distribución

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

Biotransformación

Dasatinib se ampliamente metabolizado en los seres humanos por múltiples enzimas implicadas en la transformación de los metabolitos. En sujetos sanos que recibieron 100 mg de dasatinib marcado con [14 C], la fracción de dasatinib inalterada representó el 29% de la radiactividad circulante en el plasma. La concentración plasmática y la actividad medida *in vitro* indican que es poco probable que los metabolitos de dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacología observada del producto. El CYP3A4 es una enzima importante responsable del metabolismo de dasatinib.

Eliminación

La eliminación se produce predominantemente por las heces, principalmente como metabolitos. Después de una dosis oral única de dasatinib marcado con [14 C], aproximadamente el 89% de la dosis se eliminó en 10 días recuperándose un 4% y 85% de la radioactividad en orina y heces, respectivamente. La fracción inalterada de dasatinib representó el 0,1% y el 19% de la dosis en orina y heces, respectivamente, mientras que el resto de la dosis se eliminó como metabolitos.

Insuficiencia hepática y renal

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dosis única de dasatinib se evaluó en 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada que recibieron una dosis de 50 mg y en 5 pacientes con insuficiencia hepática grave que recibieron una dosis de 20 mg y se compararon con voluntarios sanos que recibieron una dosis de 70 mg de dasatinib. La media de la C_{max} y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 47% y un 8% respectivamente en aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada comparados con aquellos que tienen una función hepática normal. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave, la media de la C_{max} y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 43% y un 28% respectivamente comparados con aquellos que tienen una función hepática normal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

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

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

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

En un estudio de carcinogenicidad a dos años, las ratas recibieron dasatinib a dosis orales de 0,3, 1 y 3 mg/kg/día. La dosis más alta dió como resultado un nivel plasmático (AUC) generalmente equivalente a la exposición humana correspondiente al rango de dosis iniciales recomendadas desde 100 mg a 140 mg diarios. Se advirtió un incremento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas celulares escamosos y papilomas en útero y cervix en hembras a dosis altas y de adenomas de próstata en machos a dosis bajas. No se conoce la relevancia de los hallazgos de estudios de carcinogenicidad de ratas en los humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica

Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisteres Alu/Alu (blíster calendario o blíster precortado unidosis).
Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno a prueba de niños. Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos con película; en 4 blísteres de 14 comprimidos recubiertos con película cada uno.

Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos con película, en blísteres precortados unidosis .

Envase conteniendo un frasco con 60 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los comprimidos recubiertos con película constan de un núcleo del comprimido, rodeado de una cubierta pelicular para prevenir la exposición de los profesionales sanitarios al principio activo. Sin embargo, si los comprimidos recubiertos con película se aplastan o se rompen accidentalmente, los profesionales sanitarios deben llevar guantes desechables de quimioterapia para minimizar el riesgo de la exposición dérmica durante la correcta eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/noviembre/2006

Fecha de la última renovación: 20/noviembre/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 70 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 70 mg de dasatinib (como monohidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 94,5 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película redondo, de color blanco a blanquecino, biconvexo, con “BMS” grabado en una cara y “524” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SPRYCEL está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).
- leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib.
- leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfóide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

La dosis de inicio recomendada para LMC en fase acelerada, crisis blástica mieloide o linfóide (fases avanzadas) o en LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) es de 140 mg una vez al día administrada por vía oral (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento

En ensayos clínicos, el tratamiento con SPRYCEL se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ya no se tolerara por el paciente. No se ha investigado el efecto de la suspensión del tratamiento después de conseguirse una respuesta citogenética completa (RCyC).

Para alcanzar la dosis recomendada, SPRYCEL está disponible como comprimidos recubiertos con película de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg y 140 mg. Se recomienda el incremento o la reducción de la dosis en base a la respuesta del paciente y a la tolerabilidad.

Escalado de dosis

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

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

En los ensayos clínicos, la mielosupresión requirió una reducción de la dosis o la suspensión temporal o permanente del tratamiento en estudio. Se realizaron transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos en los pacientes que lo requirieron. Se administraron factores de crecimiento hematopoyéticos en los pacientes con mielosupresión resistente. Las directrices para los ajustes de la dosis se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia

| | | |
|--|--|--|
| LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día) | RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none">1 Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 50 x 10⁹/l.2 Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original.3 Si las plaquetas < 25 x 10⁹/l y/o un nuevo descenso del RAN < 0,5 x 10⁹/l durante > 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir dosis de modo adicional hasta 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir el tratamiento (para pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo incluyendo imatinib). |
| LMC en fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg, una vez al día) | RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none">1 Descartar que la citopenia esté relacionada con la leucemia (aspirado y/o biopsia medular).2 Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/l y reanudar a la dosis inicial original.3 Ante un nuevo episodio de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio).4 Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 180 mg una vez al día. |

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica, moderada, grado 2, con dasatinib, se interrumpirá el tratamiento hasta que el acontecimiento se haya resuelto o hasta que haya retornado al nivel basal. Continuar con la misma dosis si es la primera vez que ocurre y reducir la dosis si es un acontecimiento recurrente. Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica grave, grado 3 ó 4, con dasatinib, el tratamiento debe interrumpirse hasta que el acontecimiento se haya resuelto. Posteriormente, si es conveniente, el tratamiento puede reanudarse, a una dosis reducida, dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento. Para pacientes con LMC en fase crónica que hayan recibido 100 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 80 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional desde 80 mg una vez al día hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario. Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) que hayan recibido 140 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 100 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario.

Derrame pleural: si se diagnóstica un derrame pleural, interrumpir el tratamiento con dasatinib hasta que el paciente sea asintomático o haya retornado a su estado basal. Si el episodio no mejora dentro de aproximadamente una semana, considerar un tratamiento con diuréticos o corticosteroides o ambos al mismo tiempo (ver secciones 4.4 y 4.8). Una vez resuelto el primer episodio, considerar la reintroducción de dasatinib al mismo nivel de dosis. Tras la resolución de un episodio posterior, reintroducir dasatinib con un nivel de dosis reducido. Una vez resuelto un episodio grave (grado 3 ó 4), el tratamiento puede continuarse como proceda a un nivel de dosis reducido dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía, la seguridad y eficacia de SPRYCEL en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada. Sin embargo, SPRYCEL debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos con SPRYCEL en pacientes con función renal reducida (el estudio en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina en suero > 3 veces el límite superior del rango normal, y ensayos en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib excluyó a pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1,5 veces el límite superior del rango normal). Como el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos representa < 4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

Forma de administración

SPRYCEL debe ser administrado por vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Interacciones clínicamente relevantes

Dasatinib es un sustrato y un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4. Por tanto, existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente, que se metabolizan fundamentalmente por CYP3A4 o que modulan su actividad (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y medicamentos que inhiban de forma potente el CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) puede aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben dasatinib (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib con medicamentos inductores de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contienen *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a dasatinib, incrementando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en pacientes que reciben dasatinib, deberá optarse por la coadministración con medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4 (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática del sustrato de CYP3A4. Por tanto, se debe garantizar precaución cuando se coadministre dasatinib con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina) (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y antagonistas de la histamina tipo 2 (H₂) (p. ej., famotidina), o los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio puede reducir la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la utilización de los antagonistas-H₂ o inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, pueden administrarse productos con hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de dasatinib (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Basado en los hallazgos de un estudio farmacocinético de dosis única, los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2). Debido a las limitaciones de este ensayo clínico, se recomienda precaución al administrar dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Reacciones adversas importantes

Mielosupresión

El tratamiento con dasatinib se asocia a anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. En los pacientes resistentes o intolerantes a imatinib, deben realizarse hemogramas completos cada semana durante los 2 primeros meses, y posteriormente cada mes o con la frecuencia que le sea indicada clínicamente. En pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico, deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante las primeras 6 semanas, cada 3 meses durante 2 años y cada 6 meses a partir de los 2 años. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló interrumpiendo temporalmente la administración de dasatinib o reduciendo la dosis (ver secciones 4.2 y 4.8).

Sangrado

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, 1 paciente (< 1%) que recibió dasatinib comparado con 2 pacientes (1%) que recibieron imatinib tuvieron hemorragia grado 3 ó 4 tras un seguimiento mínimo de 12 meses. En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, se produjeron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SNC) en < 1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron, según los Criterios de Toxicidad Común (CTC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo

hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib. La mayoría de los sangrados relacionados en estos pacientes fueron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4 (ver sección 4.8). Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con SPRYCEL afecta de modo reversible a la activación de plaquetas.

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

Retención de líquidos

Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó retención de líquidos grado 3 ó 4 en 2 pacientes (1%) en cada uno de los grupos de tratamiento con dasatinib e imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses (ver sección 4.8). En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se notificó retención hídrica grado 3 ó 4 en el 11% de los pacientes, incluyendo derrames pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y el 2% de los pacientes respectivamente. En estos ensayos, se notificó ascitis y edema generalizado grado 3 ó 4 en $< 1\%$ de los pacientes y edema pulmonar grado 3 ó 4 en el 1% de los pacientes.

Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de tórax. Los derrames pleurales grado 3 ó 4, pueden requerir toracocentesis y oxigenoterapia. La retención de líquidos se trató normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides (ver secciones 4.2 y 4.8). A pesar de que el perfil de seguridad de SPRYCEL en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar episodios de retención de líquidos y de disnea y deben ser monitorizados cuidadosamente. La retención de líquidos se notificó menos frecuentemente en pacientes tratados con una pauta posológica de una vez al día comparados con pautas de dos veces al día en dos ensayos de Fase III de optimización de dosis (ver sección 4.8).

Hipertensión arterial pulmonar (HTPA)

La HTPA (hipertensión pulmonar arterial precapilar confirmada por cateterismo derecho) ha sido notificada asociada al tratamiento con dasatinib en notificaciones postcomercialización (ver sección 4.8). En estos casos, la HTPA se notificó después del inicio del tratamiento con dasatinib, incluyendo casos tras más de un año de tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con dasatinib, debe evaluarse si el paciente presenta signos o síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente. En caso positivo, deberá realizarse una ecocardiografía al inicio del tratamiento. Esta prueba deberá valorarse si el paciente presentara factores de riesgo de enfermedad cardíaca o pulmonar. En los pacientes que desarrollen disnea y fatiga tras el inicio del tratamiento se deberán evaluar las etiologías más comunes incluyendo derrame pleural, edema pulmonar, anemia o infiltrados pulmonares. De acuerdo con las recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas no hematológicas (ver sección 4.2) deberá reducirse la dosis de dasatinib o interrumpir el tratamiento durante esta evaluación. Si no se encontrase explicación, o si no se produce una mejoría con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento, debe considerarse el diagnóstico de HTPA. La aproximación diagnóstica debe seguir las directrices de la práctica clínica habitual. Si se confirma la HTPA, interrumpir permanentemente el tratamiento con dasatinib. El seguimiento de la HTPA deberá realizarse de acuerdo a las directrices de la práctica clínica habitual. Tras la suspensión del tratamiento en pacientes con HTPA, se han observado mejoras en los parámetros clínicos y hemodinámicos.

Prolongación de QT

Los datos *in vitro* sugieren que dasatinib tiene capacidad de prolongar la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QT) (ver sección 5.3). En 258 pacientes tratados con dasatinib y 258 pacientes tratados con imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses, en el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó en 1 paciente (< 1%) en cada grupo una prolongación QT_c como una reacción adversa. La mediana de cambio en el QT_cF desde el nivel basal fue de 3,0 mseg en los pacientes tratados con dasatinib comparados con los 8,2 mseg en los pacientes tratados con imatinib. Un paciente (< 1%) en cada grupo experimentó un QT_cF > 500 mseg. En 865 pacientes con leucemia, tratados con dasatinib, el cambio medio del intervalo QT_c respecto a los valores basales, aplicando el método de Fridericia (QT_cF) fue de 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg (ver sección 4.8).

De los 2.182 pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, que recibieron dasatinib en los ensayos clínicos, 15 (1%) pacientes presentaron prolongación QT_c como una reacción adversa. Veintiún de estos pacientes (1%) tuvieron un QT_cF > 500 mseg.

Dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QT_c. Esto incluye pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de QT largo, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que induzcan prolongación de QT y pacientes en tratamiento con dosis altas acumulativas de antraciclinas. La hipopotasemia o hipomagnesemia debe corregirse antes de la administración de dasatinib.

Reacciones adversas cardíacas

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

Sí aparecen estos signos o síntomas clínicos, se aconseja al médico interrumpir la administración de dasatinib. Después de su resolución, debe realizarse una evaluación funcional antes de continuar el tratamiento con dasatinib. Dasatinib puede reintroducirse a la dosis original si los acontecimientos adversos fueron leves/moderados (\leq grado 2) y reintroducirse a una dosis reducida si los acontecimientos fueron graves (\geq grado 3) (ver sección 4.2). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitorizados periódicamente.

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

Lactosa

Este medicamento contiene 135 mg de lactosa monohidrato en la dosis diaria de 100 mg y 189 mg de lactosa monohidrato en una dosis diaria de 140 mg. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib

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

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

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de dasatinib

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

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

Es probable que la supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas-H₂ o inhibidores de la bomba de protones (p. ej., famotidina y omeprazol) reduzca la exposición a dasatinib. En un ensayo de dosis única en sujetos sanos, la administración de famotidina 10 horas antes de una dosis única de SPRYCEL redujo la exposición a dasatinib en un 61%. En un ensayo de 14 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de SPRYCEL 22 horas después de una dosis de 40 mg de omeprazol durante 4 días, en el estado de equilibrio, redujo el AUC de dasatinib en un 43% y la C_{max} en un 42%. Debe valorarse el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas-H₂ o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciban tratamiento con SPRYCEL (ver sección 4.4).

Antiácidos

Los datos preclínicos demuestran que la solubilidad de dasatinib es pH-dependiente. En sujetos sanos, el uso simultáneo de antiácidos con hidróxido de aluminio/magnesio y SPRYCEL redujo el AUC de una dosis única de SPRYCEL un 55% y la C_{max} un 58%. Sin embargo, cuando los antiácidos se administraron 2 horas antes de una dosis única de SPRYCEL, no se observaron cambios relevantes en la concentración o la exposición a dasatinib. Así pues, los antiácidos deben administrarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de SPRYCEL (ver sección 4.4).

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por dasatinib

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un ensayo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de dasatinib aumentó el AUC y la C_{max} de la simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4 un 20% y 37% respectivamente. No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de dasatinib. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides ergóticos [ergotamina, dihidroergotamina]) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo dasatinib (ver sección 4.4). La información *in vitro* indica un riesgo potencial de interacción con sustratos CYP2C8, tales como glitazonas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

En base a la experiencia en humanos, se sospecha que dasatinib pueda causar malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural y efectos farmacológicos perjudiciales en el feto cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

SPRYCEL no debe utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica de la mujer requiere tratamiento con dasatinib. Si SPRYCEL se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos que se detallan a continuación corresponden a la exposición a SPRYCEL en 2.440 pacientes en ensayos clínicos incluyendo 258 pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico y 2.182 pacientes con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib. En el ensayo de LMC de nuevo diagnóstico, los pacientes tuvieron un mínimo de 48 meses de seguimiento (dosis inicial de 100 mg una vez al día) y en los de LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib 1.520 pacientes tuvieron un mínimo de 24 meses de seguimiento y 662 pacientes con LMC en fase crónica, tuvieron un mínimo de 60 meses (con una dosis inicial de 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 70 mg dos veces al día).

En el ensayo Fase III en curso en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, con un mínimo de 4 años de seguimiento, la mediana de duración del tratamiento es 48,1 meses para ambos, SPRYCEL (rango de 0,03--61,4 meses) e imatinib (rango de 0,3--62,2 meses); la mediana de la dosis diaria media fue 99 mg y 400 mg respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento en 2.182 pacientes con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib fue de 15 meses (rango de 0-65,6 meses). En pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia a imatinib, la mediana de la duración del tratamiento para pacientes que continúan en tratamiento (n=205) fue de 59 meses (rango de 28-66 meses). De los 2.440 pacientes tratados, el 23% tenían ≥ 65 años, mientras que el 5% tenían ≥ 75 años.

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

En el ensayo Fase III, en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, el tratamiento se interrumpió por reacciones adversas en el 5% de los pacientes tratados con SPRYCEL y en el 4% de los pacientes tratados con imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las tasas acumuladas de suspensión fueron del 12 % y del 7 % respectivamente. Entre los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, las tasas de suspensión por reacciones adversas a 2 años fueron del 15% en LMC en fase crónica, para todas las dosis, 16% en fase acelerada, 15% en crisis blástica mieloide, 8% con crisis blástica linfóide y en el 8% con LLA Ph+. En el ensayo Fase III de optimización de dosis en pacientes con LMC en fase crónica, con un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa de suspensión del tratamiento debido a las reacciones adversas fue 18% en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día.

La mayoría de los pacientes intolerantes a imatinib con LMC en fase crónica fueron capaces de tolerar el tratamiento con SPRYCEL. En ensayos clínicos con 24 meses de seguimiento en LMC fase crónica, 10 de los 215 pacientes con intolerancia a imatinib presentaron la misma toxicidad no hematológica grado 3-4 con SPRYCEL que tuvieron con imatinib; 8 de los 10 pacientes se manejaron con reducción de dosis y fueron capaces de continuar el tratamiento con SPRYCEL.

Basadas en un seguimiento mínimo de 12 meses, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con SPRYCEL con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural) (19%), diarrea (17%), cefalea (12%), erupción cutánea (11%), dolor musculoesquelético (11%), náuseas (8%), fatiga (8%), mialgia (6%), vómitos (5%) e inflamación muscular (4%). Tras un seguimiento mínimo de 48 meses, las tasas acumuladas de cefalea (13%), erupción cutánea (13%), dolor músculo esquelético (13%), náuseas (11%), fatiga (10%), mialgias (7%), vómitos (5%), e inflamación muscular o espasmos (5%) se incrementaron hasta $\leq 3\%$. Las tasas acumuladas de retención de líquidos y diarrea fueron del 35% y del 22% respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en pacientes en tratamiento con SPRYCEL con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), diarrea, cefalea, náuseas, erupción cutánea, disnea, hemorragias, fatiga, dolor musculoesquelético, infección, vómitos, tos, dolor abdominal y fiebre. Neutropenia febril relacionada con el tratamiento se notificó en un 5% de los pacientes tratados con SPRYCEL con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, excluyendo anomalías de laboratorio, se notificaron en pacientes tratados con SPRYCEL, en ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización (Tabla 2). Estas reacciones se presentan clasificadas por órganos y frecuencias. Se definen las frecuencias como: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); *no conocida* (no puede estimarse de los datos post-comercialización disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

| | |
|--|---|
| Infecciones e infestaciones | |
| <i>Muy frecuentes</i> | infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no específica) |
| <i>Frecuentes</i> | neumonía (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes, enterocolitis, sepsis (incluyendo casos poco frecuentes con desenlaces mortales) |
| | |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | |
| <i>Poco frecuentes</i> | síndrome de lisis tumoral |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| <i>Frecuentes</i> | neutropenia febril, pancitopenia |
| <i>Raras</i> | aplasia pura de serie roja |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| <i>Frecuentes</i> | anorexia, alteraciones del apetito, hiperuricemia |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipoalbuminemia |
| Trastornos psiquiátricos | |
| <i>Frecuentes</i> | depresión, insomnio |
| <i>Poco frecuentes</i> | ansiedad, estado confusional, labilidad emocional, disminución de la libido |

| Trastornos del sistema nervioso | |
|---|---|
| <i>Muy frecuentes</i> | cefalea |
| <i>Frecuentes</i> | neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia |
| <i>Poco frecuentes</i> | hemorragia del SNC* ^a , síncope, temblores, amnesia |
| <i>Raras</i> | accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, neuritis óptica, parálisis del nervio VII. |
| Trastornos oculares | |
| <i>Frecuentes</i> | alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco |
| <i>Poco frecuentes</i> | conjuntivitis |
| <i>Raras</i> | problemas de visión |
| Trastornos del oído y del laberinto | |
| <i>Frecuentes</i> | tinnitus |
| <i>Poco frecuentes</i> | vértigo |
| Trastornos cardíacos | |
| <i>Frecuentes</i> | insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca* ^b , derrame pericárdico*, arritmias (incluyendo taquicardia), palpitaciones |
| <i>Poco frecuentes</i> | infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal)*, QT prolongado en electrocardiograma*, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina pectoris, cardiomegalia |
| <i>Raras</i> | cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo |
| <i>No conocida</i> | fibrilación auricular/flutter auricular |
| Trastornos vasculares | |
| <i>Muy frecuentes</i> | hemorragia* ^c |
| <i>Frecuentes</i> | hipertensión, rubor |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipotensión, tromboflebitis |
| <i>Raras</i> | livedo reticularis |
| <i>No conocida</i> | trombosis/embolismo (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| <i>Muy frecuentes</i> | derrame pleural*, disnea, tos |
| <i>Frecuentes</i> | edema pulmonar*, hipertensión pulmonar*, infiltración pulmonar, neumonitis |
| <i>Poco frecuentes</i> | broncoespasmo, asma |
| <i>Raras</i> | síndrome de distrés respiratorio agudo |
| <i>No conocida</i> | enfermedad intersticial pulmonar, hipertensión arterial pulmonar (hipertensión pulmonar arterial precapilar) |
| Trastornos gastrointestinales | |
| <i>Muy frecuentes</i> | diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal |
| <i>Frecuentes</i> | hemorragia gastrointestinal*, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, alteraciones de las mucosas orales |
| <i>Poco frecuentes</i> | pancreatitis, úlceras en el tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis*, fisura anal, disfagia |
| <i>Raras</i> | gastroenteropatía con pérdida de proteínas, íleo |
| <i>No conocida</i> | hemorragia gastrointestinal mortal* |
| Trastornos hepatobiliares | |
| <i>Poco frecuentes</i> | hepatitis, colecistitis, colestasis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| <i>Muy frecuentes</i> | erupción cutánea ^d |
| <i>Frecuentes</i> | alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de piel, urticaria, hiperhidrosis |
| <i>Poco frecuentes</i> | dermatosis neutrofílica febril aguda, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación, paniculitis, úlceras en la piel, ampollas en la piel, alteraciones en las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |

| | |
|---|--|
| <i>Muy frecuentes</i> | dolor musculoesquelético |
| <i>Frecuentes</i> | artralgia, mialgia, , debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular |
| <i>Poco frecuentes</i> | inflamación muscular, rabdomiólisis, tendinitis |
| Trastornos renales y urinarios | |
| <i>Poco frecuentes</i> | insuficiencia renal, frecuencia urinaria, proteinuria |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | |
| <i>Poco frecuentes</i> | ginecomastia, menstruación irregular |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| <i>Muy frecuentes</i> | retención de líquidos*, fatiga, edema superficial* ^c , pirexia |
| <i>Frecuentes</i> | astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizado*, escalofríos |
| <i>Poco frecuentes</i> | malestar, intolerancia a la temperatura |
| Exploraciones complementarias | |
| <i>Frecuentes</i> | pérdida de peso, aumento de peso |
| <i>Poco frecuentes</i> | incremento de la creatin-fosfoquinasa en sangre |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | |
| <i>Frecuentes</i> | contusión |

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

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

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

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

^e Incluye tumefacción auricular, edema en ambos pies, tumefacción del labio inferior, edema conjuntival, edema ocular, tumefacción ocular, edema palpebral, edema facial, tumefacción genital, edema gestacional, edema labial, edema localizado, edema macular, edema genital, edema en el lugar de incisión, edema bucal, edema periférico, edema orbitario, edema peneano, edema periorbitario, edema con fovea, edema escrotal, tumefacción cutánea, tumefacción facial y edema lingual.

* Para detalles adicionales, ver la sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

El tratamiento con SPRYCEL se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica (ver sección 4.4).

Sangrado

Se han notificado hemorragias relacionadas con el tratamiento en pacientes que tomaban SPRYCEL, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC grado 3 ó 4 (ver sección 4.4). En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, 1 paciente (< 1%) que recibía SPRYCEL tuvo hemorragia grado 3 tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de hemorragia grado 3 fue del 1% (2 pacientes). En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se produjeron hemorragias graves del SNC en < 1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron con trombocitopenia grado 4 según los CTC. Se notificaron casos de hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo con imatinib. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos en

estos pacientes estuvieron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4. Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con SPRYCEL afecta de modo reversible a la activación de las plaquetas (ver sección 4.4).

Retención de líquidos

Reacciones adversas variadas como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como “retención de líquidos”. En un ensayo con pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico tras un seguimiento mínimo de 12 meses, se notificó derrame pleural grado 1 y 2 en 26 pacientes (10%) de los que recibieron SPRYCEL. La mediana de tiempo para que se produjese fue de 28 semanas (rango de 4-88 semanas). La mediana de duración del derrame pleural fue de 50 días (rango de 5-585 días). Esta reacción fue generalmente reversible y se manejó interrumpiendo el tratamiento con SPRYCEL y utilizando diuréticos u otras medidas de soporte (ver secciones 4.2 y 4.4). Entre los pacientes tratados con dasatinib con derrame pleural, un 73% tuvieron que interrumpir su dosis durante una mediana de 15 días (6-56 días). El treinta y uno por ciento tuvieron reducción de dosis. Adicionalmente, un 46% recibieron diuréticos concomitantes (duración mediana de 64 días) y un 27% recibieron esteroides concomitantes (duración mediana de 29 días). Un único paciente sufrió una toracocentesis terapéutica. Con un manejo médico adecuado, 23 pacientes (88% de los cuales con derrame pleural) fueron capaces de continuar el tratamiento con SPRYCEL y su eficacia no estuvo afectada (92% alcanzó una respuesta citogenética completa). Otras reacciones adversas con retención de líquidos notificadas en pacientes que están tomando SPRYCEL fueron edema superficial localizado (9%) y edema generalizado (2%). También se notificaron en < 2% de los pacientes insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, derrames pericárdicos, hipertensión pulmonar y edema pulmonar. La tasa acumulada de derrame pleural (todos los grados) relacionada con el medicamento a lo largo del tiempo fue del 10% a 12 meses, 14% a 24 meses, 19% a 36 meses y 24% a 48 meses. Las tasas acumuladas de edema superficial localizado y edema generalizado fueron del 13% y del 4% respectivamente. Las tasas acumuladas de insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca y edema pulmonar fueron 2% y 1% respectivamente y las tasas acumuladas de derrames pericárdicos e hipertensión pulmonar fueron < 3% tras un seguimiento mínimo de 48 meses.

El uso de SPRYCEL se asocia con casos de retención de líquidos grado 3 ó 4 en el 11% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib. Se notificaron casos de derrame pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y 2% de los pacientes, respectivamente. De los pacientes que notificaron derrame pleural grado 3 ó 4, un 87% notificaron mejoría hasta grado 0-2. La ascitis grado 3 ó 4 y el edema generalizado fueron notificados, en cada caso, en < 1%. En el 1% de los pacientes se notificó un edema pulmonar grado 3 ó 4. Los casos de retención de líquidos fueron tratados con medidas adecuadas de soporte que incluyeron la administración de diuréticos o pautas cortas de esteroides.

Hipertensión Pulmonar Arterial (HTPA)

Se han notificado casos de hipertensión pulmonar arterial precapilar (HTPA) confirmada por cateterismo derecho asociados al tratamiento con dasatinib en notificaciones postcomercialización. En estos casos, la HTPA se notificó después del inicio del tratamiento con dasatinib, incluyendo en pacientes en tratamientos de más de un año de duración. En estas notificaciones, los pacientes con HTPA estaban tomando con frecuencia medicamentos concomitantes o tenían otras co-morbilidades además de la patología maligna de base.

En algunos pacientes con HTPA se ha observado mejoría en los parámetros clínicos y hemodinámicos tras suspender el tratamiento con dasatinib.

Prolongación QT

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, un paciente (< 1%) de los pacientes tratados con SPRYCEL y un paciente (< 1%) de los pacientes tratados con imatinib tuvieron un QT_cF > 500 mseg tras un seguimiento mínimo de 12 meses. (ver sección 4.4). No se notificó un QT_cF > 500 mseg en ningún paciente adicional tras un seguimiento mínimo de 48 meses. En 5 estudios Fase II, en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se obtuvieron repetidamente ECGs en condiciones basales y a tiempos pre-especificados durante el tratamiento de 865 pacientes que recibieron 70 mg de SPRYCEL dos veces al día. Estos ECGs fueron

valorados de forma centralizada. El intervalo QT se corrigió por la frecuencia cardíaca mediante el método Fridericia. Para todos los valores post-administración recogidos durante el día 8, el cambio medio respecto a los valores basales del intervalo QTcF estuvo entre 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg. De los 2.182 pacientes que recibieron SPRYCEL en los ensayos clínicos, en 15 (1%) pacientes se notificó como reacción adversa la prolongación QTc informado como una reacción adversa. Veintiún pacientes (1%) presentaron un QTcF > 500 mseg (ver sección 4.4).

Reacciones adversas cardíacas

Los pacientes con factores de riesgo o con historial de enfermedad cardíaca deben ser monitorizados cuidadosamente para los signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca y deberán ser evaluados y tratados adecuadamente (ver sección 4.4).

En el ensayo Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib (mediana de la duración del tratamiento de 23 meses), la incidencia de derrame pleural y fallo cardíaco congestivo/insuficiencia cardíaca, fue menor en pacientes tratados con 100 mg de SPRYCEL una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg de SPRYCEL dos veces al día (Tabla 3a). También se notificó mielosupresión con menor frecuencia en los que recibieron dosis de 100 mg una vez al día (ver anomalías en Pruebas de laboratorio a continuación).

Tabla 3a: Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico fase III de optimización de dosis: Fase Crónica LMC (mínimo 24 meses de seguimiento)

| | 100 mg una vez al día n = 165 | | 140 mg una vez al día ^a n = 163 | | 50 mg dos veces al día ^a n = 167 | | 70 mg dos veces al día ^a n = 167 | |
|---|------------------------------------|-----------|---|-----------|--|-----------|--|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | 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 | 30 | 4 | 31 | 2 | 27 | 4 |
| Retención de líquidos | 34 | 4 | 40 | 7 | 37 | 5 | 40 | 10 |
| Edema superficial | 18 | 0 | 17 | 1 | 19 | 0 | 19 | 1 |
| Derrame pleural | 18 | 2 | 26 | 5 | 24 | 4 | 24 | 5 |
| Edema generalizado | 3 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca ^b | 0 | 0 | 4 | 1 | 1 | 1 | 5 | 3 |
| Derrame pericárdico | 2 | 1 | 6 | 2 | 5 | 2 | 2 | 1 |
| Edema pulmonar | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 1 |
| Hipertensión pulmonar | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Hemorragia | 11 | 1 | 14 | 1 | 10 | 4 | 16 | 2 |
| Sangrado gastrointestinal | 2 | 1 | 2 | 0 | 5 | 3 | 4 | 2 |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

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

Con un mínimo de seguimiento de 60 meses, los datos de seguridad a largo plazo acumulada están disponibles para las dosis de 100 mg una vez al día. Debido a la permisividad del cambio a 100 mg una vez al día, en los otros tres brazos del ensayo, los resultados de seguridad de estos grupos de tratamiento son similares a la dosis de 100 mg una vez al día. Entre pacientes tratados con una dosis inicial de 100 mg una vez al día, las tasas acumuladas de muchas reacciones adversas al medicamento (todos los grados) fueron idénticas a los 2 y 5 años incluyendo fallo cardíaco congestivo/insuficiencia

cardiaca, edema pericárdico, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia gastrointestinal (ver Tabla 3a para datos de reacciones adversas) o muy similar para diarrea (27% frente a un 28%), y edema generalizado (3% frente a 4%). Las reacciones adversas al medicamento (todos los grados) que continuaron produciéndose en pacientes tratados con el esquema de dosis de 100 mg una vez al día a los 2 y a los 5 años incluyeron: retención de líquidos (34% frente a 42%), derrame pleural (18% frente a 24%) y edema superficial (18% frente a 21%). El derrame pleural grado 3 ó 4 entre pacientes tratados con 100 mg una vez al día durante 2 y 5 años fue del 2% frente al 4%, respectivamente.

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

Tabla 3b: Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico fase III de optimización de dosis: Fase Avanzada de LMC y LLA Ph+

| | 140 mg una vez al día n = 304 | | 70 mg dos veces al día ^a n = 305 | |
|---|------------------------------------|-----------|--|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 |
| Reacción adversa | Porcentaje (%) de pacientes | | | |
| Diarrea | 28 | 3 | 29 | 4 |
| Retención de líquidos | 33 | 7 | 43 | 11 |
| Edema superficial | 15 | < 1 | 19 | 1 |
| Derrame pleural | 20 | 6 | 34 | 7 |
| Edema generalizado | 2 | 0 | 3 | 1 |
| Insuficiencia cardíaca | 1 | 0 | 2 | 1 |
| congestiva/ insuficiencia cardíaca ^b | | | | |
| Derrame pericárdico | 2 | 1 | 6 | 2 |
| Edema pulmonar | 1 | 1 | 3 | 1 |
| Ascitis | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Hipertensión pulmonar | 0 | 0 | 1 | < 1 |
| Hemorragia | 23 | 8 | 27 | 7 |
| Sangrado gastrointestinal | 8 | 6 | 12 | 6 |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para LMC en fase avanzada y LLA Ph+ (ver sección 4.2).

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

Anomalías en las Pruebas de laboratorio

Hematología

En el ensayo Fase III en pacientes con LCM en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificaron las siguientes anomalías en las pruebas de laboratorio grado 3 ó 4 tras un seguimiento mínimo de 12 meses en pacientes que estaban tomando SPRYCEL: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%), y anemia (10%). Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las tasas acumuladas de neutropenia, trombocitopenia y anemia fueron del 25%, 20% y 12%, respectivamente.

En pacientes tratados con SPRYCEL con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico que experimentaron mielosupresión grado 3 ó 4, generalmente se produjo recuperación después de una breve suspensión de la dosis y/o reducción, y la suspensión permanente del tratamiento se produjo en el 1,6% de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de suspensión permanente del tratamiento debido a mielosupresión grado 3 ó 4 fue del 2,3%.

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

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

| | Fase crónica (n = 1.150) | Fase acelerada (n = 502) | Crisis blástica mieloide (n = 280) | Crisis blástica linfoide y LLA Ph+ (n = 250) |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|---|
| Porcentaje (%) de pacientes | | | | |
| Parámetros hematológicos | | | | |
| Neutropenia | 48 | 69 | 80 | 79 |
| Trombocitopenia | 42 | 72 | 82 | 78 |
| Anemia | 19 | 55 | 75 | 46 |

CTC grados: neutropenia (Grado 3 $\geq 0,5 < 1,0 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 0,5 \times 10^9/l$) trombocitopenia (Grado 3 $\geq 25 < 50 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 25 \times 10^9/l$) anemia (hemoglobina grado 3 $\geq 65 < 80$ g/l, Grado 4 < 65 g/l).

Las citopenias grado 3 ó 4 acumuladas en pacientes tratados con 100 mg una vez al día fueron similares a los 2 y 5 años, incluyendo: neutropenia (35% vs 36%), trombocitopenia (23% vs 24%) y anemia (13% vs 13%).

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

Bioquímica

En un ensayo en LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó hipofosfatemia grado 3 ó 4 en un 4% de los pacientes tratados con SPRYCEL, y una elevación de las transaminasas grado 3 ó 4, elevación de creatinina y de bilirrubina se notificaron en $< 1\%$ de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de hipofosfatemia grado 3 ó 4 fue del 7%, elevaciones de grado 3 ó 4 de creatinina y bilirrubina fue del 1% y elevaciones de las transaminasas grado 3 ó 4 permanecieron $< 1\%$. No hubo suspensión en el tratamiento con SPRYCEL debido a estos parámetros bioquímicos de laboratorio.

2 años de seguimiento

Se comunicaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 en $< 1\%$ de los pacientes con LMC en fase crónica, (resistente o intolerante a imatinib), pero se notificaron elevaciones con frecuencias más elevadas del 1 al 7% de los pacientes con fases avanzadas de LMC y LLA Ph+. Habitualmente se controlaron mediante reducción de la dosis o suspensión del tratamiento. En el ensayo Fase III de optimización de la dosis, estudio en fase crónica de LMC, elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 fueron notificadas en $\leq 1\%$ de los pacientes con incidencia baja similar en los cuatro grupos tratados. En el ensayo Fase III de optimización de dosis en fase avanzada de LMC y LLA Ph+ elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 se notificaron en el 1% al 4% de los pacientes de los grupos tratados.

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

creatinina grado 3 ó 4 se notificaron en < 1% de los pacientes con LMC en fase crónica con un aumento de la frecuencia del 1 al 4% en los pacientes con LMC en fase avanzada.

Otras poblaciones especiales

Mientras el perfil de seguridad de SPRYCEL en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años de edad y mayores tienen mayor probabilidad de experimentar retención de fluidos y disnea, por lo que deben monitorizarse cuidadosamente (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

La experiencia referente a la sobredosis de SPRYCEL en los ensayos clínicos está limitada a casos aislados. La sobredosis más alta de 280 mg por día durante una semana se notificó en dos pacientes y ambos desarrollaron un descenso significativo en el recuento de plaquetas. Considerando que dasatinib se asocia con mielosupresión grado 3 ó 4 (ver sección 4.4), los pacientes que hayan tomado una dosis mayor de la recomendada deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de mielosupresión y ser tratados con la terapia de soporte adecuada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

In vitro, dasatinib es activo en líneas celulares representativas de variantes de leucemia sensibles y resistentes a imatinib. Los estudios preclínicos demuestran que dasatinib puede superar la resistencia a imatinib resultante de la sobreexpresión de BCR-ABL, mutaciones del dominio de BCR-ABL quinasa, activación de las vías de señalización alternativas que afectan a las quinasas de la familia de SRC (LYN, HCK) y la sobreexpresión del gen (*mdr*) de resistencia múltiple. Además, dasatinib inhibe las quinasas de la familia SRC a concentraciones subnanomolares.

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

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

Se han realizado cuatro ensayos clínicos Fase II con un único brazo de estudio, no controlados y abiertos para determinar la seguridad y la eficacia de dasatinib en pacientes con LMC en fase crónica, acelerada o blástica mieloide, que eran resistentes o intolerantes a imatinib. Un ensayo aleatorizado no comparativo se realizó con pacientes que se encontraban en la fase crónica y habían fracasado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de imatinib. La dosis inicial de dasatinib fue de 70 mg dos veces al día. Se permitieron modificaciones de la dosis para mejorar la actividad o para el manejo de la toxicidad (ver sección 4.2).

Dos ensayos aleatorizados, abiertos Fase III, se realizaron para evaluar la eficacia de dasatinib administrado una vez al día comparado con dasatinib administrado dos veces al día. Además se realizó un ensayo de Fase III, comparativo abierto, aleatorizado en pacientes adultos con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico. La eficacia de dasatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética.

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

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

LMC en Fase Crónica de nuevo diagnóstico

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

Un total de 519 pacientes fueron aleatorizados para un grupo de tratamiento: 259 al grupo de SPRYCEL y 260 al grupo de imatinib. Las características basales estuvieron bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a la edad (mediana de edad de 46 años para el grupo de SPRYCEL y de 49 años para el grupo de imatinib con un 10% y un 11% de pacientes de 65 años de edad o mayores, respectivamente), género (un 44% de mujeres y un 37%, respectivamente) y raza (caucasiana 51% y 55%; asiática 42% y 37%, respectivamente). En el estado basal, la distribución del Índice de Hasford fue similar en los grupos de tratamiento con SPRYCEL y en el de imatinib (riesgo bajo: 33% y 34%; riesgo intermedio 48% y 47%; riesgo alto 19% y 19%, respectivamente). Con un mínimo de 12 meses de seguimiento, un 85% de pacientes aleatorizados al grupo de SPRYCEL y un 81% de pacientes aleatorizados al grupo de imatinib estaban todavía recibiendo tratamiento de primera línea. La suspensión dentro de los 12 meses, debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 3% de los pacientes tratados con SPRYCEL y un 5% de los pacientes tratados con imatinib.

Con un mínimo de 48 meses de seguimiento, un 67% de pacientes aleatorizados del grupo de SPRYCEL y un 65% de pacientes aleatorizados del grupo de Imatinib todavía estaban recibiendo tratamiento de primera línea. La suspensión dentro de los 48 meses debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 7% de los pacientes tratados con SPRYCEL y un 7% de los pacientes tratados con imatinib.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 5. Una estadísticamente significativa mayor proporción de pacientes en el grupo de SPRYCEL alcanzó una RCyCc comparada con los pacientes del grupo de imatinib dentro de los primeros 12 meses de tratamiento. La eficacia de SPRYCEL se consideró demostrada a través de los diferentes subgrupos, incluyendo, edad, género, e Índice de Hasford basal.

Tabla 5: Resultados de eficacia en pacientes con nuevo diagnóstico de LMC en fase crónica.

| | SPRYCEL n = 259 | imatinib n = 260 | p-value |
|--|----------------------------|-----------------------------|----------------|
| Tasa de respuesta(95% CI) | | | |
| Respuesta citogenética | | | |
| dentro de 12 meses | | | |
| RcYcC ^a | 76,8% (71,2-81,8) | 66,2% (60,1-71,9) | p< 0,007* |
| RcYc ^b | 85,3% (80,4-89,4) | 73,5% (67,7-78,7) | — |
| dentro de 24 meses | | | |
| RcYcC ^a | 80,3% | 74,2% | — |
| RcYc ^b | 87,3 % | 82,3% | — |
| dentro de 48 meses | | | |
| RcYcC ^a | 82,6 % | 78,5% | — |
| RcYc ^b | 87,6% | 83,8% | — |
| Respuesta Molecular Mayor^c | | | |
| 12 meses | 52,1% (45,9-58,3) | 33,8% (28,1-39,9) | p< 0,00003* |
| 24 meses | 64,5% (58,3-70,3) | 50% (43,8-56,2) | — |
| 48 meses | 75,7% (70,0-80,8) | 62,7% (56,5-68,6) | — |
| Hazard Ratio | | | |
| dentro de 12 meses (99.99% CI) | | | |
| Tiempo hasta RcYcC | 1,55 (1,0-2,3) | | p< 0,0001* |
| Tiempo hasta RMM | 2,01 (1,2-3,4) | | p< 0,0001* |
| Durabilidad de laRcYcC | 0,7 (0,4-1,4) | | p< 0,035 |
| dentro de 24 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hastaRcYcC | 1,49 (1,22-1,82) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,69 (1,34-2,12) | | — |
| Durabilidad de RcYcC | 0,77 (0,55-1,10) | | — |
| dentro de 36 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hastaRcYcC | 1,48 (1,22-1,80) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,59 (1,28-1,99) | | — |
| Duración de RcYcC | 0,77 (0,53-1,11) | | — |
| dentro de 48 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hasta RcYcC | 1,45 (1,20-1,77) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,55 (1,26-1,91) | | — |
| Duración de RcYcC | 0,81 (0,56-1,17) | | — |

a Respuesta citogenética completa confirmada (RcYcC) se define como respuesta obtenida en dos ocasiones consecutivas (como mínimo, separadas por 28 días).

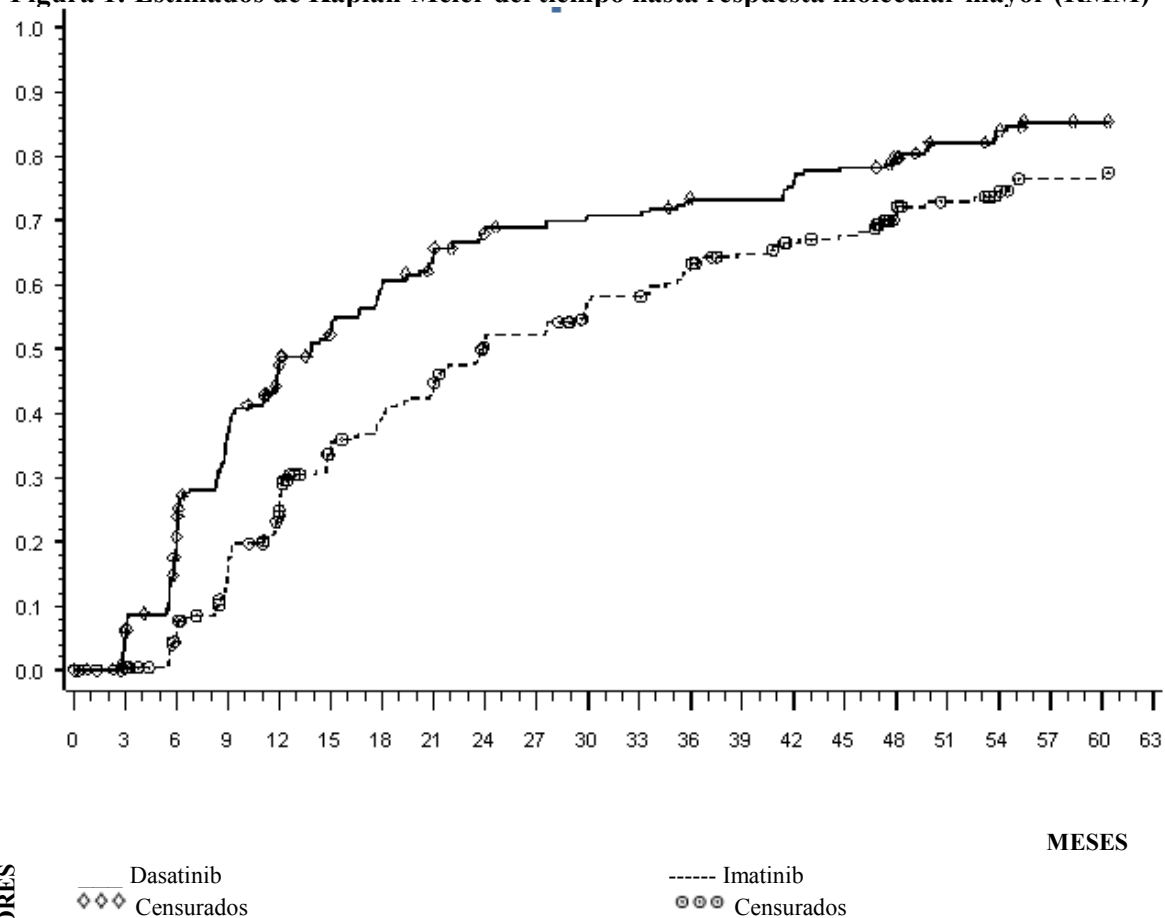
b Respuesta citogenética completa (RCyC) se basa en una única evaluación citogenética de la médula ósea.
 c Respuesta Molecular Mayor (en cualquier momento) se definió como tasas de BCR-ABL $\leq 0.1\%$ por RQ-PCR en muestras de sangre periférica estandarizadas en una escala internacional. Estas tasas son acumulativas representando el seguimiento mínimo para el espacio de tiempo especificado.

*Ajustado por Índice de Hasford y significación estadística indicada a un nivel nominal pre-definido de significación.

IC = intervalo de confianza

Después de 48 meses de seguimiento, la mediana de tiempo hasta RCyC fue de 3,1 meses en el grupo de SPRYCEL, y 5,8 meses en el grupo de imatinib en pacientes con una RCyC confirmada. La mediana de tiempo hasta RMM después de 48 meses de seguimiento fue de 9,2 meses en el grupo de SPRYCEL, y 15,0 meses en el grupo de imatinib en pacientes con RMM. Estos resultados son consistentes con los observados a 12 , 24 y 36 meses.

Figura 1: Estimados de Kaplan-Meier del tiempo hasta respuesta molecular mayor (RMM)



PROPORCIÓN DE RESPONDEDORES

| GRUPO (95% IC) | # RESPONDEDORES / # RANDOMIZADO | TASA DE RIESGO |
|--------------------------|---------------------------------|--------------------|
| DASATINIB | 196/259 | |
| IMATINIB | 163/260 | |
| DASATINIB SOBRE IMATINIB | | 1,55 (1,26 - 1,91) |

Las tasas de RCyCc en los grupos de tratamiento con SPRYCEL e imatinib, respectivamente, en 3 meses de tratamiento (54% y 30%), 6 meses (70% y 56%), 9 meses (75% y 63%), 24 meses (80% y 74%) , 36 meses (83% y 77%) y 48 meses (83% y 79%) fueron consistentes con el objetivo primario. Las tasas de RMM en los grupos de tratamiento con SPRYCEL e imatinib, respectivamente en 3 meses de tratamiento (8% y 0,4%), 6 meses (27% y 8%), 9 meses (39% y 18%), 12 meses (46% y 28%), 24 meses (64% y 46%) , 36 meses (67% y 55%) y 48 meses (73% y 60%) también fueron consistentes con el objetivo primario.

La proporción de pacientes que alcanzaron un ratio BCR-ABL, $\leq 0,01\%$ (reducción de log 4) en cualquier momento fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (53% frente a 42%). La proporción de pacientes que alcanzaron un ratio BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (reducción de log 4,5) en cualquier momento fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (37% frente a 30%).

La tasa de RMM en cualquier momento en cada grupo de riesgo determinada por el índice de Hasford fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (riesgo bajo: 90% y 69%; riesgo intermedio: 70% y 63%; riesgo alto: 65% y 52%, respectivamente).

En un análisis exploratorio, más pacientes tratados con dasatinib (84%) alcanzaron respuesta molecular temprana (definida como nivel BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 meses) comparado con los pacientes tratados con imatinib (64%). Los pacientes que alcanzaron respuesta molecular temprana tuvieron un riesgo de transformación bajo, tasa de supervivencia libre de progresión (PFS) alta y tasa de supervivencia global (OS) alta como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Pacientes en el brazo de dasatinib con BCR-ABL $\leq 10\%$ y $> 10\%$ a 3 meses

| Dasatinib N = 235 | Pacientes con BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 meses | Pacientes con BCR-ABL $> 10\%$ a 3 meses |
|-------------------------------------|---|---|
| Número de pacientes (%) | 198 (84,3) | 37 (15,7) |
| Transformación a 48 months, n/N (%) | 6/198 (3,0) | 5/37 (13,5) |
| Tasa de PFS a 48 meses (95% CI) | 93,3% (89,6, 97,0) | 72,9% (55,1, 90,7) |
| Tasa de OS a 48 meses (95% CI) | 95,4% (92,5, 98,3) | 82,9% (70,4, 95, 4) |

La progresión se definió como un incremento de glóbulos blancos sanguíneos a pesar de un manejo terapéutico adecuado, pérdida de RHC, RCy parcial, o RCyC, progresión a fase acelerada, fase blástica, o muerte. La tasa estimada de PFS a 48 meses fue del 90% (IC: 86% - 94%) y para ambos grupos de tratamiento con dasatinib e imatinib. A los 48 meses la transformación a la fase acelerada o blástica ocurrió en menos pacientes tratados con dasatinib (n= 8; 3%) comparados con los pacientes tratados con imatinib (n= 14; 5%). Las tasas de supervivencia estimadas a 48 meses para los sujetos tratados con dasatinib e imatinib fueron 93% (IC: 90% - 96%) y 92% (IC: 89 - 95%), respectivamente.

En los pacientes que en los que se notificó progresión de la enfermedad o suspensión del tratamiento con dasatinib o imatinib, se realizó secuenciación de BCR-ABL en las muestras sanguíneas de los pacientes donde estas estaban disponibles. Se observaron tasas de mutación similares en ambos brazos de tratamiento. Las mutaciones detectadas en los pacientes tratados con dasatinib fueron T315I, F317I/L y V299L. Una mutación de espectro diferente se detectó en el brazo de tratamiento con imatinib. Dasatinib no parece ser activo frente a la mutación T315I, en base a los datos in vitro.

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

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

1- Se realizó un ensayo multicéntrico abierto, aleatorizado, no-comparativo en pacientes que habían fallado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de imatinib. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir tratamiento con dasatinib (70 mg dos veces al día) o imatinib (400 mg dos veces al día). Se permitieron cambios al grupo de tratamiento alternativo si los pacientes mostraban pruebas de progresión de la enfermedad o intolerancia que no pudiese controlarse mediante modificación de la dosis. La variable primaria fue RCyM a 12 semanas. Se dispone de resultados de 150 pacientes: 101 asignados aleatoriamente a tratamiento con dasatinib y 49 a imatinib (todos resistentes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la randomización fue de 64 meses en el grupo de dasatinib y 52 meses en el grupo de imatinib. Todos los pacientes habían sido pretratados con diversas líneas terapéuticas. El 93% de la población global de pacientes había alcanzado una respuesta hematológica completa (RHC) previa con imatinib. El 28% y el 29% de los pacientes aleatorizados a dasatinib e imatinib, respectivamente, se había alcanzado una RCyM previa con imatinib.

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

A los 3 meses, se obtuvo una RCyM con mayor frecuencia en el grupo tratado con dasatinib (36%) que en el grupo tratado con imatinib (29%). Es destacable que en el 22% de los pacientes se comunicó respuesta citogenética completa (RCyC) en el grupo tratado con dasatinib, mientras que sólo se alcanzó RCyC en el 8% del grupo tratado con imatinib. Con un tratamiento más largo y seguimiento (mediana de 24 meses) RCyM se alcanzó en un 53% de los pacientes tratados con dasatinib (RCyC en un 44%) y en un 33% de pacientes tratados con imatinib (RCyC en un 18%) antes de cambiar de grupo de tratamiento. Entre los pacientes que habían recibido 400 mg antes de entrar en el ensayo, RCyM se alcanzó en un 61% de pacientes en el grupo de dasatinib y un 50% en el grupo de imatinib.

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

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

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

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

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

Un total de 387 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (288 resistentes y 99 intolerantes). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 61 meses. La mayoría de los pacientes (53%) habían recibido tratamiento previo con imatinib durante más de 3 años. La mayoría de los pacientes resistentes (72%) habían recibido > 600 mg de imatinib. Además del imatinib, el 35% de los pacientes habían recibido previamente quimioterapia citostática, 65% habían recibido tratamiento con interferón y 10% un trasplante de células madre. Un 38% de los pacientes tenían mutaciones basales conocidas relacionadas con la resistencia a imatinib. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 24 meses con un 51% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia. RCyM se alcanzó en un 55% de los pacientes resistentes a imatinib y en un 82% de los pacientes intolerantes a imatinib. Con un mínimo de 24 meses de seguimiento, 21 de 240 pacientes que alcanzaron una RCyM tuvieron progresión y la mediana de duración de la RCyM no fue alcanzada.

Basado en los estimados de Kaplan-Meier, un 95% (IC del 95%: [92%-98%]) de los pacientes mantuvieron RCyM durante 1 año y el 88% (IC del 95%: [83%-93%]) mantuvieron RCyM durante 2 años. La proporción de pacientes que mantuvieron RCyC durante 1 año fue del 97% (IC del 95%: [94%-99%]) y durante 2 años fue del 90% (IC del 95%: [86%-95%]). El 42% de los pacientes resistentes a imatinib con RCyM no anterior a imatinib (n = 188) alcanzó una RCyM con dasatinib. Hubo 45 mutaciones BCR-ABL diferentes en un 38% de los pacientes incluidos en este ensayo. La respuesta hematológica completa o RCyM se alcanzó en pacientes que portan una gran variedad de mutaciones BCR-ABL asociadas con la resistencia a imatinib excepto T315I. Las tasas de RCyM a los

dos años fueron similares a aquellos pacientes que tenían una mutación basal BCR-ABL, mutación P-loop, o que no tenían mutación (63%, 61% y 62% respectivamente).

Entre los pacientes resistentes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 88% (IC del 95%: [84%-92%]) a 1 año y un 75% (IC del 95% [69%-81%]) a los 2 años. Entre los pacientes intolerantes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 98% (IC del 95%[95%-100%]) a 1 año y del 94% (IC del 95% [88%-99%]) a los 2 años.

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

LMC en Fase Acelerada

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 174 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (161 resistentes y 13 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 82 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 14 meses con un 31% de los pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 41 pacientes con una RCyC) fue del 46% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Mieloide

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 109 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (99 resistentes y 10 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 48 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 3,5 meses con un 12% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 19 pacientes con una RCyC) fue del 68% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Linfoide y LLA Ph+

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes con LMC en crisis blástica linfoide o LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib. Un total de 48 pacientes con LMC blástica linfoide recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (42 resistentes y 6 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 28 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 3 meses con un 2% de pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 22 pacientes tratados con una RCyC) fue del 50% a los 24 meses. Además, 46 pacientes con LLA Ph+ recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (44 resistentes y 2 intolerantes a imatinib). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 18 meses. La mediana de la duración del tratamiento con dasatinib fue de 3 meses con un 7% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 25 pacientes tratados con una RCyC) fue del 52% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia. Además se puede destacar que las respuestas hematológicas mayores (RHM) fueron alcanzadas rápidamente (la mayoría dentro de los 35 días desde la primera administración de dasatinib en los pacientes con LMC en crisis blástica linfoide y dentro de los 55 días en los pacientes con LLA Ph+).

Tabla 7: Eficacia de SPRYCEL en ensayos clínicos fase II de brazo único^a

| | Crónica (n = 387) | Acelerada (n = 174) | Blástica Mieloide (n = 109) | Blástica Linfoide (n = 48) | Ph+ ALL (n = 46) |
|---|------------------------------|--------------------------------|--|---|-----------------------------|
| Tasa de respuesta hematológica^b (%) | | | | | |
| RHM _a (95% CI) | n/a | 64% (57-72) | 33% (24-43) | 35% (22-51) | 41% (27-57) |
| RHC (95% CI) | 91% (88-94) | 50% (42-58) | 26% (18-35) | 29% (17-44) | 35% (21-50) |
| NEL (95% CI) | n/a | 14% (10-21) | 7% (3-14) | 6% (1-17) | 7% (1-18) |
| Duración de MaHR (%; estimados Kaplan-Meier) | | | | | |
| 1 año | n/a | 79% (71-87) | 71% (55-87) | 29% (3-56) | 32% (8-56) |
| 2 años | n/a | 60% (50-70) | 41% (21-60) | 10% (0-28) | 24% (2-47) |
| Respuesta citogenética^c (%) | | | | | |
| RCyM (IC 95%) | 62% (57-67) | 40% (33-48) | 34% (25-44) | 52% (37-67) | 57% (41-71) |
| RCyC (IC 95%) | 54% (48-59) | 33% (26-41) | 27% (19-36) | 46% (31-61) | 54% (39-69) |
| Supervivencia (%; estimados Kaplan-Meier) | | | | | |
| Libre de Progression | | | | | |
| 1 año | 91% (88-94) | 64% (57-72) | 35% (25-45) | 14% (3-25) | 21% (9-34) |
| 2 años | 80% (75-84) | 46% (38-54) | 20% (11-29) | 5% (0-13) | 12% (2-23) |
| Global | | | | | |
| 1 año | 97% (95-99) | 83% (77-89) | 48% (38-59) | 30% (14-47) | 35% (20-51) |
| 2 años | 94% (91-97) | 72% (64-79) | 38% (27-50) | 26% (10-42) | 31% (16-47) |

Los datos descritos en esta tabla son de ensayos en los que se ha utilizado una dosis inicial de 70 mg dos veces al día. Ver sección 4.2 para la dosis inicial recomendada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dos ensayos abiertos, aleatorizados, se han llevado a cabo para evaluar la eficacia de dasatinib administrado una vez al día comparado con dasatinib administrado dos veces al día. Los resultados descritos abajo se basan en un mínimo de 24 meses y 60 meses de seguimiento después del comienzo del tratamiento con dasatinib.

1.- En el ensayo de LMC en fase crónica, la variable principal de eficacia fue la RCyM de los pacientes resistentes a imatinib. La variable de eficacia secundaria fue la tasa de RCyM alcanzada según la dosis diaria total en los pacientes resistentes a imatinib. Otras variables secundarias de eficacia incluyeron la duración de la RCyM, la SLP (supervivencia libre de progresión) y la supervivencia global. Un total de 670 pacientes, de los que 497 eran resistentes a imatinib, fueron aleatorizados a dasatinib 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y

70 mg dos veces al día. La mediana de duración del tratamiento fue de 29 meses (rango 1-66 meses). En pacientes con LMC en fase crónica resistente o intolerante, la mediana de duración del tratamiento para pacientes todavía en tratamiento (N =205) fue de 59 meses (rango 28-66 meses).

La eficacia fue patente en todas las ramas del tratamiento con dasatinib siendo la eficacia comparable (no-inferior) con la toma una vez al día frente a la toma dos veces al día en términos de la variable principal de eficacia (diferencia en tasa de RCyM de 1,9%; IC 95% [-6,8%-10,6%]). En cuanto a la variable secundaria de eficacia de este ensayo se demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) entre la dosis de 100 mg/día y la de 140 mg/día (diferencia en RCyM -0,2%; IC del 95% [-8,9%-8,5%]). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 8 y 9.

Tabla 8: Eficacia de SPRYCEL en el ensayo de optimización de dosis fase III en LMC en Fase Crónica (resultados a 2 años)

| | 100 mg una vez al día n = 167 | 50 mg dos veces al día ^a n = 168 | 140 mg una vez al día ^a n = 167 | 70 mg dos veces al día ^a n = 168 |
|---|----------------------------------|--|---|--|
| Todos los pacientes | | | | |
| Pacientes resistentes a imatinib | n = 124 | n = 124 | n = 123 | n = 126 |
| Tasas de respuesta hematológica^b (%) (95% IC) | | | | |
| RHC | 92% (86-95) | 92% (87-96) | 87% (81-92) | 88% (82-93) |
| Respuesta citogenética^c (%) (95% IC) | | | | |
| RCyM | | | | |
| Todos los pacientes | 63% (56-71) | 61% (54-69) | 63% (55-70) | 61% (54-69) |
| Pacientes resistentes imatinib | 59% (50-68) | 56% (47-65) | 58% (49-67) | 57% (48-66) |
| RCyC | | | | |
| Todos los pacientes | 50% (42-58) | 50% (42-58) | 50% (42-58) | 54% (46-61) |
| Pacientes resistentes Imatinib | 44% (35-53) | 42% (33-52) | 42% (33-52) | 48% (39-57) |
| Respuesta Molecular Mayor^d (%) (95% IC) | | | | |
| Todos los pacientes | 69% (58-79) | 70% (59-80) | 72% (60-82) | 66% (54-76) |
| Pacientes resistentes imatinib | 72% (58-83) | 69% (54-81) | 63% (48-76) | 64% (50-76) |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

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

RHC (LMC crónica): WBC ≤ LSN institucional, plaquetas < 450.000/mm³, no blastos o promielocitos en sangre periférica, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no infiltración extramedular.

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

^d Criterios de Respuesta Molecular Mayor: definida como BCR-ABL/control transcripciones ≤ 0.1% por RQ-PCR en muestras de sangre periférica. La Respuesta Molecular se evaluó en un subgrupo de pacientes evaluados que tuvieron una RCyC.

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

Tabla 9: Eficacia de SPRYCEL en el ensayo de Fase III de optimización de dosis en LMC Fase Crónica (resultados a 5 años)

| | 100 mg una vez al día n = 167 | 50 mg dos veces al día ^a n = 168 | 140 mg una vez al día ^a n = 167 | 70 mg dos veces al día ^a n = 168 |
|---|----------------------------------|--|---|--|
| Todos los pacientes | | | | |
| Pacientes resistentes a imatinib | n = 124 | n = 124 | n = 123 | n = 126 |
| Supervivencia (%) [95% IC]; estimados Kaplan-Meier | | | | |
| Libre de progresión ^b | | | | |
| 1 Año | | | | |
| Todos los pacientes | 90% (86-95) | 86% (81-92) | 88% (82-93) | 87% (82-93) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 88% (82-94) | 84% (77-91) | 86% (80-93) | 85% (78-91) |
| 2 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 80% (73-87) | 76% (68-83) | 75% (67-82) | 76% (68-83) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 77% (68-85) | 73% (64-82) | 68% (59-78) | 72% (63-81) |
| 5 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 51% (41-60) | 56% (47-65) | 42% (32-52) | 52% (44-61) |

| | | | | |
|----------------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| Pacientes resistentes a imatinib | 49% (39-59) | 55% (44-65) | 33% (21-44) | 51% (41-61) |
| Supervivencia Global | | | | |
| 1 Año | | | | |
| Todos los pacientes | 96% (93-99) | 96% (93-99) | 96% (93-99) | 94% (90-98) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 94% (90-98) | 95% (91-99) | 97% (93-100) | 92% (87-97) |
| 2 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 91% (86-96) | 90% (86-95) | 94% (90-97) | 88% (82-93) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 89% (84-95) | 89% (83-94) | 94% (89-98) | 84% (78-91) |
| 5 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 78% (72-85) | 75% (68-82) | 79% (72-86) | 73% (66-80) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 77% (69-85) | 73% (64-81) | 76% (66-85) | 70% (62-78) |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

^b Progresión se definió como un incremento en el recuento de WBC, pérdida de CHR o MCyR, $\geq 30\%$ incremento en metafases Ph+, AP/BP confirmada enfermedad o muerte. PFS se analizó en base al principio de intención de tratamiento y los pacientes fueron seguidos con respecto a eventos incluyendo tratamiento posterior.

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

En pacientes resistentes a imatinib que recibieron 100 mg una vez al día, la Respuesta Molecular Mayor (RMM) en todos los pacientes evaluados para RMM se alcanzó en un 35% a los 2 años y en un 42% en los 5 primeros años.

La eficacia también se evaluó en pacientes que eran intolerantes a imatinib. En esta población de pacientes que recibieron 100 mg una vez al día, la RCyM se alcanzó en un 77%, y la RCyC en un 67%. En la población intolerante que recibió 100 mg una vez al día, la RMM en todos los pacientes evaluados para RMM se alcanzó en un 43% en los 2 primeros años y en un 53% en los 5 primeros años. Basados en los estimados de Kaplan-Meier, todos los pacientes intolerantes a imatinib (100%) mantuvieron una RCyM durante 1 año y un 92% (IC del 95% [80%-100%]) mantuvieron una RCyM durante 18 meses. La tasa estimada de SLP en esta población fue del 97% (IC del 95% [92%-100%]) a 1 año y un 87% (IC del 95% [76%-99%]) a 2 años y un 56% (IC del 95%: [37%-76%]) a 5 años. La proporción estimada de supervivencia global fue del 100% a 1 año y del 95% (IC del 95% [88%-100%]) a 2 años y de un 82% (IC del 95%: [70%-94%]) a 5 años.

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

La pauta posológica con “una vez al día” demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) a la obtenida con “dos veces al día” respecto a la variable principal (diferencia en RHM 0,8%; IC 95% [-7,1% - 8,7%]). Las tasas de respuesta se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10: Eficacia de SPRYCEL en ensayos fase III de optimización de dosis: Fase Avanzada de LMC y LLA Ph+

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

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para LMC en fase avanzada y LLA Ph+ (ver sección 4.2).

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

RHC: WBC ≤ LSN institucional, ANC ≥ 1.000/mm³, plaquetas ≥ 100.000/mm³, sin blastos o promielocitos en sangre periférica,

blastos de médula ósea ≤ 5%, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no infiltración extramedular. NEL: mismo criterio como para RHC pero ANC ≥ 500/mm³, y < 1.000/mm³, o plaquetas ≥ 20.000/mm³ y ≤ 100.000/mm³.

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

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

La mediana de la duración de la RHMa en pacientes con fase acelerada de LMC no se alcanzó para ningún grupo; la mediana de la SLP fue de 25 y 26 meses para el grupo de 140 mg una vez al día y para el de 70 mg dos veces al día respectivamente; y la mediana de la supervivencia global no se alcanzó para el grupo de 140 mg una vez al día y fue de 31 meses para el grupo de 70 mg dos veces al día.

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

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

Población pediátrica

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con SPRYCEL en uno o más grupos de la población pediátrica en leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación) y leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Los datos de sujetos sanos que recibieron una dosis única, de 100 mg de dasatinib 30 minutos después de una comida rica en grasas indicaron un aumento del 14% en el ABC medio de dasatinib. Una dieta pobre en grasas 30 minutos antes de la administración de dasatinib produjo un aumento del 21% en la media de AUC para dasatinib. Los efectos debidos a los alimentos no representan cambios clínicamente relevantes en la exposición al fármaco.

Distribución

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

Biotransformación

Dasatinib se ampliamente metabolizado en los seres humanos por múltiples enzimas implicadas en la transformación de los metabolitos. En sujetos sanos que recibieron 100 mg de dasatinib marcado con [14 C], la fracción de dasatinib inalterada representó el 29% de la radiactividad circulante en el plasma. La concentración plasmática y la actividad medida *in vitro* indican que es poco probable que los metabolitos de dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacología observada del producto. El CYP3A4 es una enzima importante responsable del metabolismo de dasatinib.

Eliminación

La eliminación se produce predominantemente por las heces, principalmente como metabolitos. Después de una dosis oral única de dasatinib marcado con [14 C], aproximadamente el 89% de la dosis se eliminó en 10 días recuperándose un 4% y 85% de la radioactividad en orina y heces, respectivamente. La fracción inalterada de dasatinib representó el 0,1% y el 19% de la dosis en orina y heces, respectivamente, mientras que el resto de la dosis se eliminó como metabolitos.

Insuficiencia hepática y renal

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dosis única de dasatinib se evaluó en 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada que recibieron una dosis de 50 mg y en 5 pacientes con insuficiencia hepática grave que recibieron una dosis de 20 mg y se compararon con voluntarios sanos que recibieron una dosis de 70 mg de dasatinib. La media de la C_{\max} y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 47% y un 8% respectivamente en aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada comparados con aquellos que tienen una función hepática normal. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave, la media de la C_{\max} y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 43% y un 28% respectivamente comparados con aquellos que tienen una función hepática normal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

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

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

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

En un estudio de carcinogenicidad a dos años, las ratas recibieron dasatinib a dosis orales de 0,3, 1 y 3 mg/kg/día. La dosis más alta dió como resultado un nivel plasmático (AUC) generalmente equivalente a la exposición humana correspondiente al rango de dosis iniciales recomendadas desde 100 mg a 140 mg diarios. Se advirtió un incremento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas celulares escamosos y papilomas en útero y cervix en hembras a dosis altas y de adenomas de próstata en machos a dosis bajas. No se conoce la relevancia de los hallazgos de estudios de carcinogenicidad de ratas en los humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica

Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisteres Alu/Alu (blíster calendario o blíster precortado unidosis).
Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno a prueba de niños. Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos con película; en 4 blísteres de 14 comprimidos recubiertos con película cada uno.

Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos con película, en blísteres precortados unidosis .

Envase conteniendo un frasco con 60 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los comprimidos recubiertos con película constan de un núcleo del comprimido, rodeado de una cubierta pelicular para prevenir la exposición de los profesionales sanitarios al principio activo. Sin embargo, si los comprimidos recubiertos con película se aplastan o se rompen accidentalmente, los profesionales sanitarios deben llevar guantes desechables de quimioterapia para minimizar el riesgo de la exposición dérmica durante la correcta eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/noviembre/2006

Fecha de la última renovación: 20/noviembre/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 80 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de dasatinib (como monohidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 108 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película triangular, de color blanco a blanquecino, biconvexo, con “BMS 80” grabado en una cara y “855” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SPRYCEL está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).
- leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib.
- leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfóide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

La dosis de inicio recomendada para LMC en fase acelerada, crisis blástica mieloide o linfóide (fases avanzadas) o en LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) es de 140 mg una vez al día administrada por vía oral (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento

En ensayos clínicos, el tratamiento con SPRYCEL se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ya no se tolerara por el paciente. No se ha investigado el efecto de la suspensión del tratamiento después de conseguirse una respuesta citogenética completa (RCyC).

Para alcanzar la dosis recomendada, SPRYCEL está disponible como comprimidos recubiertos con película de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg y 140 mg. Se recomienda el incremento o la reducción de la dosis en base a la respuesta del paciente y a la tolerabilidad.

Escalado de dosis

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

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

En los ensayos clínicos, la mielosupresión requirió una reducción de la dosis o la suspensión temporal o permanente del tratamiento en estudio. Se realizaron transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos en los pacientes que lo requirieron. Se administraron factores de crecimiento hematopoyéticos en los pacientes con mielosupresión resistente. Las directrices para los ajustes de la dosis se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia

| | | |
|--|--|--|
| LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día) | RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none">1 Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 50 x 10⁹/l.2 Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original.3 Si las plaquetas < 25 x 10⁹/l y/o un nuevo descenso del RAN < 0,5 x 10⁹/l durante > 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir dosis de modo adicional hasta 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir el tratamiento (para pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo incluyendo imatinib). |
| LMC en fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg, una vez al día) | RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none">1 Descartar que la citopenia esté relacionada con la leucemia (aspirado y/o biopsia medular).2 Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/l y reanudar a la dosis inicial original.3 Ante un nuevo episodio de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio).4 Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 180 mg una vez al día. |

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica, moderada, grado 2, con dasatinib, se interrumpirá el tratamiento hasta que el acontecimiento se haya resuelto o hasta que haya retornado al nivel basal. Continuar con la misma dosis si es la primera vez que ocurre y reducir la dosis si es un acontecimiento recurrente. Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica grave, grado 3 ó 4, con dasatinib, el tratamiento debe interrumpirse hasta que el acontecimiento se haya resuelto. Posteriormente, si es conveniente, el tratamiento puede reanudarse, a una dosis reducida, dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento. Para pacientes con LMC en fase crónica que hayan recibido 100 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 80 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional desde 80 mg una vez al día hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario. Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) que hayan recibido 140 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 100 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario.

Derrame pleural: si se diagnóstica un derrame pleural, interrumpir el tratamiento con dasatinib hasta que el paciente sea asintomático o haya retornado a su estado basal. Si el episodio no mejora dentro de aproximadamente una semana, considerar un tratamiento con diuréticos o corticosteroides o ambos al mismo tiempo (ver secciones 4.4 y 4.8). Una vez resuelto el primer episodio, considerar la reintroducción de dasatinib al mismo nivel de dosis. Tras la resolución de un episodio posterior, reintroducir dasatinib con un nivel de dosis reducido. Una vez resuelto un episodio grave (grado 3 ó 4), el tratamiento puede continuarse como proceda a un nivel de dosis reducido dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía, la seguridad y eficacia de SPRYCEL en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada. Sin embargo, SPRYCEL debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos con SPRYCEL en pacientes con función renal reducida (el estudio en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina en suero > 3 veces el límite superior del rango normal, y ensayos en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib excluyó a pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1,5 veces el límite superior del rango normal). Como el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos representa < 4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

Forma de administración

SPRYCEL debe ser administrado por vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Interacciones clínicamente relevantes

Dasatinib es un sustrato y un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4. Por tanto, existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente, que se metabolizan fundamentalmente por CYP3A4 o que modulan su actividad (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y medicamentos que inhiban de forma potente el CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) puede aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben dasatinib (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib con medicamentos inductores de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contienen *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a dasatinib, incrementando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en pacientes que reciben dasatinib, deberá optarse por la coadministración con medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4 (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática del sustrato de CYP3A4. Por tanto, se debe garantizar precaución cuando se coadministre dasatinib con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina) (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y antagonistas de la histamina tipo 2 (H₂) (p. ej., famotidina), o los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio puede reducir la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la utilización de los antagonistas-H₂ o inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, pueden administrarse productos con hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de dasatinib (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Basado en los hallazgos de un estudio farmacocinético de dosis única, los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2). Debido a las limitaciones de este ensayo clínico, se recomienda precaución al administrar dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Reacciones adversas importantes

Mielosupresión

El tratamiento con dasatinib se asocia a anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. En los pacientes resistentes o intolerantes a imatinib, deben realizarse hemogramas completos cada semana durante los 2 primeros meses, y posteriormente cada mes o con la frecuencia que le sea indicada clínicamente. En pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico, deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante las primeras 6 semanas, cada 3 meses durante 2 años y cada 6 meses a partir de los 2 años. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló interrumpiendo temporalmente la administración de dasatinib o reduciendo la dosis (ver secciones 4.2 y 4.8).

Sangrado

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, 1 paciente (< 1%) que recibió dasatinib comparado con 2 pacientes (1%) que recibieron imatinib tuvieron hemorragia grado 3 ó 4 tras un seguimiento mínimo de 12 meses. En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, se produjeron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SNC) en < 1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron, según los Criterios de Toxicidad Común (CTC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo

hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib. La mayoría de los sangrados relacionados en estos pacientes fueron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4 (ver sección 4.8). Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con SPRYCEL afecta de modo reversible a la activación de plaquetas.

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

Retención de líquidos

Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó retención de líquidos grado 3 ó 4 en 2 pacientes (1%) en cada uno de los grupos de tratamiento con dasatinib e imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses (ver sección 4.8). En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se notificó retención hídrica grado 3 ó 4 en el 11% de los pacientes, incluyendo derrames pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y el 2% de los pacientes respectivamente. En estos ensayos, se notificó ascitis y edema generalizado grado 3 ó 4 en $< 1\%$ de los pacientes y edema pulmonar grado 3 ó 4 en el 1% de los pacientes.

Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de tórax. Los derrames pleurales grado 3 ó 4, pueden requerir toracocentesis y oxigenoterapia. La retención de líquidos se trató normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides (ver secciones 4.2 y 4.8). A pesar de que el perfil de seguridad de SPRYCEL en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar episodios de retención de líquidos y de disnea y deben ser monitorizados cuidadosamente. La retención de líquidos se notificó menos frecuentemente en pacientes tratados con una pauta posológica de una vez al día comparados con pautas de dos veces al día en dos ensayos de Fase III de optimización de dosis (ver sección 4.8).

Hipertensión arterial pulmonar (HTPA)

La HTPA (hipertensión pulmonar arterial precapilar confirmada por cateterismo derecho) ha sido notificada asociada al tratamiento con dasatinib en notificaciones postcomercialización (ver sección 4.8). En estos casos, la HTPA se notificó después del inicio del tratamiento con dasatinib, incluyendo casos tras más de un año de tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con dasatinib, debe evaluarse si el paciente presenta signos o síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente. En caso positivo, deberá realizarse una ecocardiografía al inicio del tratamiento. Esta prueba deberá valorarse si el paciente presentara factores de riesgo de enfermedad cardíaca o pulmonar. En los pacientes que desarrollen disnea y fatiga tras el inicio del tratamiento se deberán evaluar las etiologías más comunes incluyendo derrame pleural, edema pulmonar, anemia o infiltrados pulmonares. De acuerdo con las recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas no hematológicas (ver sección 4.2) deberá reducirse la dosis de dasatinib o interrumpir el tratamiento durante esta evaluación. Si no se encontrase explicación, o si no se produce una mejoría con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento, debe considerarse el diagnóstico de HTPA. La aproximación diagnóstica debe seguir las directrices de la práctica clínica habitual. Si se confirma la HTPA, interrumpir permanentemente el tratamiento con dasatinib. El seguimiento de la HTPA deberá realizarse de acuerdo a las directrices de la práctica clínica habitual. Tras la suspensión del tratamiento en pacientes con HTPA, se han observado mejoras en los parámetros clínicos y hemodinámicos.

Prolongación de QT

Los datos *in vitro* sugieren que dasatinib tiene capacidad de prolongar la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QT) (ver sección 5.3). En 258 pacientes tratados con dasatinib y 258 pacientes tratados con imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses, en el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó en 1 paciente (< 1%) en cada grupo una prolongación QT_c como una reacción adversa. La mediana de cambio en el QT_cF desde el nivel basal fue de 3,0 mseg en los pacientes tratados con dasatinib comparados con los 8,2 mseg en los pacientes tratados con imatinib. Un paciente (< 1%) en cada grupo experimentó un QT_cF > 500 mseg. En 865 pacientes con leucemia, tratados con dasatinib, el cambio medio del intervalo QT_c respecto a los valores basales, aplicando el método de Fridericia (QT_cF) fue de 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg (ver sección 4.8).

De los 2.182 pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, que recibieron dasatinib en los ensayos clínicos, 15 (1%) pacientes presentaron prolongación QT_c como una reacción adversa. Veintiún de estos pacientes (1%) tuvieron un QT_cF > 500 mseg.

Dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QT_c. Esto incluye pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de QT largo, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que induzcan prolongación de QT y pacientes en tratamiento con dosis altas acumulativas de antraciclinas. La hipopotasemia o hipomagnesemia debe corregirse antes de la administración de dasatinib.

Reacciones adversas cardíacas

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

Sí aparecen estos signos o síntomas clínicos, se aconseja al médico interrumpir la administración de dasatinib. Después de su resolución, debe realizarse una evaluación funcional antes de continuar el tratamiento con dasatinib. Dasatinib puede reintroducirse a la dosis original si los acontecimientos adversos fueron leves/moderados (\leq grado 2) y reintroducirse a una dosis reducida si los acontecimientos fueron graves (\geq grado 3) (ver sección 4.2). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitorizados periódicamente.

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

Lactosa

Este medicamento contiene 135 mg de lactosa monohidrato en la dosis diaria de 100 mg y 189 mg de lactosa monohidrato en una dosis diaria de 140 mg. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib

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

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

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de dasatinib

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

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

Es probable que la supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas-H₂ o inhibidores de la bomba de protones (p. ej., famotidina y omeprazol) reduzca la exposición a dasatinib. En un ensayo de dosis única en sujetos sanos, la administración de famotidina 10 horas antes de una dosis única de SPRYCEL redujo la exposición a dasatinib en un 61%. En un ensayo de 14 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de SPRYCEL 22 horas después de una dosis de 40 mg de omeprazol durante 4 días, en el estado de equilibrio, redujo el AUC de dasatinib en un 43% y la C_{max} en un 42%. Debe valorarse el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas-H₂ o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciban tratamiento con SPRYCEL (ver sección 4.4).

Antiácidos

Los datos preclínicos demuestran que la solubilidad de dasatinib es pH-dependiente. En sujetos sanos, el uso simultáneo de antiácidos con hidróxido de aluminio/magnesio y SPRYCEL redujo el AUC de una dosis única de SPRYCEL un 55% y la C_{max} un 58%. Sin embargo, cuando los antiácidos se administraron 2 horas antes de una dosis única de SPRYCEL, no se observaron cambios relevantes en la concentración o la exposición a dasatinib. Así pues, los antiácidos deben administrarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de SPRYCEL (ver sección 4.4).

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por dasatinib

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un ensayo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de dasatinib aumentó el AUC y la C_{max} de la simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4 un 20% y 37% respectivamente. No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de dasatinib. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides ergóticos [ergotamina, dihidroergotamina]) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo dasatinib (ver sección 4.4). La información *in vitro* indica un riesgo potencial de interacción con sustratos CYP2C8, tales como glitazonas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

En base a la experiencia en humanos, se sospecha que dasatinib pueda causar malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural y efectos farmacológicos perjudiciales en el feto cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

SPRYCEL no debe utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica de la mujer requiere tratamiento con dasatinib. Si SPRYCEL se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos que se detallan a continuación corresponden a la exposición a SPRYCEL en 2.440 pacientes en ensayos clínicos incluyendo 258 pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico y 2.182 pacientes con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib. En el ensayo de LMC de nuevo diagnóstico, los pacientes tuvieron un mínimo de 48 meses de seguimiento (dosis inicial de 100 mg una vez al día) y en los de LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib 1.520 pacientes tuvieron un mínimo de 24 meses de seguimiento y 662 pacientes con LMC en fase crónica, tuvieron un mínimo de 60 meses (con una dosis inicial de 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 70 mg dos veces al día).

En el ensayo Fase III en curso en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, con un mínimo de 4 años de seguimiento, la mediana de duración del tratamiento es 48,1 meses para ambos, SPRYCEL (rango de 0,03--61,4 meses) e imatinib (rango de 0,3--62,2 meses); la mediana de la dosis diaria media fue 99 mg y 400 mg respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento en 2.182 pacientes con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib fue de 15 meses (rango de 0-65,6 meses). En pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia a imatinib, la mediana de la duración del tratamiento para pacientes que continúan en tratamiento (n=205) fue de 59 meses (rango de 28-66 meses). De los 2.440 pacientes tratados, el 23% tenían ≥ 65 años, mientras que el 5% tenían ≥ 75 años.

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

En el ensayo Fase III, en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, el tratamiento se interrumpió por reacciones adversas en el 5% de los pacientes tratados con SPRYCEL y en el 4% de los pacientes tratados con imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las tasas acumuladas de suspensión fueron del 12 % y del 7 % respectivamente. Entre los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, las tasas de suspensión por reacciones adversas a 2 años fueron del 15% en LMC en fase crónica, para todas las dosis, 16% en fase acelerada, 15% en crisis blástica mieloide, 8% con crisis blástica linfóide y en el 8% con LLA Ph+. En el ensayo Fase III de optimización de dosis en pacientes con LMC en fase crónica, con un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa de suspensión del tratamiento debido a las reacciones adversas fue 18% en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día.

La mayoría de los pacientes intolerantes a imatinib con LMC en fase crónica fueron capaces de tolerar el tratamiento con SPRYCEL. En ensayos clínicos con 24 meses de seguimiento en LMC fase crónica, 10 de los 215 pacientes con intolerancia a imatinib presentaron la misma toxicidad no hematológica grado 3-4 con SPRYCEL que tuvieron con imatinib; 8 de los 10 pacientes se manejaron con reducción de dosis y fueron capaces de continuar el tratamiento con SPRYCEL.

Basadas en un seguimiento mínimo de 12 meses, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con SPRYCEL con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural) (19%), diarrea (17%), cefalea (12%), erupción cutánea (11%), dolor musculoesquelético (11%), náuseas (8%), fatiga (8%), mialgia (6%), vómitos (5%) e inflamación muscular (4%). Tras un seguimiento mínimo de 48 meses, las tasas acumuladas de cefalea (13%), erupción cutánea (13%), dolor músculo esquelético (13%), náuseas (11%), fatiga (10%), mialgias (7%), vómitos (5%), e inflamación muscular o espasmos (5%) se incrementaron hasta $\leq 3\%$. Las tasas acumuladas de retención de líquidos y diarrea fueron del 35% y del 22% respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en pacientes en tratamiento con SPRYCEL con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), diarrea, cefalea, náuseas, erupción cutánea, disnea, hemorragias, fatiga, dolor musculoesquelético, infección, vómitos, tos, dolor abdominal y fiebre. Neutropenia febril relacionada con el tratamiento se notificó en un 5% de los pacientes tratados con SPRYCEL con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, excluyendo anomalías de laboratorio, se notificaron en pacientes tratados con SPRYCEL, en ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización (Tabla 2). Estas reacciones se presentan clasificadas por órganos y frecuencias. Se definen las frecuencias como: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); *no conocida* (no puede estimarse de los datos post-comercialización disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

| | |
|--|---|
| Infecciones e infestaciones | |
| <i>Muy frecuentes</i> | infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no específica) |
| <i>Frecuentes</i> | neumonía (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes, enterocolitis, sepsis (incluyendo casos poco frecuentes con desenlaces mortales) |
| | |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | |
| <i>Poco frecuentes</i> | síndrome de lisis tumoral |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| <i>Frecuentes</i> | neutropenia febril, pancitopenia |
| <i>Raras</i> | aplasia pura de serie roja |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| <i>Frecuentes</i> | anorexia, alteraciones del apetito, hiperuricemia |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipoalbuminemia |
| Trastornos psiquiátricos | |
| <i>Frecuentes</i> | depresión, insomnio |
| <i>Poco frecuentes</i> | ansiedad, estado confusional, labilidad emocional, disminución de la libido |

| Trastornos del sistema nervioso | |
|---|---|
| <i>Muy frecuentes</i> | cefalea |
| <i>Frecuentes</i> | neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia |
| <i>Poco frecuentes</i> | hemorragia del SNC* ^a , síncope, temblores, amnesia |
| <i>Raras</i> | accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, neuritis óptica, parálisis del nervio VII. |
| Trastornos oculares | |
| <i>Frecuentes</i> | alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco |
| <i>Poco frecuentes</i> | conjuntivitis |
| <i>Raras</i> | problemas de visión |
| Trastornos del oído y del laberinto | |
| <i>Frecuentes</i> | tinnitus |
| <i>Poco frecuentes</i> | vértigo |
| Trastornos cardíacos | |
| <i>Frecuentes</i> | insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca* ^b , derrame pericárdico*, arritmias (incluyendo taquicardia), palpitaciones |
| <i>Poco frecuentes</i> | infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal)*, QT prolongado en electrocardiograma*, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina pectoris, cardiomegalia |
| <i>Raras</i> | cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo |
| <i>No conocida</i> | fibrilación auricular/flutter auricular |
| Trastornos vasculares | |
| <i>Muy frecuentes</i> | hemorragia* ^c |
| <i>Frecuentes</i> | hipertensión, rubor |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipotensión, tromboflebitis |
| <i>Raras</i> | livedo reticularis |
| <i>No conocida</i> | trombosis/embolismo (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| <i>Muy frecuentes</i> | derrame pleural*, disnea, tos |
| <i>Frecuentes</i> | edema pulmonar*, hipertensión pulmonar*, infiltración pulmonar, neumonitis |
| <i>Poco frecuentes</i> | broncoespasmo, asma |
| <i>Raras</i> | síndrome de distrés respiratorio agudo |
| <i>No conocida</i> | enfermedad intersticial pulmonar, hipertensión arterial pulmonar (hipertensión pulmonar arterial precapilar) |
| Trastornos gastrointestinales | |
| <i>Muy frecuentes</i> | diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal |
| <i>Frecuentes</i> | hemorragia gastrointestinal*, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, alteraciones de las mucosas orales |
| <i>Poco frecuentes</i> | pancreatitis, úlceras en el tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis*, fisura anal, disfagia |
| <i>Raras</i> | gastroenteropatía con pérdida de proteínas, íleo |
| <i>No conocida</i> | hemorragia gastrointestinal mortal* |
| Trastornos hepatobiliares | |
| <i>Poco frecuentes</i> | hepatitis, colecistitis, colestasis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| <i>Muy frecuentes</i> | erupción cutánea ^d |
| <i>Frecuentes</i> | alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de piel, urticaria, hiperhidrosis |
| <i>Poco frecuentes</i> | dermatosis neutrofilica febril aguda, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación, paniculitis, úlceras en la piel, ampollas en la piel, alteraciones en las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |

| | |
|---|--|
| <i>Muy frecuentes</i> | dolor musculoesquelético |
| <i>Frecuentes</i> | artralgia, mialgia, , debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular |
| <i>Poco frecuentes</i> | inflamación muscular, rabdomiólisis, tendinitis |
| Trastornos renales y urinarios | |
| <i>Poco frecuentes</i> | insuficiencia renal, frecuencia urinaria, proteinuria |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | |
| <i>Poco frecuentes</i> | ginecomastia, menstruación irregular |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| <i>Muy frecuentes</i> | retención de líquidos*, fatiga, edema superficial* ^c , pirexia |
| <i>Frecuentes</i> | astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizado*, escalofríos |
| <i>Poco frecuentes</i> | malestar, intolerancia a la temperatura |
| Exploraciones complementarias | |
| <i>Frecuentes</i> | pérdida de peso, aumento de peso |
| <i>Poco frecuentes</i> | incremento de la creatin-fosfoquinasa en sangre |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | |
| <i>Frecuentes</i> | contusión |

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

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

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

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

^e Incluye tumefacción auricular, edema en ambos pies, tumefacción del labio inferior, edema conjuntival, edema ocular, tumefacción ocular, edema palpebral, edema facial, tumefacción genital, edema gestacional, edema labial, edema localizado, edema macular, edema genital, edema en el lugar de incisión, edema bucal, edema periférico, edema orbitario, edema peneano, edema periorbitario, edema con fovea, edema escrotal, tumefacción cutánea, tumefacción facial y edema lingual.

* Para detalles adicionales, ver la sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

El tratamiento con SPRYCEL se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica (ver sección 4.4).

Sangrado

Se han notificado hemorragias relacionadas con el tratamiento en pacientes que tomaban SPRYCEL, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC grado 3 ó 4 (ver sección 4.4). En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, 1 paciente (< 1%) que recibía SPRYCEL tuvo hemorragia grado 3 tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de hemorragia grado 3 fue del 1% (2 pacientes). En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se produjeron hemorragias graves del SNC en < 1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron con trombocitopenia grado 4 según los CTC. Se notificaron casos de hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo con imatinib. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos en

estos pacientes estuvieron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4. Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con SPRYCEL afecta de modo reversible a la activación de las plaquetas (ver sección 4.4).

Retención de líquidos

Reacciones adversas variadas como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como “retención de líquidos”. En un ensayo con pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico tras un seguimiento mínimo de 12 meses, se notificó derrame pleural grado 1 y 2 en 26 pacientes (10%) de los que recibieron SPRYCEL. La mediana de tiempo para que se produjese fue de 28 semanas (rango de 4-88 semanas). La mediana de duración del derrame pleural fue de 50 días (rango de 5-585 días). Esta reacción fue generalmente reversible y se manejó interrumpiendo el tratamiento con SPRYCEL y utilizando diuréticos u otras medidas de soporte (ver secciones 4.2 y 4.4). Entre los pacientes tratados con dasatinib con derrame pleural, un 73% tuvieron que interrumpir su dosis durante una mediana de 15 días (6-56 días). El treinta y uno por ciento tuvieron reducción de dosis. Adicionalmente, un 46% recibieron diuréticos concomitantes (duración mediana de 64 días) y un 27% recibieron esteroides concomitantes (duración mediana de 29 días). Un único paciente sufrió una toracocentesis terapéutica. Con un manejo médico adecuado, 23 pacientes (88% de los cuales con derrame pleural) fueron capaces de continuar el tratamiento con SPRYCEL y su eficacia no estuvo afectada (92% alcanzó una respuesta citogenética completa). Otras reacciones adversas con retención de líquidos notificadas en pacientes que están tomando SPRYCEL fueron edema superficial localizado (9%) y edema generalizado (2%). También se notificaron en < 2% de los pacientes insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, derrames pericárdicos, hipertensión pulmonar y edema pulmonar. La tasa acumulada de derrame pleural (todos los grados) relacionada con el medicamento a lo largo del tiempo fue del 10% a 12 meses, 14% a 24 meses, 19% a 36 meses y 24% a 48 meses. Las tasas acumuladas de edema superficial localizado y edema generalizado fueron del 13% y del 4% respectivamente. Las tasas acumuladas de insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca y edema pulmonar fueron 2% y 1% respectivamente y las tasas acumuladas de derrames pericárdicos e hipertensión pulmonar fueron < 3% tras un seguimiento mínimo de 48 meses.

El uso de SPRYCEL se asocia con casos de retención de líquidos grado 3 ó 4 en el 11% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib. Se notificaron casos de derrame pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y 2% de los pacientes, respectivamente. De los pacientes que notificaron derrame pleural grado 3 ó 4, un 87% notificaron mejoría hasta grado 0-2. La ascitis grado 3 ó 4 y el edema generalizado fueron notificados, en cada caso, en < 1%. En el 1% de los pacientes se notificó un edema pulmonar grado 3 ó 4. Los casos de retención de líquidos fueron tratados con medidas adecuadas de soporte que incluyeron la administración de diuréticos o pautas cortas de esteroides.

Hipertensión Pulmonar Arterial (HTPA)

Se han notificado casos de hipertensión pulmonar arterial precapilar (HTPA) confirmada por cateterismo derecho asociados al tratamiento con dasatinib en notificaciones postcomercialización. En estos casos, la HTPA se notificó después del inicio del tratamiento con dasatinib, incluyendo en pacientes en tratamientos de más de un año de duración. En estas notificaciones, los pacientes con HTPA estaban tomando con frecuencia medicamentos concomitantes o tenían otras co-morbilidades además de la patología maligna de base.

En algunos pacientes con HTPA se ha observado mejoría en los parámetros clínicos y hemodinámicos tras suspender el tratamiento con dasatinib.

Prolongación QT

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, un paciente (< 1%) de los pacientes tratados con SPRYCEL y un paciente (< 1%) de los pacientes tratados con imatinib tuvieron un QT_cF > 500 mseg tras un seguimiento mínimo de 12 meses. (ver sección 4.4). No se notificó un QT_cF > 500 mseg en ningún paciente adicional tras un seguimiento mínimo de 48 meses. En 5 estudios Fase II, en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se obtuvieron repetidamente ECGs en condiciones basales y a tiempos pre-especificados durante el tratamiento de 865 pacientes que recibieron 70 mg de SPRYCEL dos veces al día. Estos ECGs fueron

valorados de forma centralizada. El intervalo QT se corrigió por la frecuencia cardíaca mediante el método Fridericia. Para todos los valores post-administración recogidos durante el día 8, el cambio medio respecto a los valores basales del intervalo QTcF estuvo entre 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg. De los 2.182 pacientes que recibieron SPRYCEL en los ensayos clínicos, en 15 (1%) pacientes se notificó como reacción adversa la prolongación QTc informado como una reacción adversa. Veintiún pacientes (1%) presentaron un QTcF > 500 mseg (ver sección 4.4).

Reacciones adversas cardíacas

Los pacientes con factores de riesgo o con historial de enfermedad cardíaca deben ser monitorizados cuidadosamente para los signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca y deberán ser evaluados y tratados adecuadamente (ver sección 4.4).

En el ensayo Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib (mediana de la duración del tratamiento de 23 meses), la incidencia de derrame pleural y fallo cardíaco congestivo/insuficiencia cardíaca, fue menor en pacientes tratados con 100 mg de SPRYCEL una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg de SPRYCEL dos veces al día (Tabla 3a). También se notificó mielosupresión con menor frecuencia en los que recibieron dosis de 100 mg una vez al día (ver anomalías en Pruebas de laboratorio a continuación).

Tabla 3a: Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico fase III de optimización de dosis: Fase Crónica LMC (mínimo 24 meses de seguimiento)

| | 100 mg una vez al día n = 165 | | 140 mg una vez al día ^a n = 163 | | 50 mg dos veces al día ^a n = 167 | | 70 mg dos veces al día ^a n = 167 | |
|---|------------------------------------|-----------|---|-----------|--|-----------|--|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | 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 | 30 | 4 | 31 | 2 | 27 | 4 |
| Retención de líquidos | 34 | 4 | 40 | 7 | 37 | 5 | 40 | 10 |
| Edema superficial | 18 | 0 | 17 | 1 | 19 | 0 | 19 | 1 |
| Derrame pleural | 18 | 2 | 26 | 5 | 24 | 4 | 24 | 5 |
| Edema generalizado | 3 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca ^b | 0 | 0 | 4 | 1 | 1 | 1 | 5 | 3 |
| Derrame pericárdico | 2 | 1 | 6 | 2 | 5 | 2 | 2 | 1 |
| Edema pulmonar | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 1 |
| Hipertensión pulmonar | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Hemorragia | 11 | 1 | 14 | 1 | 10 | 4 | 16 | 2 |
| Sangrado gastrointestinal | 2 | 1 | 2 | 0 | 5 | 3 | 4 | 2 |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

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

Con un mínimo de seguimiento de 60 meses, los datos de seguridad a largo plazo acumulada están disponibles para las dosis de 100 mg una vez al día. Debido a la permisividad del cambio a 100 mg una vez al día, en los otros tres brazos del ensayo, los resultados de seguridad de estos grupos de tratamiento son similares a la dosis de 100 mg una vez al día. Entre pacientes tratados con una dosis inicial de 100 mg una vez al día, las tasas acumuladas de muchas reacciones adversas al medicamento (todos los grados) fueron idénticas a los 2 y 5 años incluyendo fallo cardíaco congestivo/insuficiencia

cardiaca, edema pericárdico, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia gastrointestinal (ver Tabla 3a para datos de reacciones adversas) o muy similar para diarrea (27% frente a un 28%), y edema generalizado (3% frente a 4%). Las reacciones adversas al medicamento (todos los grados) que continuaron produciéndose en pacientes tratados con el esquema de dosis de 100 mg una vez al día a los 2 y a los 5 años incluyeron: retención de líquidos (34% frente a 42%), derrame pleural (18% frente a 24%) y edema superficial (18% frente a 21%). El derrame pleural grado 3 ó 4 entre pacientes tratados con 100 mg una vez al día durante 2 y 5 años fue del 2% frente al 4%, respectivamente.

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

Tabla 3b: Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico fase III de optimización de dosis: Fase Avanzada de LMC y LLA Ph+

| | 140 mg una vez al día n = 304 | | 70 mg dos veces al día ^a n = 305 | |
|---|------------------------------------|-----------|--|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 |
| Reacción adversa | Porcentaje (%) de pacientes | | | |
| Diarrea | 28 | 3 | 29 | 4 |
| Retención de líquidos | 33 | 7 | 43 | 11 |
| Edema superficial | 15 | < 1 | 19 | 1 |
| Derrame pleural | 20 | 6 | 34 | 7 |
| Edema generalizado | 2 | 0 | 3 | 1 |
| Insuficiencia cardíaca | 1 | 0 | 2 | 1 |
| congestiva/ insuficiencia cardíaca ^b | | | | |
| Derrame pericárdico | 2 | 1 | 6 | 2 |
| Edema pulmonar | 1 | 1 | 3 | 1 |
| Ascitis | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Hipertensión pulmonar | 0 | 0 | 1 | < 1 |
| Hemorragia | 23 | 8 | 27 | 7 |
| Sangrado gastrointestinal | 8 | 6 | 12 | 6 |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para LMC en fase avanzada y LLA Ph+ (ver sección 4.2).

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

Anomalías en las Pruebas de laboratorio

Hematología

En el ensayo Fase III en pacientes con LCM en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificaron las siguientes anomalías en las pruebas de laboratorio grado 3 ó 4 tras un seguimiento mínimo de 12 meses en pacientes que estaban tomando SPRYCEL: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%), y anemia (10%). Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las tasas acumuladas de neutropenia, trombocitopenia y anemia fueron del 25%, 20% y 12%, respectivamente.

En pacientes tratados con SPRYCEL con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico que experimentaron mielosupresión grado 3 ó 4, generalmente se produjo recuperación después de una breve suspensión de la dosis y/o reducción, y la suspensión permanente del tratamiento se produjo en el 1,6% de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de suspensión permanente del tratamiento debido a mielosupresión grado 3 ó 4 fue del 2,3%.

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

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

| | Fase crónica (n = 1.150) | Fase acelerada (n = 502) | Crisis blástica mieloide (n = 280) | Crisis blástica linfoide y LLA Ph+ (n = 250) |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|---|
| | Porcentaje (%) de pacientes | | | |
| Parámetros hematológicos | | | | |
| Neutropenia | 48 | 69 | 80 | 79 |
| Trombocitopenia | 42 | 72 | 82 | 78 |
| Anemia | 19 | 55 | 75 | 46 |

CTC grados: neutropenia (Grado 3 $\geq 0,5 < 1,0 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 0,5 \times 10^9/l$) trombocitopenia (Grado 3 $\geq 25 < 50 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 25 \times 10^9/l$) anemia (hemoglobina grado 3 $\geq 65 < 80$ g/l, Grado 4 < 65 g/l).

Las citopenias grado 3 ó 4 acumuladas en pacientes tratados con 100 mg una vez al día fueron similares a los 2 y 5 años, incluyendo: neutropenia (35% vs 36%), trombocitopenia (23% vs 24%) y anemia (13% vs 13%).

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

Bioquímica

En un ensayo en LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó hipofosfatemia grado 3 ó 4 en un 4% de los pacientes tratados con SPRYCEL, y una elevación de las transaminasas grado 3 ó 4, elevación de creatinina y de bilirrubina se notificaron en $< 1\%$ de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de hipofosfatemia grado 3 ó 4 fue del 7%, elevaciones de grado 3 ó 4 de creatinina y bilirrubina fue del 1% y elevaciones de las transaminasas grado 3 ó 4 permanecieron $< 1\%$. No hubo suspensión en el tratamiento con SPRYCEL debido a estos parámetros bioquímicos de laboratorio.

2 años de seguimiento

Se comunicaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 en $< 1\%$ de los pacientes con LMC en fase crónica, (resistente o intolerante a imatinib), pero se notificaron elevaciones con frecuencias más elevadas del 1 al 7% de los pacientes con fases avanzadas de LMC y LLA Ph+. Habitualmente se controlaron mediante reducción de la dosis o suspensión del tratamiento. En el ensayo Fase III de optimización de la dosis, estudio en fase crónica de LMC, elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 fueron notificadas en $\leq 1\%$ de los pacientes con incidencia baja similar en los cuatro grupos tratados. En el ensayo Fase III de optimización de dosis en fase avanzada de LMC y LLA Ph+ elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 se notificaron en el 1% al 4% de los pacientes de los grupos tratados.

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

creatinina grado 3 ó 4 se notificaron en < 1% de los pacientes con LMC en fase crónica con un aumento de la frecuencia del 1 al 4% en los pacientes con LMC en fase avanzada.

Otras poblaciones especiales

Mientras el perfil de seguridad de SPRYCEL en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años de edad y mayores tienen mayor probabilidad de experimentar retención de fluidos y disnea, por lo que deben monitorizarse cuidadosamente (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

La experiencia referente a la sobredosis de SPRYCEL en los ensayos clínicos está limitada a casos aislados. La sobredosis más alta de 280 mg por día durante una semana se notificó en dos pacientes y ambos desarrollaron un descenso significativo en el recuento de plaquetas. Considerando que dasatinib se asocia con mielosupresión grado 3 ó 4 (ver sección 4.4), los pacientes que hayan tomado una dosis mayor de la recomendada deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de mielosupresión y ser tratados con la terapia de soporte adecuada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

In vitro, dasatinib es activo en líneas celulares representativas de variantes de leucemia sensibles y resistentes a imatinib. Los estudios preclínicos demuestran que dasatinib puede superar la resistencia a imatinib resultante de la sobreexpresión de BCR-ABL, mutaciones del dominio de BCR-ABL quinasa, activación de las vías de señalización alternativas que afectan a las quinasas de la familia de SRC (LYN, HCK) y la sobreexpresión del gen (*mdr*) de resistencia múltiple. Además, dasatinib inhibe las quinasas de la familia SRC a concentraciones subnanomolares.

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

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

Se han realizado cuatro ensayos clínicos Fase II con un único brazo de estudio, no controlados y abiertos para determinar la seguridad y la eficacia de dasatinib en pacientes con LMC en fase crónica, acelerada o blástica mieloide, que eran resistentes o intolerantes a imatinib. Un ensayo aleatorizado no comparativo se realizó con pacientes que se encontraban en la fase crónica y habían fracasado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de imatinib. La dosis inicial de dasatinib fue de 70 mg dos veces al día. Se permitieron modificaciones de la dosis para mejorar la actividad o para el manejo de la toxicidad (ver sección 4.2).

Dos ensayos aleatorizados, abiertos Fase III, se realizaron para evaluar la eficacia de dasatinib administrado una vez al día comparado con dasatinib administrado dos veces al día. Además se realizó un ensayo de Fase III, comparativo abierto, aleatorizado en pacientes adultos con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico. La eficacia de dasatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética.

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

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

LMC en Fase Crónica de nuevo diagnóstico

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

Un total de 519 pacientes fueron aleatorizados para un grupo de tratamiento: 259 al grupo de SPRYCEL y 260 al grupo de imatinib. Las características basales estuvieron bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a la edad (mediana de edad de 46 años para el grupo de SPRYCEL y de 49 años para el grupo de imatinib con un 10% y un 11% de pacientes de 65 años de edad o mayores, respectivamente), género (un 44% de mujeres y un 37%, respectivamente) y raza (caucásica 51% y 55%; asiática 42% y 37%, respectivamente). En el estado basal, la distribución del Índice de Hasford fue similar en los grupos de tratamiento con SPRYCEL y en el de imatinib (riesgo bajo: 33% y 34%; riesgo intermedio 48% y 47%; riesgo alto 19% y 19%, respectivamente). Con un mínimo de 12 meses de seguimiento, un 85% de pacientes aleatorizados al grupo de SPRYCEL y un 81% de pacientes aleatorizados al grupo de imatinib estaban todavía recibiendo tratamiento de primera línea. La suspensión dentro de los 12 meses, debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 3% de los pacientes tratados con SPRYCEL y un 5% de los pacientes tratados con imatinib.

Con un mínimo de 48 meses de seguimiento, un 67% de pacientes aleatorizados del grupo de SPRYCEL y un 65% de pacientes aleatorizados del grupo de Imatinib todavía estaban recibiendo tratamiento de primera línea. La suspensión dentro de los 48 meses debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 7% de los pacientes tratados con SPRYCEL y un 7% de los pacientes tratados con imatinib.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 5. Una estadísticamente significativa mayor proporción de pacientes en el grupo de SPRYCEL alcanzó una RCyCc comparada con los pacientes del grupo de imatinib dentro de los primeros 12 meses de tratamiento. La eficacia de SPRYCEL se consideró demostrada a través de los diferentes subgrupos, incluyendo, edad, género, e Índice de Hasford basal.

Tabla 5: Resultados de eficacia en pacientes con nuevo diagnóstico de LMC en fase crónica.

| | SPRYCEL n = 259 | imatinib n = 260 | p-value |
|--|----------------------------|-----------------------------|----------------|
| Tasa de respuesta(95% CI) | | | |
| Respuesta citogenética | | | |
| dentro de 12 meses | | | |
| RcYcC ^a | 76,8% (71,2-81,8) | 66,2% (60,1-71,9) | p< 0,007* |
| RcYc ^b | 85,3% (80,4-89,4) | 73,5% (67,7-78,7) | — |
| dentro de 24 meses | | | |
| RcYcC ^a | 80,3% | 74,2% | — |
| RcYc ^b | 87,3 % | 82,3% | — |
| dentro de 48 meses | | | |
| RcyCc ^a | 82,6 % | 78,5% | — |
| RcYc ^b | 87,6% | 83,8% | — |
| Respuesta Molecular Mayor^c | | | |
| 12 meses | 52,1% (45,9-58,3) | 33,8% (28,1-39,9) | p< 0,00003* |
| 24 meses | 64,5% (58,3-70,3) | 50% (43,8-56,2) | — |
| 48 meses | 75,7% (70,0-80,8) | 62,7% (56,5-68,6) | — |
| Hazard Ratio | | | |
| dentro de 12 meses (99.99% CI) | | | |
| Tiempo hasta RcYcC | 1,55 (1,0-2,3) | | p< 0,0001* |
| Tiempo hasta RMM | 2,01 (1,2-3,4) | | p< 0,0001* |
| Durabilidad de laRcyCc | 0,7 (0,4-1,4) | | p< 0,035 |
| dentro de 24 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hastaRcyCc | 1,49 (1,22-1,82) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,69 (1,34-2,12) | | — |
| Durabilidad de RcYcC | 0,77 (0,55-1,10) | | — |
| dentro de 36 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hastaRcyCc | 1,48 (1,22-1,80) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,59 (1,28-1,99) | | — |
| Duración de RcYcC | 0,77 (0,53-1,11) | | — |
| dentro de 48 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hasta RcYcC | 1,45 (1,20-1,77) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,55 (1,26-1,91) | | — |
| Duración de RcYcC | 0,81 (0,56-1,17) | | — |

a Respuesta citogenética completa confirmada (RcYcC) se define como respuesta obtenida en dos ocasiones consecutivas (como mínimo, separadas por 28 días).

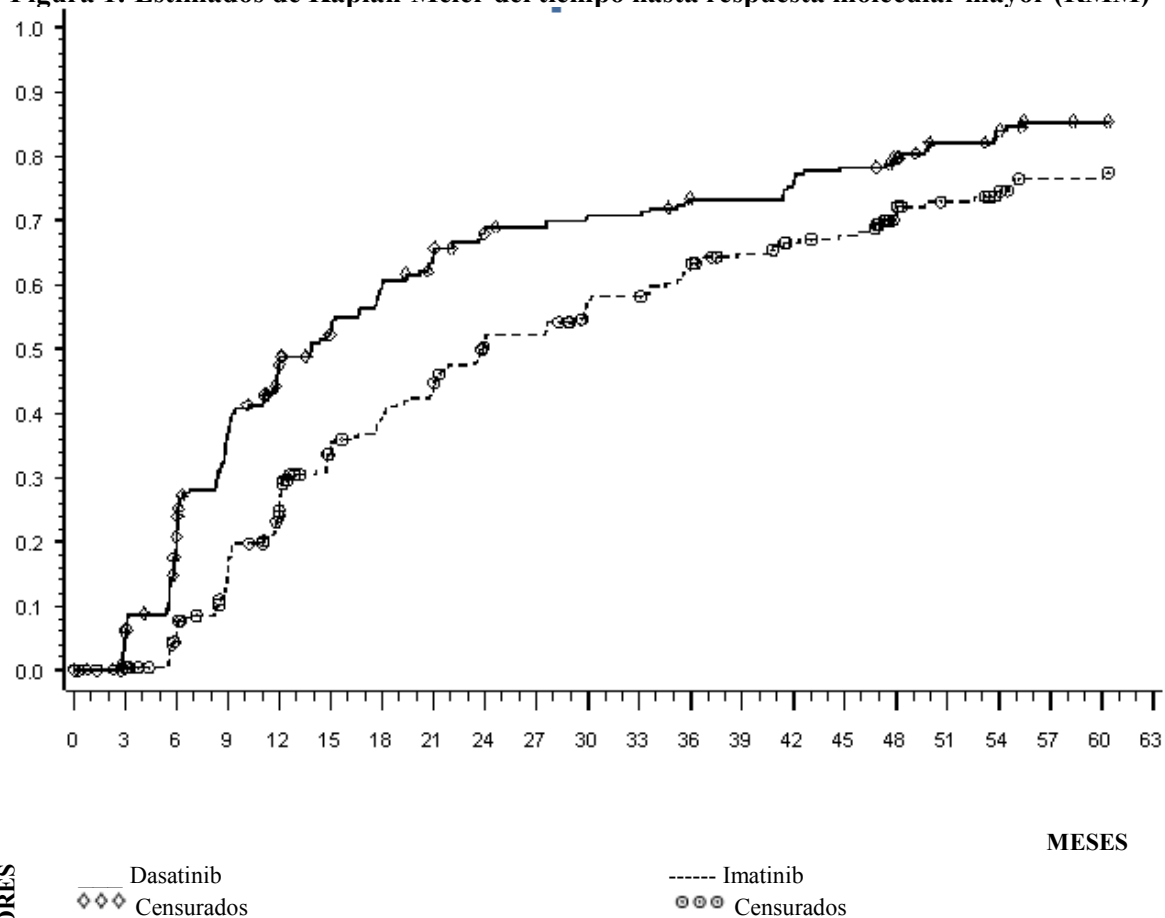
b Respuesta citogenética completa (RCyC) se basa en una única evaluación citogenética de la médula ósea.
 c Respuesta Molecular Mayor (en cualquier momento) se definió como tasas de BCR-ABL $\leq 0.1\%$ por RQ-PCR en muestras de sangre periférica estandarizadas en una escala internacional. Estas tasas son acumulativas representando el seguimiento mínimo para el espacio de tiempo especificado.

*Ajustado por Índice de Hasford y significación estadística indicada a un nivel nominal pre-definido de significación.

IC = intervalo de confianza

Después de 48 meses de seguimiento, la mediana de tiempo hasta RCyC fue de 3,1 meses en el grupo de SPRYCEL, y 5,8 meses en el grupo de imatinib en pacientes con una RCyC confirmada. La mediana de tiempo hasta RMM después de 48 meses de seguimiento fue de 9,2 meses en el grupo de SPRYCEL, y 15,0 meses en el grupo de imatinib en pacientes con RMM. Estos resultados son consistentes con los observados a 12 , 24 y 36 meses.

Figura 1: Estimados de Kaplan-Meier del tiempo hasta respuesta molecular mayor (RMM)



PROPORCIÓN DE RESPONDEDORES

| GRUPO (95% IC) | # RESPONDEDORES / # RANDOMIZADO | TASA DE RIESGO |
|--------------------------|---------------------------------|--------------------|
| DASATINIB | 196/259 | |
| IMATINIB | 163/260 | |
| DASATINIB SOBRE IMATINIB | | 1,55 (1,26 - 1,91) |

Las tasas de RCyC en los grupos de tratamiento con SPRYCEL e imatinib, respectivamente, en 3 meses de tratamiento (54% y 30%), 6 meses (70% y 56%), 9 meses (75% y 63%), 24 meses (80% y 74%) , 36 meses (83% y 77%) y 48 meses (83% y 79%) fueron consistentes con el objetivo primario. Las tasas de RMM en los grupos de tratamiento con SPRYCEL e imatinib, respectivamente en 3 meses de tratamiento (8% y 0,4%), 6 meses (27% y 8%), 9 meses (39% y 18%), 12 meses (46% y 28%), 24 meses (64% y 46%) , 36 meses (67% y 55%) y 48 meses (73% y 60%) también fueron consistentes con el objetivo primario.

La proporción de pacientes que alcanzaron un ratio BCR-ABL, $\leq 0,01\%$ (reducción de log 4) en cualquier momento fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (53% frente a 42%). La proporción de pacientes que alcanzaron un ratio BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (reducción de log 4,5) en cualquier momento fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (37% frente a 30%).

La tasa de RMM en cualquier momento en cada grupo de riesgo determinada por el índice de Hasford fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (riesgo bajo: 90% y 69%; riesgo intermedio: 70% y 63%; riesgo alto: 65% y 52%, respectivamente).

En un análisis exploratorio, más pacientes tratados con dasatinib (84%) alcanzaron respuesta molecular temprana (definida como nivel BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 meses) comparado con los pacientes tratados con imatinib (64%). Los pacientes que alcanzaron respuesta molecular temprana tuvieron un riesgo de transformación bajo, tasa de supervivencia libre de progresión (PFS) alta y tasa de supervivencia global (OS) alta como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Pacientes en el brazo de dasatinib con BCR-ABL $\leq 10\%$ y $> 10\%$ a 3 meses

| Dasatinib N = 235 | Pacientes con BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 meses | Pacientes con BCR-ABL $> 10\%$ a 3 meses |
|-------------------------------------|---|---|
| Número de pacientes (%) | 198 (84,3) | 37 (15,7) |
| Transformación a 48 months, n/N (%) | 6/198 (3,0) | 5/37 (13,5) |
| Tasa de PFS a 48 meses (95% CI) | 93,3% (89,6, 97,0) | 72,9% (55,1, 90,7) |
| Tasa de OS a 48 meses (95% CI) | 95,4% (92,5, 98,3) | 82,9% (70,4, 95, 4) |

La progresión se definió como un incremento de glóbulos blancos sanguíneos a pesar de un manejo terapéutico adecuado, pérdida de RHC, RCy parcial, o RCyC, progresión a fase acelerada, fase blástica, o muerte. La tasa estimada de PFS a 48 meses fue del 90% (IC: 86% - 94%) y para ambos grupos de tratamiento con dasatinib e imatinib. A los 48 meses la transformación a la fase acelerada o blástica ocurrió en menos pacientes tratados con dasatinib (n= 8; 3%) comparados con los pacientes tratados con imatinib (n= 14; 5%). Las tasas de supervivencia estimadas a 48 meses para los sujetos tratados con dasatinib e imatinib fueron 93% (IC: 90% - 96%) y 92% (IC: 89 - 95%), respectivamente.

En los pacientes que en los que se notificó progresión de la enfermedad o suspensión del tratamiento con dasatinib o imatinib, se realizó secuenciación de BCR-ABL en las muestras sanguíneas de los pacientes donde estas estaban disponibles. Se observaron tasas de mutación similares en ambos brazos de tratamiento. Las mutaciones detectadas en los pacientes tratados con dasatinib fueron T315I, F317I/L y V299L. Una mutación de espectro diferente se detectó en el brazo de tratamiento con imatinib. Dasatinib no parece ser activo frente a la mutación T315I, en base a los datos in vitro.

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

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

1- Se realizó un ensayo multicéntrico abierto, aleatorizado, no-comparativo en pacientes que habían fallado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de imatinib. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir tratamiento con dasatinib (70 mg dos veces al día) o imatinib (400 mg dos veces al día). Se permitieron cambios al grupo de tratamiento alternativo si los pacientes mostraban pruebas de progresión de la enfermedad o intolerancia que no pudiese controlarse mediante modificación de la dosis. La variable primaria fue RCyM a 12 semanas. Se dispone de resultados de 150 pacientes: 101 asignados aleatoriamente a tratamiento con dasatinib y 49 a imatinib (todos resistentes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la randomización fue de 64 meses en el grupo de dasatinib y 52 meses en el grupo de imatinib. Todos los pacientes habían sido pretratados con diversas líneas terapéuticas. El 93% de la población global de pacientes había alcanzado una respuesta hematológica completa (RHC) previa con imatinib. El 28% y el 29% de los pacientes aleatorizados a dasatinib e imatinib, respectivamente, se había alcanzado una RCyM previa con imatinib.

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

A los 3 meses, se obtuvo una RCyM con mayor frecuencia en el grupo tratado con dasatinib (36%) que en el grupo tratado con imatinib (29%). Es destacable que en el 22% de los pacientes se comunicó respuesta citogenética completa (RCyC) en el grupo tratado con dasatinib, mientras que sólo se alcanzó RCyC en el 8% del grupo tratado con imatinib. Con un tratamiento más largo y seguimiento (mediana de 24 meses) RCyM se alcanzó en un 53% de los pacientes tratados con dasatinib (RCyC en un 44%) y en un 33% de pacientes tratados con imatinib (RCyC en un 18%) antes de cambiar de grupo de tratamiento. Entre los pacientes que habían recibido 400 mg antes de entrar en el ensayo, RCyM se alcanzó en un 61% de pacientes en el grupo de dasatinib y un 50% en el grupo de imatinib.

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

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

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

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

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

Un total de 387 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (288 resistentes y 99 intolerantes). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 61 meses. La mayoría de los pacientes (53%) habían recibido tratamiento previo con imatinib durante más de 3 años. La mayoría de los pacientes resistentes (72%) habían recibido > 600 mg de imatinib. Además del imatinib, el 35% de los pacientes habían recibido previamente quimioterapia citostática, 65% habían recibido tratamiento con interferón y 10% un trasplante de células madre. Un 38% de los pacientes tenían mutaciones basales conocidas relacionadas con la resistencia a imatinib. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 24 meses con un 51% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia. RCyM se alcanzó en un 55% de los pacientes resistentes a imatinib y en un 82% de los pacientes intolerantes a imatinib. Con un mínimo de 24 meses de seguimiento, 21 de 240 pacientes que alcanzaron una RCyM tuvieron progresión y la mediana de duración de la RCyM no fue alcanzada.

Basado en los estimados de Kaplan-Meier, un 95% (IC del 95%: [92%-98%]) de los pacientes mantuvieron RCyM durante 1 año y el 88% (IC del 95%: [83%-93%]) mantuvieron RCyM durante 2 años. La proporción de pacientes que mantuvieron RCyC durante 1 año fue del 97% (IC del 95%: [94%-99%]) y durante 2 años fue del 90% (IC del 95%: [86%-95%]). El 42% de los pacientes resistentes a imatinib con RCyM no anterior a imatinib (n = 188) alcanzó una RCyM con dasatinib. Hubo 45 mutaciones BCR-ABL diferentes en un 38% de los pacientes incluidos en este ensayo. La respuesta hematológica completa o RCyM se alcanzó en pacientes que portan una gran variedad de mutaciones BCR-ABL asociadas con la resistencia a imatinib excepto T315I. Las tasas de RCyM a los

dos años fueron similares a aquellos pacientes que tenían una mutación basal BCR-ABL, mutación P-loop, o que no tenían mutación (63%, 61% y 62% respectivamente).

Entre los pacientes resistentes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 88% (IC del 95%: [84%-92%]) a 1 año y un 75% (IC del 95% [69%-81%]) a los 2 años. Entre los pacientes intolerantes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 98% (IC del 95%[95%-100%]) a 1 año y del 94% (IC del 95% [88%-99%]) a los 2 años.

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

LMC en Fase Acelerada

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 174 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (161 resistentes y 13 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 82 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 14 meses con un 31% de los pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 41 pacientes con una RCyC) fue del 46% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Mieloide

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 109 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (99 resistentes y 10 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 48 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 3,5 meses con un 12% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 19 pacientes con una RCyC) fue del 68% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Linfoide y LLA Ph+

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes con LMC en crisis blástica linfoide o LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib. Un total de 48 pacientes con LMC blástica linfoide recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (42 resistentes y 6 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 28 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 3 meses con un 2% de pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 22 pacientes tratados con una RCyC) fue del 50% a los 24 meses. Además, 46 pacientes con LLA Ph+ recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (44 resistentes y 2 intolerantes a imatinib). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 18 meses. La mediana de la duración del tratamiento con dasatinib fue de 3 meses con un 7% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 25 pacientes tratados con una RCyC) fue del 52% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia. Además se puede destacar que las respuestas hematológicas mayores (RHM) fueron alcanzadas rápidamente (la mayoría dentro de los 35 días desde la primera administración de dasatinib en los pacientes con LMC en crisis blástica linfoide y dentro de los 55 días en los pacientes con LLA Ph+).

Tabla 7: Eficacia de SPRYCEL en ensayos clínicos fase II de brazo único^a

| | Crónica (n = 387) | Acelerada (n = 174) | Blástica Mieloide (n = 109) | Blástica Linfoide (n = 48) | Ph+ ALL (n = 46) |
|---|------------------------------|--------------------------------|--|---|-----------------------------|
| Tasa de respuesta hematológica^b (%) | | | | | |
| RHM _a (95% CI) | n/a | 64% (57-72) | 33% (24-43) | 35% (22-51) | 41% (27-57) |
| RHC (95% CI) | 91% (88-94) | 50% (42-58) | 26% (18-35) | 29% (17-44) | 35% (21-50) |
| NEL (95% CI) | n/a | 14% (10-21) | 7% (3-14) | 6% (1-17) | 7% (1-18) |
| Duración de MaHR (%; estimados Kaplan-Meier) | | | | | |
| 1 año | n/a | 79% (71-87) | 71% (55-87) | 29% (3-56) | 32% (8-56) |
| 2 años | n/a | 60% (50-70) | 41% (21-60) | 10% (0-28) | 24% (2-47) |
| Respuesta citogenética^c (%) | | | | | |
| RCyM (IC 95%) | 62% (57-67) | 40% (33-48) | 34% (25-44) | 52% (37-67) | 57% (41-71) |
| RCyC (IC 95%) | 54% (48-59) | 33% (26-41) | 27% (19-36) | 46% (31-61) | 54% (39-69) |
| Supervivencia (%; estimados Kaplan-Meier) | | | | | |
| Libre de Progression | | | | | |
| 1 año | 91% (88-94) | 64% (57-72) | 35% (25-45) | 14% (3-25) | 21% (9-34) |
| 2 años | 80% (75-84) | 46% (38-54) | 20% (11-29) | 5% (0-13) | 12% (2-23) |
| Global | | | | | |
| 1 año | 97% (95-99) | 83% (77-89) | 48% (38-59) | 30% (14-47) | 35% (20-51) |
| 2 años | 94% (91-97) | 72% (64-79) | 38% (27-50) | 26% (10-42) | 31% (16-47) |

Los datos descritos en esta tabla son de ensayos en los que se ha utilizado una dosis inicial de 70 mg dos veces al día. Ver sección 4.2 para la dosis inicial recomendada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dos ensayos abiertos, aleatorizados, se han llevado a cabo para evaluar la eficacia de dasatinib administrado una vez al día comparado con dasatinib administrado dos veces al día. Los resultados descritos abajo se basan en un mínimo de 24 meses y 60 meses de seguimiento después del comienzo del tratamiento con dasatinib.

1.- En el ensayo de LMC en fase crónica, la variable principal de eficacia fue la RCyM de los pacientes resistentes a imatinib. La variable de eficacia secundaria fue la tasa de RCyM alcanzada según la dosis diaria total en los pacientes resistentes a imatinib. Otras variables secundarias de eficacia incluyeron la duración de la RCyM, la SLP (supervivencia libre de progresión) y la supervivencia global. Un total de 670 pacientes, de los que 497 eran resistentes a imatinib, fueron aleatorizados a dasatinib 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y

70 mg dos veces al día. La mediana de duración del tratamiento fue de 29 meses (rango 1-66 meses). En pacientes con LMC en fase crónica resistente o intolerante, la mediana de duración del tratamiento para pacientes todavía en tratamiento (N =205) fue de 59 meses (rango 28-66 meses).

La eficacia fue patente en todas las ramas del tratamiento con dasatinib siendo la eficacia comparable (no-inferior) con la toma una vez al día frente a la toma dos veces al día en términos de la variable principal de eficacia (diferencia en tasa de RCyM de 1,9%; IC 95% [-6,8%-10,6%]). En cuanto a la variable secundaria de eficacia de este ensayo se demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) entre la dosis de 100 mg/día y la de 140 mg/día (diferencia en RCyM -0,2%; IC del 95% [-8,9%-8,5%]). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 8 y 9.

Tabla 8: Eficacia de SPRYCEL en el ensayo de optimización de dosis fase III en LMC en Fase Crónica (resultados a 2 años)

| | 100 mg una vez al día n = 167 | 50 mg dos veces al día ^a n = 168 | 140 mg una vez al día ^a n = 167 | 70 mg dos veces al día ^a n = 168 |
|---|----------------------------------|--|---|--|
| Todos los pacientes | | | | |
| Pacientes resistentes a imatinib | n = 124 | n = 124 | n = 123 | n = 126 |
| Tasas de respuesta hematológica^b (%) (95% IC) | | | | |
| RHC | 92% (86-95) | 92% (87-96) | 87% (81-92) | 88% (82-93) |
| Respuesta citogenética^c (%) (95% IC) | | | | |
| RCyM | | | | |
| Todos los pacientes | 63% (56-71) | 61% (54-69) | 63% (55-70) | 61% (54-69) |
| Pacientes resistentes imatinib | 59% (50-68) | 56% (47-65) | 58% (49-67) | 57% (48-66) |
| RCyC | | | | |
| Todos los pacientes | 50% (42-58) | 50% (42-58) | 50% (42-58) | 54% (46-61) |
| Pacientes resistentes Imatinib | 44% (35-53) | 42% (33-52) | 42% (33-52) | 48% (39-57) |
| Respuesta Molecular Mayor^d (%) (95% IC) | | | | |
| Todos los pacientes | 69% (58-79) | 70% (59-80) | 72% (60-82) | 66% (54-76) |
| Pacientes resistentes imatinib | 72% (58-83) | 69% (54-81) | 63% (48-76) | 64% (50-76) |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

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

RHC (LMC crónica): WBC ≤ LSN institucional, plaquetas < 450.000/mm³, no blastos o promielocitos en sangre periférica, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no infiltración extramedular.

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

^d Criterios de Respuesta Molecular Mayor: definida como BCR-ABL/control transcripciones ≤ 0.1% por RQ-PCR en muestras de sangre periférica. La Respuesta Molecular se evaluó en un subgrupo de pacientes evaluados que tuvieron una RCyC.

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

Tabla 9: Eficacia de SPRYCEL en el ensayo de Fase III de optimización de dosis en LMC Fase Crónica (resultados a 5 años)

| | 100 mg una vez al día n = 167 | 50 mg dos veces al día ^a n = 168 | 140 mg una vez al día ^a n = 167 | 70 mg dos veces al día ^a n = 168 |
|---|----------------------------------|--|---|--|
| Todos los pacientes | | | | |
| Pacientes resistentes a imatinib | n = 124 | n = 124 | n = 123 | n = 126 |
| Supervivencia (% [95% IC]; estimados Kaplan-Meier) | | | | |
| Libre de progresión ^b | | | | |
| 1 Año | | | | |
| Todos los pacientes | 90% (86-95) | 86% (81-92) | 88% (82-93) | 87% (82-93) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 88% (82-94) | 84% (77-91) | 86% (80-93) | 85% (78-91) |
| 2 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 80% (73-87) | 76% (68-83) | 75% (67-82) | 76% (68-83) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 77% (68-85) | 73% (64-82) | 68% (59-78) | 72% (63-81) |
| 5 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 51% (41-60) | 56% (47-65) | 42% (32-52) | 52% (44-61) |

| | | | | |
|----------------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| Pacientes resistentes a imatinib | 49% (39-59) | 55% (44-65) | 33% (21-44) | 51% (41-61) |
| Supervivencia Global | | | | |
| 1 Año | | | | |
| Todos los pacientes | 96% (93-99) | 96% (93-99) | 96% (93-99) | 94% (90-98) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 94% (90-98) | 95% (91-99) | 97% (93-100) | 92% (87-97) |
| 2 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 91% (86-96) | 90% (86-95) | 94% (90-97) | 88% (82-93) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 89% (84-95) | 89% (83-94) | 94% (89-98) | 84% (78-91) |
| 5 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 78% (72-85) | 75% (68-82) | 79% (72-86) | 73% (66-80) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 77% (69-85) | 73% (64-81) | 76% (66-85) | 70% (62-78) |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

^b Progresión se definió como un incremento en el recuento de WBC, pérdida de CHR o MCyR, $\geq 30\%$ incremento en metafases Ph+, AP/BP confirmada enfermedad o muerte. PFS se analizó en base al principio de intención de tratamiento y los pacientes fueron seguidos con respecto a eventos incluyendo tratamiento posterior.

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

En pacientes resistentes a imatinib que recibieron 100 mg una vez al día, la Respuesta Molecular Mayor (RMM) en todos los pacientes evaluados para RMM se alcanzó en un 35% a los 2 años y en un 42% en los 5 primeros años.

La eficacia también se evaluó en pacientes que eran intolerantes a imatinib. En esta población de pacientes que recibieron 100 mg una vez al día, la RCyM se alcanzó en un 77%, y la RCyC en un 67%. En la población intolerante que recibió 100 mg una vez al día, la RMM en todos los pacientes evaluados para RMM se alcanzó en un 43% en los 2 primeros años y en un 53% en los 5 primeros años. Basados en los estimados de Kaplan-Meier, todos los pacientes intolerantes a imatinib (100%) mantuvieron una RCyM durante 1 año y un 92% (IC del 95% [80%-100%]) mantuvieron una RCyM durante 18 meses. La tasa estimada de SLP en esta población fue del 97% (IC del 95% [92%-100%]) a 1 año y un 87% (IC del 95% [76%-99%]) a 2 años y un 56% (IC del 95%: [37%-76%]) a 5 años. La proporción estimada de supervivencia global fue del 100% a 1 año y del 95% (IC del 95% [88%-100%]) a 2 años y de un 82% (IC del 95%: [70%-94%]) a 5 años.

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

La pauta posológica con “una vez al día” demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) a la obtenida con “dos veces al día” respecto a la variable principal (diferencia en RHM 0,8%; IC 95% [-7,1% - 8,7%]). Las tasas de respuesta se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10: Eficacia de SPRYCEL en ensayos fase III de optimización de dosis: Fase Avanzada de LMC y LLA Ph+

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

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para LMC en fase avanzada y LLA Ph+ (ver sección 4.2).

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

RHC: WBC ≤ LSN institucional, ANC ≥ 1.000/mm³, plaquetas ≥ 100.000/mm³, sin blastos o promielocitos en sangre periférica,

blastos de médula ósea ≤ 5%, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no infiltración extramedular. NEL: mismo criterio como para RHC pero ANC ≥ 500/mm³, y < 1.000/mm³, o plaquetas ≥ 20.000/mm³ y ≤ 100.000/mm³.

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

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

La mediana de la duración de la RHMa en pacientes con fase acelerada de LMC no se alcanzó para ningún grupo; la mediana de la SLP fue de 25 y 26 meses para el grupo de 140 mg una vez al día y para el de 70 mg dos veces al día respectivamente; y la mediana de la supervivencia global no se alcanzó para el grupo de 140 mg una vez al día y fue de 31 meses para el grupo de 70 mg dos veces al día.

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

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

Población pediátrica

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con SPRYCEL en uno o más grupos de la población pediátrica en leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación) y leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Los datos de sujetos sanos que recibieron una dosis única, de 100 mg de dasatinib 30 minutos después de una comida rica en grasas indicaron un aumento del 14% en el ABC medio de dasatinib. Una dieta pobre en grasas 30 minutos antes de la administración de dasatinib produjo un aumento del 21% en la media de AUC para dasatinib. Los efectos debidos a los alimentos no representan cambios clínicamente relevantes en la exposición al fármaco.

Distribución

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

Biotransformación

Dasatinib se ampliamente metabolizado en los seres humanos por múltiples enzimas implicadas en la transformación de los metabolitos. En sujetos sanos que recibieron 100 mg de dasatinib marcado con [14 C], la fracción de dasatinib inalterada representó el 29% de la radiactividad circulante en el plasma. La concentración plasmática y la actividad medida *in vitro* indican que es poco probable que los metabolitos de dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacología observada del producto. El CYP3A4 es una enzima importante responsable del metabolismo de dasatinib.

Eliminación

La eliminación se produce predominantemente por las heces, principalmente como metabolitos. Después de una dosis oral única de dasatinib marcado con [14 C], aproximadamente el 89% de la dosis se eliminó en 10 días recuperándose un 4% y 85% de la radioactividad en orina y heces, respectivamente. La fracción inalterada de dasatinib representó el 0,1% y el 19% de la dosis en orina y heces, respectivamente, mientras que el resto de la dosis se eliminó como metabolitos.

Insuficiencia hepática y renal

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dosis única de dasatinib se evaluó en 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada que recibieron una dosis de 50 mg y en 5 pacientes con insuficiencia hepática grave que recibieron una dosis de 20 mg y se compararon con voluntarios sanos que recibieron una dosis de 70 mg de dasatinib. La media de la C_{max} y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 47% y un 8% respectivamente en aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada comparados con aquellos que tienen una función hepática normal. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave, la media de la C_{max} y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 43% y un 28% respectivamente comparados con aquellos que tienen una función hepática normal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

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

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

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

En un estudio de carcinogenicidad a dos años, las ratas recibieron dasatinib a dosis orales de 0,3, 1 y 3 mg/kg/día. La dosis más alta dió como resultado un nivel plasmático (AUC) generalmente equivalente a la exposición humana correspondiente al rango de dosis iniciales recomendadas desde 100 mg a 140 mg diarios. Se advirtió un incremento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas celulares escamosos y papilomas en útero y cervix en hembras a dosis altas y de adenomas de próstata en machos a dosis bajas. No se conoce la relevancia de los hallazgos de estudios de carcinogenicidad de ratas en los humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica

Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisteres Alu/Alu (blíster unidosis).

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno a prueba de niños.

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos con película, en blísteres precortados unidosis .

Envase conteniendo un frasco con 30 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los comprimidos recubiertos con película constan de un núcleo del comprimido, rodeado de una cubierta pelicular para prevenir la exposición de los profesionales sanitarios al principio activo. Sin embargo, si los comprimidos recubiertos con película se aplastan o se rompen accidentalmente, los profesionales sanitarios deben llevar guantes desechables de quimioterapia para minimizar el riesgo de la exposición dérmica durante la correcta eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/363/013
EU/1/06/363/012

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/noviembre/2006

Fecha de la última renovación: 20/noviembre/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de dasatinib (como monohidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 135,0 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película oval, de color blanco a blanquecino, biconvexo, con “BMS 100” grabado en una cara y “852” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SPRYCEL está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).
- leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib.
- leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

La dosis de inicio recomendada para LMC en fase acelerada, crisis blástica mieloide o linfoide (fases avanzadas) o en LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) es de 140 mg una vez al día administrada por vía oral (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento

En ensayos clínicos, el tratamiento con SPRYCEL se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ya no se tolerara por el paciente. No se ha investigado el efecto de la suspensión del tratamiento después de conseguirse una respuesta citogenética completa (RCyC).

Para alcanzar la dosis recomendada, SPRYCEL está disponible como comprimidos recubiertos con película de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg y 140 mg. Se recomienda el incremento o la reducción de la dosis en base a la respuesta del paciente y a la tolerabilidad.

Escalado de dosis

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

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

En los ensayos clínicos, la mielosupresión requirió una reducción de la dosis o la suspensión temporal o permanente del tratamiento en estudio. Se realizaron transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos en los pacientes que lo requirieron. Se administraron factores de crecimiento hematopoyéticos en los pacientes con mielosupresión resistente. Las directrices para los ajustes de la dosis se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia

| | | |
|--|--|--|
| LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día) | RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none">1 Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 50 x 10⁹/l.2 Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original.3 Si las plaquetas < 25 x 10⁹/l y/o un nuevo descenso del RAN < 0,5 x 10⁹/l durante > 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir dosis de modo adicional hasta 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir el tratamiento (para pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo incluyendo imatinib). |
| LMC en fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg, una vez al día) | RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none">1 Descartar que la citopenia esté relacionada con la leucemia (aspirado y/o biopsia medular).2 Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/l y reanudar a la dosis inicial original.3 Ante un nuevo episodio de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio).4 Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 180 mg una vez al día. |

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica, moderada, grado 2, con dasatinib, se interrumpirá el tratamiento hasta que el acontecimiento se haya resuelto o hasta que haya retornado al nivel basal. Continuar con la misma dosis si es la primera vez que ocurre y reducir la dosis si es un acontecimiento recurrente. Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica grave, grado 3 ó 4, con dasatinib, el tratamiento debe interrumpirse hasta que el acontecimiento se haya resuelto. Posteriormente, si es conveniente, el tratamiento puede reanudarse, a una dosis reducida, dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento. Para pacientes con LMC en fase crónica que hayan recibido 100 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 80 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional desde 80 mg una vez al día hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario. Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) que hayan recibido 140 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 100 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario.

Derrame pleural: si se diagnóstica un derrame pleural, interrumpir el tratamiento con dasatinib hasta que el paciente sea asintomático o haya retornado a su estado basal. Si el episodio no mejora dentro de aproximadamente una semana, considerar un tratamiento con diuréticos o corticosteroides o ambos al mismo tiempo (ver secciones 4.4 y 4.8). Una vez resuelto el primer episodio, considerar la reintroducción de dasatinib al mismo nivel de dosis. Tras la resolución de un episodio posterior, reintroducir dasatinib con un nivel de dosis reducido. Una vez resuelto un episodio grave (grado 3 ó 4), el tratamiento puede continuarse como proceda a un nivel de dosis reducido dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía, la seguridad y eficacia de SPRYCEL en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada. Sin embargo, SPRYCEL debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos con SPRYCEL en pacientes con función renal reducida (el estudio en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina en suero > 3 veces el límite superior del rango normal, y ensayos en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib excluyó a pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1,5 veces el límite superior del rango normal). Como el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos representa < 4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

Forma de administración

SPRYCEL debe ser administrado por vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Interacciones clínicamente relevantes

Dasatinib es un sustrato y un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4. Por tanto, existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente, que se metabolizan fundamentalmente por CYP3A4 o que modulan su actividad (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y medicamentos que inhiban de forma potente el CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) puede aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben dasatinib (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib con medicamentos inductores de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contienen *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a dasatinib, incrementando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en pacientes que reciben dasatinib, deberá optarse por la coadministración con medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4 (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática del sustrato de CYP3A4. Por tanto, se debe garantizar precaución cuando se coadministre dasatinib con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina) (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y antagonistas de la histamina tipo 2 (H₂) (p. ej., famotidina), o los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio puede reducir la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la utilización de los antagonistas-H₂ o inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, pueden administrarse productos con hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de dasatinib (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Basado en los hallazgos de un estudio farmacocinético de dosis única, los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2). Debido a las limitaciones de este ensayo clínico, se recomienda precaución al administrar dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Reacciones adversas importantes

Mielosupresión

El tratamiento con dasatinib se asocia a anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. En los pacientes resistentes o intolerantes a imatinib, deben realizarse hemogramas completos cada semana durante los 2 primeros meses, y posteriormente cada mes o con la frecuencia que le sea indicada clínicamente. En pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico, deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante las primeras 6 semanas, cada 3 meses durante 2 años y cada 6 meses a partir de los 2 años. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló interrumpiendo temporalmente la administración de dasatinib o reduciendo la dosis (ver secciones 4.2 y 4.8).

Sangrado

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, 1 paciente (< 1%) que recibió dasatinib comparado con 2 pacientes (1%) que recibieron imatinib tuvieron hemorragia grado 3 ó 4 tras un seguimiento mínimo de 12 meses. En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, se produjeron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SNC) en < 1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron, según los Criterios de Toxicidad Común (CTC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo

hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib. La mayoría de los sangrados relacionados en estos pacientes fueron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4 (ver sección 4.8). Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con SPRYCEL afecta de modo reversible a la activación de plaquetas.

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

Retención de líquidos

Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó retención de líquidos grado 3 ó 4 en 2 pacientes (1%) en cada uno de los grupos de tratamiento con dasatinib e imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses (ver sección 4.8). En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se notificó retención hídrica grado 3 ó 4 en el 11% de los pacientes, incluyendo derrames pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y el 2% de los pacientes respectivamente. En estos ensayos, se notificó ascitis y edema generalizado grado 3 ó 4 en $< 1\%$ de los pacientes y edema pulmonar grado 3 ó 4 en el 1% de los pacientes.

Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de tórax. Los derrames pleurales grado 3 ó 4, pueden requerir toracocentesis y oxigenoterapia. La retención de líquidos se trató normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides (ver secciones 4.2 y 4.8). A pesar de que el perfil de seguridad de SPRYCEL en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar episodios de retención de líquidos y de disnea y deben ser monitorizados cuidadosamente. La retención de líquidos se notificó menos frecuentemente en pacientes tratados con una pauta posológica de una vez al día comparados con pautas de dos veces al día en dos ensayos de Fase III de optimización de dosis (ver sección 4.8).

Hipertensión arterial pulmonar (HTPA)

La HTPA (hipertensión pulmonar arterial precapilar confirmada por cateterismo derecho) ha sido notificada asociada al tratamiento con dasatinib en notificaciones postcomercialización (ver sección 4.8). En estos casos, la HTPA se notificó después del inicio del tratamiento con dasatinib, incluyendo casos tras más de un año de tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con dasatinib, debe evaluarse si el paciente presenta signos o síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente. En caso positivo, deberá realizarse una ecocardiografía al inicio del tratamiento. Esta prueba deberá valorarse si el paciente presentara factores de riesgo de enfermedad cardíaca o pulmonar. En los pacientes que desarrollen disnea y fatiga tras el inicio del tratamiento se deberán evaluar las etiologías más comunes incluyendo derrame pleural, edema pulmonar, anemia o infiltrados pulmonares. De acuerdo con las recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas no hematológicas (ver sección 4.2) deberá reducirse la dosis de dasatinib o interrumpir el tratamiento durante esta evaluación. Si no se encontrase explicación, o si no se produce una mejoría con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento, debe considerarse el diagnóstico de HTPA. La aproximación diagnóstica debe seguir las directrices de la práctica clínica habitual. Si se confirma la HTPA, interrumpir permanentemente el tratamiento con dasatinib. El seguimiento de la HTPA deberá realizarse de acuerdo a las directrices de la práctica clínica habitual. Tras la suspensión del tratamiento en pacientes con HTPA, se han observado mejoras en los parámetros clínicos y hemodinámicos.

Prolongación de QT

Los datos *in vitro* sugieren que dasatinib tiene capacidad de prolongar la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QT) (ver sección 5.3). En 258 pacientes tratados con dasatinib y 258 pacientes tratados con imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses, en el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó en 1 paciente (< 1%) en cada grupo una prolongación QT_c como una reacción adversa. La mediana de cambio en el QT_cF desde el nivel basal fue de 3,0 mseg en los pacientes tratados con dasatinib comparados con los 8,2 mseg en los pacientes tratados con imatinib. Un paciente (< 1%) en cada grupo experimentó un QT_cF > 500 mseg. En 865 pacientes con leucemia, tratados con dasatinib, el cambio medio del intervalo QT_c respecto a los valores basales, aplicando el método de Fridericia (QT_cF) fue de 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg (ver sección 4.8).

De los 2.182 pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, que recibieron dasatinib en los ensayos clínicos, 15 (1%) pacientes presentaron prolongación QT_c como una reacción adversa. Veintidós de estos pacientes (1%) tuvieron un QT_cF > 500 mseg.

Dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QT_c. Esto incluye pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de QT largo, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que induzcan prolongación de QT y pacientes en tratamiento con dosis altas acumulativas de antraciclinas. La hipopotasemia o hipomagnesemia debe corregirse antes de la administración de dasatinib.

Reacciones adversas cardíacas

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

Sí aparecen estos signos o síntomas clínicos, se aconseja al médico interrumpir la administración de dasatinib. Después de su resolución, debe realizarse una evaluación funcional antes de continuar el tratamiento con dasatinib. Dasatinib puede reintroducirse a la dosis original si los acontecimientos adversos fueron leves/moderados (\leq grado 2) y reintroducirse a una dosis reducida si los acontecimientos fueron graves (\geq grado 3) (ver sección 4.2). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitorizados periódicamente.

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

Lactosa

Este medicamento contiene 135 mg de lactosa monohidrato en la dosis diaria de 100 mg y 189 mg de lactosa monohidrato en una dosis diaria de 140 mg. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib

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

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

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de dasatinib

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

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

Es probable que la supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas-H₂ o inhibidores de la bomba de protones (p. ej., famotidina y omeprazol) reduzca la exposición a dasatinib. En un ensayo de dosis única en sujetos sanos, la administración de famotidina 10 horas antes de una dosis única de SPRYCEL redujo la exposición a dasatinib en un 61%. En un ensayo de 14 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de SPRYCEL 22 horas después de una dosis de 40 mg de omeprazol durante 4 días, en el estado de equilibrio, redujo el AUC de dasatinib en un 43% y la C_{max} en un 42%. Debe valorarse el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas-H₂ o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciban tratamiento con SPRYCEL (ver sección 4.4).

Antiácidos

Los datos preclínicos demuestran que la solubilidad de dasatinib es pH-dependiente. En sujetos sanos, el uso simultáneo de antiácidos con hidróxido de aluminio/magnesio y SPRYCEL redujo el AUC de una dosis única de SPRYCEL un 55% y la C_{max} un 58%. Sin embargo, cuando los antiácidos se administraron 2 horas antes de una dosis única de SPRYCEL, no se observaron cambios relevantes en la concentración o la exposición a dasatinib. Así pues, los antiácidos deben administrarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de SPRYCEL (ver sección 4.4).

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por dasatinib

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un ensayo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de dasatinib aumentó el AUC y la C_{max} de la simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4 un 20% y 37% respectivamente. No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de dasatinib. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides ergóticos [ergotamina, dihidroergotamina]) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo dasatinib (ver sección 4.4). La información *in vitro* indica un riesgo potencial de interacción con sustratos CYP2C8, tales como glitazonas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

En base a la experiencia en humanos, se sospecha que dasatinib pueda causar malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural y efectos farmacológicos perjudiciales en el feto cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

SPRYCEL no debe utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica de la mujer requiere tratamiento con dasatinib. Si SPRYCEL se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos que se detallan a continuación corresponden a la exposición a SPRYCEL en 2.440 pacientes en ensayos clínicos incluyendo 258 pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico y 2.182 pacientes con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib. En el ensayo de LMC de nuevo diagnóstico, los pacientes tuvieron un mínimo de 48 meses de seguimiento (dosis inicial de 100 mg una vez al día) y en los de LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib 1.520 pacientes tuvieron un mínimo de 24 meses de seguimiento y 662 pacientes con LMC en fase crónica, tuvieron un mínimo de 60 meses (con una dosis inicial de 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 70 mg dos veces al día).

En el ensayo Fase III en curso en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, con un mínimo de 4 años de seguimiento, la mediana de duración del tratamiento es 48,1 meses para ambos, SPRYCEL (rango de 0,03--61,4 meses) e imatinib (rango de 0,3--62,2 meses); la mediana de la dosis diaria media fue 99 mg y 400 mg respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento en 2.182 pacientes con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib fue de 15 meses (rango de 0-65,6 meses). En pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia a imatinib, la mediana de la duración del tratamiento para pacientes que continúan en tratamiento (n=205) fue de 59 meses (rango de 28-66 meses). De los 2.440 pacientes tratados, el 23% tenían ≥ 65 años, mientras que el 5% tenían ≥ 75 años.

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

En el ensayo Fase III, en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, el tratamiento se interrumpió por reacciones adversas en el 5% de los pacientes tratados con SPRYCEL y en el 4% de los pacientes tratados con imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las tasas acumuladas de suspensión fueron del 12 % y del 7 % respectivamente. Entre los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, las tasas de suspensión por reacciones adversas a 2 años fueron del 15% en LMC en fase crónica, para todas las dosis, 16% en fase acelerada, 15% en crisis blástica mieloide, 8% con crisis blástica linfóide y en el 8% con LLA Ph+. En el ensayo Fase III de optimización de dosis en pacientes con LMC en fase crónica, con un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa de suspensión del tratamiento debido a las reacciones adversas fue 18% en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día.

La mayoría de los pacientes intolerantes a imatinib con LMC en fase crónica fueron capaces de tolerar el tratamiento con SPRYCEL. En ensayos clínicos con 24 meses de seguimiento en LMC fase crónica, 10 de los 215 pacientes con intolerancia a imatinib presentaron la misma toxicidad no hematológica grado 3-4 con SPRYCEL que tuvieron con imatinib; 8 de los 10 pacientes se manejaron con reducción de dosis y fueron capaces de continuar el tratamiento con SPRYCEL.

Basadas en un seguimiento mínimo de 12 meses, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con SPRYCEL con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural) (19%), diarrea (17%), cefalea (12%), erupción cutánea (11%), dolor musculoesquelético (11%), náuseas (8%), fatiga (8%), mialgia (6%), vómitos (5%) e inflamación muscular (4%). Tras un seguimiento mínimo de 48 meses, las tasas acumuladas de cefalea (13%), erupción cutánea (13%), dolor músculo esquelético (13%), náuseas (11%), fatiga (10%), mialgias (7%), vómitos (5%), e inflamación muscular o espasmos (5%) se incrementaron hasta $\leq 3\%$. Las tasas acumuladas de retención de líquidos y diarrea fueron del 35% y del 22% respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en pacientes en tratamiento con SPRYCEL con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), diarrea, cefalea, náuseas, erupción cutánea, disnea, hemorragias, fatiga, dolor musculoesquelético, infección, vómitos, tos, dolor abdominal y fiebre. Neutropenia febril relacionada con el tratamiento se notificó en un 5% de los pacientes tratados con SPRYCEL con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, excluyendo anomalías de laboratorio, se notificaron en pacientes tratados con SPRYCEL, en ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización (Tabla 2). Estas reacciones se presentan clasificadas por órganos y frecuencias. Se definen las frecuencias como: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); *no conocida* (no puede estimarse de los datos post-comercialización disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

| | |
|--|---|
| Infecciones e infestaciones | |
| <i>Muy frecuentes</i> | infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no específica) |
| <i>Frecuentes</i> | neumonía (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes, enterocolitis, sepsis (incluyendo casos poco frecuentes con desenlaces mortales) |
| | |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | |
| <i>Poco frecuentes</i> | síndrome de lisis tumoral |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| <i>Frecuentes</i> | neutropenia febril, pancitopenia |
| <i>Raras</i> | aplasia pura de serie roja |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| <i>Frecuentes</i> | anorexia, alteraciones del apetito, hiperuricemia |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipoalbuminemia |
| Trastornos psiquiátricos | |
| <i>Frecuentes</i> | depresión, insomnio |
| <i>Poco frecuentes</i> | ansiedad, estado confusional, labilidad emocional, disminución de la libido |

| Trastornos del sistema nervioso | |
|---|---|
| <i>Muy frecuentes</i> | cefalea |
| <i>Frecuentes</i> | neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia |
| <i>Poco frecuentes</i> | hemorragia del SNC* ^a , síncope, temblores, amnesia |
| <i>Raras</i> | accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, neuritis óptica, parálisis del nervio VII. |
| Trastornos oculares | |
| <i>Frecuentes</i> | alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco |
| <i>Poco frecuentes</i> | conjuntivitis |
| <i>Raras</i> | problemas de visión |
| Trastornos del oído y del laberinto | |
| <i>Frecuentes</i> | tinnitus |
| <i>Poco frecuentes</i> | vértigo |
| Trastornos cardíacos | |
| <i>Frecuentes</i> | insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca* ^b , derrame pericárdico*, arritmias (incluyendo taquicardia), palpitaciones |
| <i>Poco frecuentes</i> | infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal)*, QT prolongado en electrocardiograma*, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina pectoris, cardiomegalia |
| <i>Raras</i> | cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo |
| <i>No conocida</i> | fibrilación auricular/flutter auricular |
| Trastornos vasculares | |
| <i>Muy frecuentes</i> | hemorragia* ^c |
| <i>Frecuentes</i> | hipertensión, rubor |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipotensión, tromboflebitis |
| <i>Raras</i> | livedo reticularis |
| <i>No conocida</i> | trombosis/embolismo (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| <i>Muy frecuentes</i> | derrame pleural*, disnea, tos |
| <i>Frecuentes</i> | edema pulmonar*, hipertensión pulmonar*, infiltración pulmonar, neumonitis |
| <i>Poco frecuentes</i> | broncoespasmo, asma |
| <i>Raras</i> | síndrome de distrés respiratorio agudo |
| <i>No conocida</i> | enfermedad intersticial pulmonar, hipertensión arterial pulmonar (hipertensión pulmonar arterial precapilar) |
| Trastornos gastrointestinales | |
| <i>Muy frecuentes</i> | diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal |
| <i>Frecuentes</i> | hemorragia gastrointestinal*, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, alteraciones de las mucosas orales |
| <i>Poco frecuentes</i> | pancreatitis, úlceras en el tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis*, fisura anal, disfagia |
| <i>Raras</i> | gastroenteropatía con pérdida de proteínas, íleo |
| <i>No conocida</i> | hemorragia gastrointestinal mortal* |
| Trastornos hepatobiliares | |
| <i>Poco frecuentes</i> | hepatitis, colecistitis, colestasis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| <i>Muy frecuentes</i> | erupción cutánea ^d |
| <i>Frecuentes</i> | alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de piel, urticaria, hiperhidrosis |
| <i>Poco frecuentes</i> | dermatosis neutrofílica febril aguda, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación, paniculitis, úlceras en la piel, ampollas en la piel, alteraciones en las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |

| | |
|---|--|
| <i>Muy frecuentes</i> | dolor musculoesquelético |
| <i>Frecuentes</i> | artralgia, mialgia, , debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular |
| <i>Poco frecuentes</i> | inflamación muscular, rabdomiólisis, tendinitis |
| Trastornos renales y urinarios | |
| <i>Poco frecuentes</i> | insuficiencia renal, frecuencia urinaria, proteinuria |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | |
| <i>Poco frecuentes</i> | ginecomastia, menstruación irregular |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| <i>Muy frecuentes</i> | retención de líquidos*, fatiga, edema superficial* ^c , pirexia |
| <i>Frecuentes</i> | astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizado*, escalofríos |
| <i>Poco frecuentes</i> | malestar, intolerancia a la temperatura |
| Exploraciones complementarias | |
| <i>Frecuentes</i> | pérdida de peso, aumento de peso |
| <i>Poco frecuentes</i> | incremento de la creatin-fosfoquinasa en sangre |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | |
| <i>Frecuentes</i> | contusión |

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

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

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

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

^e Incluye tumefacción auricular, edema en ambos pies, tumefacción del labio inferior, edema conjuntival, edema ocular, tumefacción ocular, edema palpebral, edema facial, tumefacción genital, edema gestacional, edema labial, edema localizado, edema macular, edema genital, edema en el lugar de incisión, edema bucal, edema periférico, edema orbitario, edema peneano, edema periorbitario, edema con fovea, edema escrotal, tumefacción cutánea, tumefacción facial y edema lingual.

* Para detalles adicionales, ver la sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

El tratamiento con SPRYCEL se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica (ver sección 4.4).

Sangrado

Se han notificado hemorragias relacionadas con el tratamiento en pacientes que tomaban SPRYCEL, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC grado 3 ó 4 (ver sección 4.4). En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, 1 paciente (< 1%) que recibía SPRYCEL tuvo hemorragia grado 3 tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de hemorragia grado 3 fue del 1% (2 pacientes). En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se produjeron hemorragias graves del SNC en < 1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron con trombocitopenia grado 4 según los CTC. Se notificaron casos de hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo con imatinib. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos en

estos pacientes estuvieron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4. Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con SPRYCEL afecta de modo reversible a la activación de las plaquetas (ver sección 4.4).

Retención de líquidos

Reacciones adversas variadas como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como “retención de líquidos”. En un ensayo con pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico tras un seguimiento mínimo de 12 meses, se notificó derrame pleural grado 1 y 2 en 26 pacientes (10%) de los que recibieron SPRYCEL. La mediana de tiempo para que se produjese fue de 28 semanas (rango de 4-88 semanas). La mediana de duración del derrame pleural fue de 50 días (rango de 5-585 días). Esta reacción fue generalmente reversible y se manejó interrumpiendo el tratamiento con SPRYCEL y utilizando diuréticos u otras medidas de soporte (ver secciones 4.2 y 4.4). Entre los pacientes tratados con dasatinib con derrame pleural, un 73% tuvieron que interrumpir su dosis durante una mediana de 15 días (6-56 días). El treinta y uno por ciento tuvieron reducción de dosis. Adicionalmente, un 46% recibieron diuréticos concomitantes (duración mediana de 64 días) y un 27% recibieron esteroides concomitantes (duración mediana de 29 días). Un único paciente sufrió una toracocentesis terapéutica. Con un manejo médico adecuado, 23 pacientes (88% de los cuales con derrame pleural) fueron capaces de continuar el tratamiento con SPRYCEL y su eficacia no estuvo afectada (92% alcanzó una respuesta citogenética completa). Otras reacciones adversas con retención de líquidos notificadas en pacientes que están tomando SPRYCEL fueron edema superficial localizado (9%) y edema generalizado (2%). También se notificaron en < 2% de los pacientes insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, derrames pericárdicos, hipertensión pulmonar y edema pulmonar. La tasa acumulada de derrame pleural (todos los grados) relacionada con el medicamento a lo largo del tiempo fue del 10% a 12 meses, 14% a 24 meses, 19% a 36 meses y 24% a 48 meses. Las tasas acumuladas de edema superficial localizado y edema generalizado fueron del 13% y del 4% respectivamente. Las tasas acumuladas de insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca y edema pulmonar fueron 2% y 1% respectivamente y las tasas acumuladas de derrames pericárdicos e hipertensión pulmonar fueron < 3% tras un seguimiento mínimo de 48 meses.

El uso de SPRYCEL se asocia con casos de retención de líquidos grado 3 ó 4 en el 11% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib. Se notificaron casos de derrame pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y 2% de los pacientes, respectivamente. De los pacientes que notificaron derrame pleural grado 3 ó 4, un 87% notificaron mejoría hasta grado 0-2. La ascitis grado 3 ó 4 y el edema generalizado fueron notificados, en cada caso, en < 1%. En el 1% de los pacientes se notificó un edema pulmonar grado 3 ó 4. Los casos de retención de líquidos fueron tratados con medidas adecuadas de soporte que incluyeron la administración de diuréticos o pautas cortas de esteroides.

Hipertensión Pulmonar Arterial (HTPA)

Se han notificado casos de hipertensión pulmonar arterial precapilar (HTPA) confirmada por cateterismo derecho asociados al tratamiento con dasatinib en notificaciones postcomercialización. En estos casos, la HTPA se notificó después del inicio del tratamiento con dasatinib, incluyendo en pacientes en tratamientos de más de un año de duración. En estas notificaciones, los pacientes con HTPA estaban tomando con frecuencia medicamentos concomitantes o tenían otras co-morbilidades además de la patología maligna de base.

En algunos pacientes con HTPA se ha observado mejoría en los parámetros clínicos y hemodinámicos tras suspender el tratamiento con dasatinib.

Prolongación QT

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, un paciente (< 1%) de los pacientes tratados con SPRYCEL y un paciente (< 1%) de los pacientes tratados con imatinib tuvieron un QT_{cF} > 500 mseg tras un seguimiento mínimo de 12 meses. (ver sección 4.4). No se notificó un QT_{cF} > 500 mseg en ningún paciente adicional tras un seguimiento mínimo de 48 meses. En 5 estudios Fase II, en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se obtuvieron repetidamente ECGs en condiciones basales y a tiempos pre-especificados durante el tratamiento de 865 pacientes que recibieron 70 mg de SPRYCEL dos veces al día. Estos ECGs fueron

valorados de forma centralizada. El intervalo QT se corrigió por la frecuencia cardíaca mediante el método Fridericia. Para todos los valores post-administración recogidos durante el día 8, el cambio medio respecto a los valores basales del intervalo QTcF estuvo entre 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg. De los 2.182 pacientes que recibieron SPRYCEL en los ensayos clínicos, en 15 (1%) pacientes se notificó como reacción adversa la prolongación QTc informado como una reacción adversa. Veintiún pacientes (1%) presentaron un QTcF > 500 mseg (ver sección 4.4).

Reacciones adversas cardíacas

Los pacientes con factores de riesgo o con historial de enfermedad cardíaca deben ser monitorizados cuidadosamente para los signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca y deberán ser evaluados y tratados adecuadamente (ver sección 4.4).

En el ensayo Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib (mediana de la duración del tratamiento de 23 meses), la incidencia de derrame pleural y fallo cardíaco congestivo/insuficiencia cardíaca, fue menor en pacientes tratados con 100 mg de SPRYCEL una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg de SPRYCEL dos veces al día (Tabla 3a). También se notificó mielosupresión con menor frecuencia en los que recibieron dosis de 100 mg una vez al día (ver anomalías en Pruebas de laboratorio a continuación).

Tabla 3a: Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico fase III de optimización de dosis: Fase Crónica LMC (mínimo 24 meses de seguimiento)

| | 100 mg una vez al día n = 165 | | 140 mg una vez al día ^a n = 163 | | 50 mg dos veces al día ^a n = 167 | | 70 mg dos veces al día ^a n = 167 | |
|---|------------------------------------|-----------|---|-----------|--|-----------|--|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | 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 | 30 | 4 | 31 | 2 | 27 | 4 |
| Retención de líquidos | 34 | 4 | 40 | 7 | 37 | 5 | 40 | 10 |
| Edema superficial | 18 | 0 | 17 | 1 | 19 | 0 | 19 | 1 |
| Derrame pleural | 18 | 2 | 26 | 5 | 24 | 4 | 24 | 5 |
| Edema generalizado | 3 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca ^b | 0 | 0 | 4 | 1 | 1 | 1 | 5 | 3 |
| Derrame pericárdico | 2 | 1 | 6 | 2 | 5 | 2 | 2 | 1 |
| Edema pulmonar | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 1 |
| Hipertensión pulmonar | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Hemorragia | 11 | 1 | 14 | 1 | 10 | 4 | 16 | 2 |
| Sangrado gastrointestinal | 2 | 1 | 2 | 0 | 5 | 3 | 4 | 2 |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

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

Con un mínimo de seguimiento de 60 meses, los datos de seguridad a largo plazo acumulada están disponibles para las dosis de 100 mg una vez al día. Debido a la permisividad del cambio a 100 mg una vez al día, en los otros tres brazos del ensayo, los resultados de seguridad de estos grupos de tratamiento son similares a la dosis de 100 mg una vez al día. Entre pacientes tratados con una dosis inicial de 100 mg una vez al día, las tasas acumuladas de muchas reacciones adversas al medicamento (todos los grados) fueron idénticas a los 2 y 5 años incluyendo fallo cardíaco congestivo/insuficiencia

cardiaca, edema pericárdico, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia gastrointestinal (ver Tabla 3a para datos de reacciones adversas) o muy similar para diarrea (27% frente a un 28%), y edema generalizado (3% frente a 4%). Las reacciones adversas al medicamento (todos los grados) que continuaron produciéndose en pacientes tratados con el esquema de dosis de 100 mg una vez al día a los 2 y a los 5 años incluyeron: retención de líquidos (34% frente a 42%), derrame pleural (18% frente a 24%) y edema superficial (18% frente a 21%). El derrame pleural grado 3 ó 4 entre pacientes tratados con 100 mg una vez al día durante 2 y 5 años fue del 2% frente al 4%, respectivamente.

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

Tabla 3b: Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico fase III de optimización de dosis: Fase Avanzada de LMC y LLA Ph+

| | 140 mg una vez al día n = 304 | | 70 mg dos veces al día ^a n = 305 | |
|---|------------------------------------|-----------|--|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 |
| Reacción adversa | Porcentaje (%) de pacientes | | | |
| Diarrea | 28 | 3 | 29 | 4 |
| Retención de líquidos | 33 | 7 | 43 | 11 |
| Edema superficial | 15 | < 1 | 19 | 1 |
| Derrame pleural | 20 | 6 | 34 | 7 |
| Edema generalizado | 2 | 0 | 3 | 1 |
| Insuficiencia cardíaca | 1 | 0 | 2 | 1 |
| congestiva/ insuficiencia cardíaca ^b | | | | |
| Derrame pericárdico | 2 | 1 | 6 | 2 |
| Edema pulmonar | 1 | 1 | 3 | 1 |
| Ascitis | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Hipertensión pulmonar | 0 | 0 | 1 | < 1 |
| Hemorragia | 23 | 8 | 27 | 7 |
| Sangrado gastrointestinal | 8 | 6 | 12 | 6 |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para LMC en fase avanzada y LLA Ph+ (ver sección 4.2).

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

Anomalías en las Pruebas de laboratorio

Hematología

En el ensayo Fase III en pacientes con LCM en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificaron las siguientes anomalías en las pruebas de laboratorio grado 3 ó 4 tras un seguimiento mínimo de 12 meses en pacientes que estaban tomando SPRYCEL: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%), y anemia (10%). Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las tasas acumuladas de neutropenia, trombocitopenia y anemia fueron del 25%, 20% y 12%, respectivamente.

En pacientes tratados con SPRYCEL con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico que experimentaron mielosupresión grado 3 ó 4, generalmente se produjo recuperación después de una breve suspensión de la dosis y/o reducción, y la suspensión permanente del tratamiento se produjo en el 1,6% de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de suspensión permanente del tratamiento debido a mielosupresión grado 3 ó 4 fue del 2,3%.

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

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

| | Fase crónica (n = 1.150) | Fase acelerada (n = 502) | Crisis blástica mieloide (n = 280) | Crisis blástica linfoide y LLA Ph+ (n = 250) |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|---|
| Porcentaje (%) de pacientes | | | | |
| Parámetros hematológicos | | | | |
| Neutropenia | 48 | 69 | 80 | 79 |
| Trombocitopenia | 42 | 72 | 82 | 78 |
| Anemia | 19 | 55 | 75 | 46 |

CTC grados: neutropenia (Grado 3 $\geq 0,5 < 1,0 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 0,5 \times 10^9/l$) trombocitopenia (Grado 3 $\geq 25 < 50 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 25 \times 10^9/l$) anemia (hemoglobina grado 3 $\geq 65 < 80$ g/l, Grado 4 < 65 g/l).

Las citopenias grado 3 ó 4 acumuladas en pacientes tratados con 100 mg una vez al día fueron similares a los 2 y 5 años, incluyendo: neutropenia (35% vs 36%), trombocitopenia (23% vs 24%) y anemia (13% vs 13%).

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

Bioquímica

En un ensayo en LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó hipofosfatemia grado 3 ó 4 en un 4% de los pacientes tratados con SPRYCEL, y una elevación de las transaminasas grado 3 ó 4, elevación de creatinina y de bilirrubina se notificaron en $< 1\%$ de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de hipofosfatemia grado 3 ó 4 fue del 7%, elevaciones de grado 3 ó 4 de creatinina y bilirrubina fue del 1% y elevaciones de las transaminasas grado 3 ó 4 permanecieron $< 1\%$. No hubo suspensión en el tratamiento con SPRYCEL debido a estos parámetros bioquímicos de laboratorio.

2 años de seguimiento

Se comunicaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 en $< 1\%$ de los pacientes con LMC en fase crónica, (resistente o intolerante a imatinib), pero se notificaron elevaciones con frecuencias más elevadas del 1 al 7% de los pacientes con fases avanzadas de LMC y LLA Ph+. Habitualmente se controlaron mediante reducción de la dosis o suspensión del tratamiento. En el ensayo Fase III de optimización de la dosis, estudio en fase crónica de LMC, elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 fueron notificadas en $\leq 1\%$ de los pacientes con incidencia baja similar en los cuatro grupos tratados. En el ensayo Fase III de optimización de dosis en fase avanzada de LMC y LLA Ph+ elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 se notificaron en el 1% al 4% de los pacientes de los grupos tratados.

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

creatinina grado 3 ó 4 se notificaron en < 1% de los pacientes con LMC en fase crónica con un aumento de la frecuencia del 1 al 4% en los pacientes con LMC en fase avanzada.

Otras poblaciones especiales

Mientras el perfil de seguridad de SPRYCEL en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años de edad y mayores tienen mayor probabilidad de experimentar retención de fluidos y disnea, por lo que deben monitorizarse cuidadosamente (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

La experiencia referente a la sobredosis de SPRYCEL en los ensayos clínicos está limitada a casos aislados. La sobredosis más alta de 280 mg por día durante una semana se notificó en dos pacientes y ambos desarrollaron un descenso significativo en el recuento de plaquetas. Considerando que dasatinib se asocia con mielosupresión grado 3 ó 4 (ver sección 4.4), los pacientes que hayan tomado una dosis mayor de la recomendada deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de mielosupresión y ser tratados con la terapia de soporte adecuada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

In vitro, dasatinib es activo en líneas celulares representativas de variantes de leucemia sensibles y resistentes a imatinib. Los estudios preclínicos demuestran que dasatinib puede superar la resistencia a imatinib resultante de la sobreexpresión de BCR-ABL, mutaciones del dominio de BCR-ABL quinasa, activación de las vías de señalización alternativas que afectan a las quinasas de la familia de SRC (LYN, HCK) y la sobreexpresión del gen (*mdr*) de resistencia múltiple. Además, dasatinib inhibe las quinasas de la familia SRC a concentraciones subnanomolares.

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

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

Se han realizado cuatro ensayos clínicos Fase II con un único brazo de estudio, no controlados y abiertos para determinar la seguridad y la eficacia de dasatinib en pacientes con LMC en fase crónica, acelerada o blástica mieloide, que eran resistentes o intolerantes a imatinib. Un ensayo aleatorizado no comparativo se realizó con pacientes que se encontraban en la fase crónica y habían fracasado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de imatinib. La dosis inicial de dasatinib fue de 70 mg dos veces al día. Se permitieron modificaciones de la dosis para mejorar la actividad o para el manejo de la toxicidad (ver sección 4.2).

Dos ensayos aleatorizados, abiertos Fase III, se realizaron para evaluar la eficacia de dasatinib administrado una vez al día comparado con dasatinib administrado dos veces al día. Además se realizó un ensayo de Fase III, comparativo abierto, aleatorizado en pacientes adultos con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico. La eficacia de dasatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética.

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

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

LMC en Fase Crónica de nuevo diagnóstico

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

Un total de 519 pacientes fueron aleatorizados para un grupo de tratamiento: 259 al grupo de SPRYCEL y 260 al grupo de imatinib. Las características basales estuvieron bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a la edad (mediana de edad de 46 años para el grupo de SPRYCEL y de 49 años para el grupo de imatinib con un 10% y un 11% de pacientes de 65 años de edad o mayores, respectivamente), género (un 44% de mujeres y un 37%, respectivamente) y raza (caucásica 51% y 55%; asiática 42% y 37%, respectivamente). En el estado basal, la distribución del Índice de Hasford fue similar en los grupos de tratamiento con SPRYCEL y en el de imatinib (riesgo bajo: 33% y 34%; riesgo intermedio 48% y 47%; riesgo alto 19% y 19%, respectivamente). Con un mínimo de 12 meses de seguimiento, un 85% de pacientes aleatorizados al grupo de SPRYCEL y un 81% de pacientes aleatorizados al grupo de imatinib estaban todavía recibiendo tratamiento de primera línea. La suspensión dentro de los 12 meses, debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 3% de los pacientes tratados con SPRYCEL y un 5% de los pacientes tratados con imatinib.

Con un mínimo de 48 meses de seguimiento, un 67% de pacientes aleatorizados del grupo de SPRYCEL y un 65% de pacientes aleatorizados del grupo de Imatinib todavía estaban recibiendo tratamiento de primera línea. La suspensión dentro de los 48 meses debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 7% de los pacientes tratados con SPRYCEL y un 7% de los pacientes tratados con imatinib.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 5. Una estadísticamente significativa mayor proporción de pacientes en el grupo de SPRYCEL alcanzó una RCyCc comparada con los pacientes del grupo de imatinib dentro de los primeros 12 meses de tratamiento. La eficacia de SPRYCEL se consideró demostrada a través de los diferentes subgrupos, incluyendo, edad, género, e Índice de Hasford basal.

Tabla 5: Resultados de eficacia en pacientes con nuevo diagnóstico de LMC en fase crónica.

| | SPRYCEL n = 259 | imatinib n = 260 | p-value |
|--|----------------------------|-----------------------------|----------------|
| Tasa de respuesta(95% CI) | | | |
| Respuesta citogenética | | | |
| dentro de 12 meses | | | |
| RcYcC ^a | 76,8% (71,2-81,8) | 66,2% (60,1-71,9) | p< 0,007* |
| RcYc ^b | 85,3% (80,4-89,4) | 73,5% (67,7-78,7) | — |
| dentro de 24 meses | | | |
| RcYcC ^a | 80,3% | 74,2% | — |
| RcYc ^b | 87,3 % | 82,3% | — |
| dentro de 48 meses | | | |
| RcyCc ^a | 82,6 % | 78,5% | — |
| RcYc ^b | 87,6% | 83,8% | — |
| Respuesta Molecular Mayor^c | | | |
| 12 meses | 52,1% (45,9-58,3) | 33,8% (28,1-39,9) | p< 0,00003* |
| 24 meses | 64,5% (58,3-70,3) | 50% (43,8-56,2) | — |
| 48 meses | 75,7% (70,0-80,8) | 62,7% (56,5-68,6) | — |
| Hazard Ratio | | | |
| dentro de 12 meses (99.99% CI) | | | |
| Tiempo hasta RcYcC | 1,55 (1,0-2,3) | | p< 0,0001* |
| Tiempo hasta RMM | 2,01 (1,2-3,4) | | p< 0,0001* |
| Durabilidad de laRcyCc | 0,7 (0,4-1,4) | | p< 0,035 |
| dentro de 24 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hastaRcyCc | 1,49 (1,22-1,82) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,69 (1,34-2,12) | | — |
| Durabilidad de RcYcC | 0,77 (0,55-1,10) | | — |
| dentro de 36 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hastaRcyCc | 1,48 (1,22-1,80) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,59 (1,28-1,99) | | — |
| Duración de RcYcC | 0,77 (0,53-1,11) | | — |
| dentro de 48 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hasta RcYcC | 1,45 (1,20-1,77) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,55 (1,26-1,91) | | — |
| Duración de RcYcC | 0,81 (0,56-1,17) | | — |

a Respuesta citogenética completa confirmada (RcYcC) se define como respuesta obtenida en dos ocasiones consecutivas (como mínimo, separadas por 28 días).

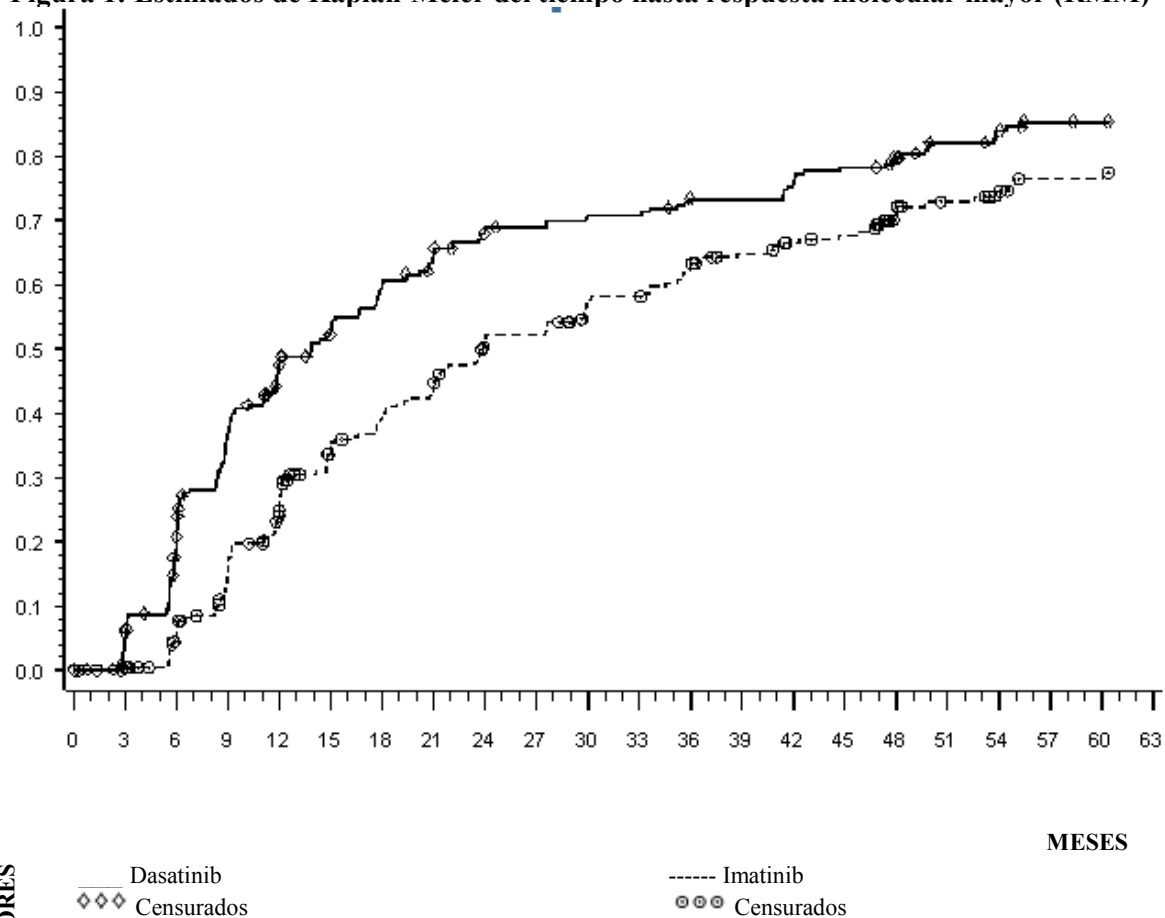
b Respuesta citogenética completa (RCyC) se basa en una única evaluación citogenética de la médula ósea.
 c Respuesta Molecular Mayor (en cualquier momento) se definió como tasas de BCR-ABL $\leq 0.1\%$ por RQ-PCR en muestras de sangre periférica estandarizadas en una escala internacional. Estas tasas son acumulativas representando el seguimiento mínimo para el espacio de tiempo especificado.

*Ajustado por Índice de Hasford y significación estadística indicada a un nivel nominal pre-definido de significación.

IC = intervalo de confianza

Después de 48 meses de seguimiento, la mediana de tiempo hasta RCyC fue de 3,1 meses en el grupo de SPRYCEL, y 5,8 meses en el grupo de imatinib en pacientes con una RCyC confirmada. La mediana de tiempo hasta RMM después de 48 meses de seguimiento fue de 9,2 meses en el grupo de SPRYCEL, y 15,0 meses en el grupo de imatinib en pacientes con RMM. Estos resultados son consistentes con los observados a 12 , 24 y 36 meses.

Figura 1: Estimados de Kaplan-Meier del tiempo hasta respuesta molecular mayor (RMM)



PROPORCIÓN DE RESPONDEDORES

| GRUPO (95% IC) | # RESPONDEDORES / # RANDOMIZADO | TASA DE RIESGO |
|--------------------------|---------------------------------|--------------------|
| DASATINIB | 196/259 | |
| IMATINIB | 163/260 | |
| DASATINIB SOBRE IMATINIB | | 1,55 (1,26 - 1,91) |

Las tasas de RCyC en los grupos de tratamiento con SPRYCEL e imatinib, respectivamente, en 3 meses de tratamiento (54% y 30%), 6 meses (70% y 56%), 9 meses (75% y 63%), 24 meses (80% y 74%) , 36 meses (83% y 77%) y 48 meses (83% y 79%) fueron consistentes con el objetivo primario. Las tasas de RMM en los grupos de tratamiento con SPRYCEL e imatinib, respectivamente en 3 meses de tratamiento (8% y 0,4%), 6 meses (27% y 8%), 9 meses (39% y 18%), 12 meses (46% y 28%), 24 meses (64% y 46%) , 36 meses (67% y 55%) y 48 meses (73% y 60%) también fueron consistentes con el objetivo primario.

La proporción de pacientes que alcanzaron un ratio BCR-ABL, $\leq 0,01\%$ (reducción de log 4) en cualquier momento fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (53% frente a 42%). La proporción de pacientes que alcanzaron un ratio BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (reducción de log 4,5) en cualquier momento fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (37% frente a 30%).

La tasa de RMM en cualquier momento en cada grupo de riesgo determinada por el índice de Hasford fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (riesgo bajo: 90% y 69%; riesgo intermedio: 70% y 63%; riesgo alto: 65% y 52%, respectivamente).

En un análisis exploratorio, más pacientes tratados con dasatinib (84%) alcanzaron respuesta molecular temprana (definida como nivel BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 meses) comparado con los pacientes tratados con imatinib (64%). Los pacientes que alcanzaron respuesta molecular temprana tuvieron un riesgo de transformación bajo, tasa de supervivencia libre de progresión (PFS) alta y tasa de supervivencia global (OS) alta como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Pacientes en el brazo de dasatinib con BCR-ABL $\leq 10\%$ y $> 10\%$ a 3 meses

| Dasatinib N = 235 | Pacientes con BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 meses | Pacientes con BCR-ABL $> 10\%$ a 3 meses |
|-------------------------------------|---|---|
| Número de pacientes (%) | 198 (84,3) | 37 (15,7) |
| Transformación a 48 months, n/N (%) | 6/198 (3,0) | 5/37 (13,5) |
| Tasa de PFS a 48 meses (95% CI) | 93,3% (89,6, 97,0) | 72,9% (55,1, 90,7) |
| Tasa de OS a 48 meses (95% CI) | 95,4% (92,5, 98,3) | 82,9% (70,4, 95,4) |

La progresión se definió como un incremento de glóbulos blancos sanguíneos a pesar de un manejo terapéutico adecuado, pérdida de RHC, RCy parcial, o RCyC, progresión a fase acelerada, fase blástica, o muerte. La tasa estimada de PFS a 48 meses fue del 90% (IC: 86% - 94%) y para ambos grupos de tratamiento con dasatinib e imatinib. A los 48 meses la transformación a la fase acelerada o blástica ocurrió en menos pacientes tratados con dasatinib (n= 8; 3%) comparados con los pacientes tratados con imatinib (n= 14; 5%). Las tasas de supervivencia estimadas a 48 meses para los sujetos tratados con dasatinib e imatinib fueron 93% (IC: 90% - 96%) y 92% (IC: 89 - 95%), respectivamente.

En los pacientes que en los que se notificó progresión de la enfermedad o suspensión del tratamiento con dasatinib o imatinib, se realizó secuenciación de BCR-ABL en las muestras sanguíneas de los pacientes donde estas estaban disponibles. Se observaron tasas de mutación similares en ambos brazos de tratamiento. Las mutaciones detectadas en los pacientes tratados con dasatinib fueron T315I, F317I/L y V299L. Una mutación de espectro diferente se detectó en el brazo de tratamiento con imatinib. Dasatinib no parece ser activo frente a la mutación T315I, en base a los datos in vitro.

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

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

1- Se realizó un ensayo multicéntrico abierto, aleatorizado, no-comparativo en pacientes que habían fallado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de imatinib. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir tratamiento con dasatinib (70 mg dos veces al día) o imatinib (400 mg dos veces al día). Se permitieron cambios al grupo de tratamiento alternativo si los pacientes mostraban pruebas de progresión de la enfermedad o intolerancia que no pudiese controlarse mediante modificación de la dosis. La variable primaria fue RCyM a 12 semanas. Se dispone de resultados de 150 pacientes: 101 asignados aleatoriamente a tratamiento con dasatinib y 49 a imatinib (todos resistentes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la randomización fue de 64 meses en el grupo de dasatinib y 52 meses en el grupo de imatinib. Todos los pacientes habían sido pretratados con diversas líneas terapéuticas. El 93% de la población global de pacientes había alcanzado una respuesta hematológica completa (RHC) previa con imatinib. El 28% y el 29% de los pacientes aleatorizados a dasatinib e imatinib, respectivamente, se había alcanzado una RCyM previa con imatinib.

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

A los 3 meses, se obtuvo una RCyM con mayor frecuencia en el grupo tratado con dasatinib (36%) que en el grupo tratado con imatinib (29%). Es destacable que en el 22% de los pacientes se comunicó respuesta citogenética completa (RCyC) en el grupo tratado con dasatinib, mientras que sólo se alcanzó RCyC en el 8% del grupo tratado con imatinib. Con un tratamiento más largo y seguimiento (mediana de 24 meses) RCyM se alcanzó en un 53% de los pacientes tratados con dasatinib (RCyC en un 44%) y en un 33% de pacientes tratados con imatinib (RCyC en un 18%) antes de cambiar de grupo de tratamiento. Entre los pacientes que habían recibido 400 mg antes de entrar en el ensayo, RCyM se alcanzó en un 61% de pacientes en el grupo de dasatinib y un 50% en el grupo de imatinib.

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

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

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

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

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

Un total de 387 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (288 resistentes y 99 intolerantes). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 61 meses. La mayoría de los pacientes (53%) habían recibido tratamiento previo con imatinib durante más de 3 años. La mayoría de los pacientes resistentes (72%) habían recibido > 600 mg de imatinib. Además del imatinib, el 35% de los pacientes habían recibido previamente quimioterapia citostática, 65% habían recibido tratamiento con interferón y 10% un trasplante de células madre. Un 38% de los pacientes tenían mutaciones basales conocidas relacionadas con la resistencia a imatinib. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 24 meses con un 51% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia. RCyM se alcanzó en un 55% de los pacientes resistentes a imatinib y en un 82% de los pacientes intolerantes a imatinib. Con un mínimo de 24 meses de seguimiento, 21 de 240 pacientes que alcanzaron una RCyM tuvieron progresión y la mediana de duración de la RCyM no fue alcanzada.

Basado en los estimados de Kaplan-Meier, un 95% (IC del 95%: [92%-98%]) de los pacientes mantuvieron RCyM durante 1 año y el 88% (IC del 95%: [83%-93%]) mantuvieron RCyM durante 2 años. La proporción de pacientes que mantuvieron RCyC durante 1 año fue del 97% (IC del 95%: [94%-99%]) y durante 2 años fue del 90% (IC del 95%: [86%-95%]). El 42% de los pacientes resistentes a imatinib con RCyM no anterior a imatinib (n = 188) alcanzó una RCyM con dasatinib. Hubo 45 mutaciones BCR-ABL diferentes en un 38% de los pacientes incluidos en este ensayo. La respuesta hematológica completa o RCyM se alcanzó en pacientes que portan una gran variedad de mutaciones BCR-ABL asociadas con la resistencia a imatinib excepto T315I. Las tasas de RCyM a los

dos años fueron similares a aquellos pacientes que tenían una mutación basal BCR-ABL, mutación P-loop, o que no tenían mutación (63%, 61% y 62% respectivamente).

Entre los pacientes resistentes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 88% (IC del 95%: [84%-92%]) a 1 año y un 75% (IC del 95% [69%-81%]) a los 2 años. Entre los pacientes intolerantes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 98% (IC del 95% [95%-100%]) a 1 año y del 94% (IC del 95% [88%-99%]) a los 2 años.

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

LMC en Fase Acelerada

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 174 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (161 resistentes y 13 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 82 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 14 meses con un 31% de los pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 41 pacientes con una RCyC) fue del 46% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Mieloide

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 109 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (99 resistentes y 10 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 48 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 3,5 meses con un 12% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 19 pacientes con una RCyC) fue del 68% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Linfoide y LLA Ph+

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes con LMC en crisis blástica linfoide o LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib. Un total de 48 pacientes con LMC blástica linfoide recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (42 resistentes y 6 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 28 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 3 meses con un 2% de pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 22 pacientes tratados con una RCyC) fue del 50% a los 24 meses. Además, 46 pacientes con LLA Ph+ recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (44 resistentes y 2 intolerantes a imatinib). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 18 meses. La mediana de la duración del tratamiento con dasatinib fue de 3 meses con un 7% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 25 pacientes tratados con una RCyC) fue del 52% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia. Además se puede destacar que las respuestas hematológicas mayores (RHM) fueron alcanzadas rápidamente (la mayoría dentro de los 35 días desde la primera administración de dasatinib en los pacientes con LMC en crisis blástica linfoide y dentro de los 55 días en los pacientes con LLA Ph+).

Tabla 7: Eficacia de SPRYCEL en ensayos clínicos fase II de brazo único^a

| | Crónica (n = 387) | Acelerada (n = 174) | Blástica Mieloide (n = 109) | Blástica Linfoide (n = 48) | Ph+ ALL (n = 46) |
|---|------------------------------|--------------------------------|--|---|-----------------------------|
| Tasa de respuesta hematológica^b (%) | | | | | |
| RHM _a (95% CI) | n/a | 64% (57-72) | 33% (24-43) | 35% (22-51) | 41% (27-57) |
| RHC (95% CI) | 91% (88-94) | 50% (42-58) | 26% (18-35) | 29% (17-44) | 35% (21-50) |
| NEL (95% CI) | n/a | 14% (10-21) | 7% (3-14) | 6% (1-17) | 7% (1-18) |
| Duración de MaHR (%; estimados Kaplan-Meier) | | | | | |
| 1 año | n/a | 79% (71-87) | 71% (55-87) | 29% (3-56) | 32% (8-56) |
| 2 años | n/a | 60% (50-70) | 41% (21-60) | 10% (0-28) | 24% (2-47) |
| Respuesta citogenética^c (%) | | | | | |
| RCyM (IC 95%) | 62% (57-67) | 40% (33-48) | 34% (25-44) | 52% (37-67) | 57% (41-71) |
| RCyC (IC 95%) | 54% (48-59) | 33% (26-41) | 27% (19-36) | 46% (31-61) | 54% (39-69) |
| Supervivencia (%; estimados Kaplan-Meier) | | | | | |
| Libre de Progression | | | | | |
| 1 año | 91% (88-94) | 64% (57-72) | 35% (25-45) | 14% (3-25) | 21% (9-34) |
| 2 años | 80% (75-84) | 46% (38-54) | 20% (11-29) | 5% (0-13) | 12% (2-23) |
| Global | | | | | |
| 1 año | 97% (95-99) | 83% (77-89) | 48% (38-59) | 30% (14-47) | 35% (20-51) |
| 2 años | 94% (91-97) | 72% (64-79) | 38% (27-50) | 26% (10-42) | 31% (16-47) |

Los datos descritos en esta tabla son de ensayos en los que se ha utilizado una dosis inicial de 70 mg dos veces al día. Ver sección 4.2 para la dosis inicial recomendada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dos ensayos abiertos, aleatorizados, se han llevado a cabo para evaluar la eficacia de dasatinib administrado una vez al día comparado con dasatinib administrado dos veces al día. Los resultados descritos abajo se basan en un mínimo de 24 meses y 60 meses de seguimiento después del comienzo del tratamiento con dasatinib.

1.- En el ensayo de LMC en fase crónica, la variable principal de eficacia fue la RCyM de los pacientes resistentes a imatinib. La variable de eficacia secundaria fue la tasa de RCyM alcanzada según la dosis diaria total en los pacientes resistentes a imatinib. Otras variables secundarias de eficacia incluyeron la duración de la RCyM, la SLP (supervivencia libre de progresión) y la supervivencia global. Un total de 670 pacientes, de los que 497 eran resistentes a imatinib, fueron aleatorizados a dasatinib 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y

70 mg dos veces al día. La mediana de duración del tratamiento fue de 29 meses (rango 1-66 meses). En pacientes con LMC en fase crónica resistente o intolerante, la mediana de duración del tratamiento para pacientes todavía en tratamiento (N =205) fue de 59 meses (rango 28-66 meses).

La eficacia fue patente en todas las ramas del tratamiento con dasatinib siendo la eficacia comparable (no-inferior) con la toma una vez al día frente a la toma dos veces al día en términos de la variable principal de eficacia (diferencia en tasa de RCyM de 1,9%; IC 95% [-6,8%-10,6%]). En cuanto a la variable secundaria de eficacia de este ensayo se demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) entre la dosis de 100 mg/día y la de 140 mg/día (diferencia en RCyM -0,2%; IC del 95% [-8,9%-8,5%]). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 8 y 9.

Tabla 8: Eficacia de SPRYCEL en el ensayo de optimización de dosis fase III en LMC en Fase Crónica (resultados a 2 años)

| | 100 mg una vez al día n = 167 | 50 mg dos veces al día ^a n = 168 | 140 mg una vez al día ^a n = 167 | 70 mg dos veces al día ^a n = 168 |
|---|----------------------------------|--|---|--|
| Todos los pacientes | | | | |
| Pacientes resistentes a imatinib | n = 124 | n = 124 | n = 123 | n = 126 |
| Tasas de respuesta hematológica^b (%) (95% IC) | | | | |
| RHC | 92% (86-95) | 92% (87-96) | 87% (81-92) | 88% (82-93) |
| Respuesta citogenética^c (%) (95% IC) | | | | |
| RCyM | | | | |
| Todos los pacientes | 63% (56-71) | 61% (54-69) | 63% (55-70) | 61% (54-69) |
| Pacientes resistentes imatinib | 59% (50-68) | 56% (47-65) | 58% (49-67) | 57% (48-66) |
| RCyC | | | | |
| Todos los pacientes | 50% (42-58) | 50% (42-58) | 50% (42-58) | 54% (46-61) |
| Pacientes resistentes Imatinib | 44% (35-53) | 42% (33-52) | 42% (33-52) | 48% (39-57) |
| Respuesta Molecular Mayor^d (%) (95% IC) | | | | |
| Todos los pacientes | 69% (58-79) | 70% (59-80) | 72% (60-82) | 66% (54-76) |
| Pacientes resistentes imatinib | 72% (58-83) | 69% (54-81) | 63% (48-76) | 64% (50-76) |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

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

RHC (LMC crónica): WBC ≤ LSN institucional, plaquetas < 450.000/mm³, no blastos o promielocitos en sangre periférica, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no infiltración extramedular.

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

^d Criterios de Respuesta Molecular Mayor: definida como BCR-ABL/control transcripciones ≤ 0.1% por RQ-PCR en muestras de sangre periférica. La Respuesta Molecular se evaluó en un subgrupo de pacientes evaluados que tuvieron una RCyC.

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

Tabla 9: Eficacia de SPRYCEL en el ensayo de Fase III de optimización de dosis en LMC Fase Crónica (resultados a 5 años)

| | 100 mg una vez al día n = 167 | 50 mg dos veces al día ^a n = 168 | 140 mg una vez al día ^a n = 167 | 70 mg dos veces al día ^a n = 168 |
|---|----------------------------------|--|---|--|
| Todos los pacientes | | | | |
| Pacientes resistentes a imatinib | n = 124 | n = 124 | n = 123 | n = 126 |
| Supervivencia (% [95% IC]; estimados Kaplan-Meier) | | | | |
| Libre de progresión ^b | | | | |
| 1 Año | | | | |
| Todos los pacientes | 90% (86-95) | 86% (81-92) | 88% (82-93) | 87% (82-93) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 88% (82-94) | 84% (77-91) | 86% (80-93) | 85% (78-91) |
| 2 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 80% (73-87) | 76% (68-83) | 75% (67-82) | 76% (68-83) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 77% (68-85) | 73% (64-82) | 68% (59-78) | 72% (63-81) |
| 5 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 51% (41-60) | 56% (47-65) | 42% (32-52) | 52% (44-61) |

| | | | | |
|----------------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| Pacientes resistentes a imatinib | 49% (39-59) | 55% (44-65) | 33% (21-44) | 51% (41-61) |
| Supervivencia Global | | | | |
| 1 Año | | | | |
| Todos los pacientes | 96% (93-99) | 96% (93-99) | 96% (93-99) | 94% (90-98) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 94% (90-98) | 95% (91-99) | 97% (93-100) | 92% (87-97) |
| 2 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 91% (86-96) | 90% (86-95) | 94% (90-97) | 88% (82-93) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 89% (84-95) | 89% (83-94) | 94% (89-98) | 84% (78-91) |
| 5 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 78% (72-85) | 75% (68-82) | 79% (72-86) | 73% (66-80) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 77% (69-85) | 73% (64-81) | 76% (66-85) | 70% (62-78) |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

^b Progresión se definió como un incremento en el recuento de WBC, pérdida de CHR o MCyR, $\geq 30\%$ incremento en metafases Ph+, AP/BP confirmada enfermedad o muerte. PFS se analizó en base al principio de intención de tratamiento y los pacientes fueron seguidos con respecto a eventos incluyendo tratamiento posterior.

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

En pacientes resistentes a imatinib que recibieron 100 mg una vez al día, la Respuesta Molecular Mayor (RMM) en todos los pacientes evaluados para RMM se alcanzó en un 35% a los 2 años y en un 42% en los 5 primeros años.

La eficacia también se evaluó en pacientes que eran intolerantes a imatinib. En esta población de pacientes que recibieron 100 mg una vez al día, la RCyM se alcanzó en un 77%, y la RCyC en un 67%. En la población intolerante que recibió 100 mg una vez al día, la RMM en todos los pacientes evaluados para RMM se alcanzó en un 43% en los 2 primeros años y en un 53% en los 5 primeros años. Basados en los estimados de Kaplan-Meier, todos los pacientes intolerantes a imatinib (100%) mantuvieron una RCyM durante 1 año y un 92% (IC del 95% [80%-100%]) mantuvieron una RCyM durante 18 meses. La tasa estimada de SLP en esta población fue del 97% (IC del 95% [92%-100%]) a 1 año y un 87% (IC del 95% [76%-99%]) a 2 años y un 56% (IC del 95%: [37%-76%]) a 5 años. La proporción estimada de supervivencia global fue del 100% a 1 año y del 95% (IC del 95% [88%-100%]) a 2 años y de un 82% (IC del 95%: [70%-94%]) a 5 años.

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

La pauta posológica con “una vez al día” demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) a la obtenida con “dos veces al día” respecto a la variable principal (diferencia en RHM 0,8%; IC 95% [-7,1% - 8,7%]). Las tasas de respuesta se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10: Eficacia de SPRYCEL en ensayos fase III de optimización de dosis: Fase Avanzada de LMC y LLA Ph+

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

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para LMC en fase avanzada y LLA Ph+ (ver sección 4.2).

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

RHC: WBC ≤ LSN institucional, ANC ≥ 1.000/mm³, plaquetas ≥ 100.000/mm³, sin blastos o promielocitos en sangre periférica,

blastos de médula ósea ≤ 5%, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no infiltración extramedular. NEL: mismo criterio como para RHC pero ANC ≥ 500/mm³, y < 1.000/mm³, o plaquetas ≥ 20.000/mm³ y ≤ 100.000/mm³.

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

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

La mediana de la duración de la RHMa en pacientes con fase acelerada de LMC no se alcanzó para ningún grupo; la mediana de la SLP fue de 25 y 26 meses para el grupo de 140 mg una vez al día y para el de 70 mg dos veces al día respectivamente; y la mediana de la supervivencia global no se alcanzó para el grupo de 140 mg una vez al día y fue de 31 meses para el grupo de 70 mg dos veces al día.

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

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

Población pediátrica

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con SPRYCEL en uno o más grupos de la población pediátrica en leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación) y leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Los datos de sujetos sanos que recibieron una dosis única, de 100 mg de dasatinib 30 minutos después de una comida rica en grasas indicaron un aumento del 14% en el ABC medio de dasatinib. Una dieta pobre en grasas 30 minutos antes de la administración de dasatinib produjo un aumento del 21% en la media de AUC para dasatinib. Los efectos debidos a los alimentos no representan cambios clínicamente relevantes en la exposición al fármaco.

Distribución

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

Biotransformación

Dasatinib se ampliamente metabolizado en los seres humanos por múltiples enzimas implicadas en la transformación de los metabolitos. En sujetos sanos que recibieron 100 mg de dasatinib marcado con [14 C], la fracción de dasatinib inalterada representó el 29% de la radiactividad circulante en el plasma. La concentración plasmática y la actividad medida *in vitro* indican que es poco probable que los metabolitos de dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacología observada del producto. El CYP3A4 es una enzima importante responsable del metabolismo de dasatinib.

Eliminación

La eliminación se produce predominantemente por las heces, principalmente como metabolitos. Después de una dosis oral única de dasatinib marcado con [14 C], aproximadamente el 89% de la dosis se eliminó en 10 días recuperándose un 4% y 85% de la radioactividad en orina y heces, respectivamente. La fracción inalterada de dasatinib representó el 0,1% y el 19% de la dosis en orina y heces, respectivamente, mientras que el resto de la dosis se eliminó como metabolitos.

Insuficiencia hepática y renal

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dosis única de dasatinib se evaluó en 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada que recibieron una dosis de 50 mg y en 5 pacientes con insuficiencia hepática grave que recibieron una dosis de 20 mg y se compararon con voluntarios sanos que recibieron una dosis de 70 mg de dasatinib. La media de la C_{max} y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 47% y un 8% respectivamente en aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada comparados con aquellos que tienen una función hepática normal. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave, la media de la C_{max} y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 43% y un 28% respectivamente comparados con aquellos que tienen una función hepática normal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

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

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

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

En un estudio de carcinogenicidad a dos años, las ratas recibieron dasatinib a dosis orales de 0,3, 1 y 3 mg/kg/día. La dosis más alta dió como resultado un nivel plasmático (AUC) generalmente equivalente a la exposición humana correspondiente al rango de dosis iniciales recomendadas desde 100 mg a 140 mg diarios. Se advirtió un incremento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas celulares escamosos y papilomas en útero y cervix en hembras a dosis altas y de adenomas de próstata en machos a dosis bajas. No se conoce la relevancia de los hallazgos de estudios de carcinogenicidad de ratas en los humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica

Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisteres Alu/Alu (blíster unidosis).

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno a prueba de niños.

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos con película, en blísteres precortados unidosis .

Envase conteniendo un frasco con 30 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los comprimidos recubiertos con película constan de un núcleo del comprimido, rodeado de una cubierta pelicular para prevenir la exposición de los profesionales sanitarios al principio activo. Sin embargo, si los comprimidos recubiertos con película se aplastan o se rompen accidentalmente, los profesionales sanitarios deben llevar guantes desechables de quimioterapia para minimizar el riesgo de la exposición dérmica durante la correcta eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/363/011
EU/1/06/363/010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/noviembre/2006

Fecha de la última renovación: 20/noviembre/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 140 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 140 mg de dasatinib (como monohidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 189 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película redondo, de color blanco a blanquecino, biconvexo, con “BMS 140” grabado en una cara y “857” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SPRYCEL está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).
- leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib.
- leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfóide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

La dosis de inicio recomendada para LMC en fase acelerada, crisis blástica mieloide o linfóide (fases avanzadas) o en LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) es de 140 mg una vez al día administrada por vía oral (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento

En ensayos clínicos, el tratamiento con SPRYCEL se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ya no se tolerara por el paciente. No se ha investigado el efecto de la suspensión del tratamiento después de conseguirse una respuesta citogenética completa (RCyC).

Para alcanzar la dosis recomendada, SPRYCEL está disponible como comprimidos recubiertos con película de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg y 140 mg. Se recomienda el incremento o la reducción de la dosis en base a la respuesta del paciente y a la tolerabilidad.

Escalado de dosis

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

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

En los ensayos clínicos, la mielosupresión requirió una reducción de la dosis o la suspensión temporal o permanente del tratamiento en estudio. Se realizaron transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos en los pacientes que lo requirieron. Se administraron factores de crecimiento hematopoyéticos en los pacientes con mielosupresión resistente. Las directrices para los ajustes de la dosis se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia

| | | |
|--|--|--|
| LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día) | RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none">1 Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 50 x 10⁹/l.2 Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original.3 Si las plaquetas < 25 x 10⁹/l y/o un nuevo descenso del RAN < 0,5 x 10⁹/l durante > 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir dosis de modo adicional hasta 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir el tratamiento (para pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo incluyendo imatinib). |
| LMC en fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg, una vez al día) | RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none">1 Descartar que la citopenia esté relacionada con la leucemia (aspirado y/o biopsia medular).2 Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/l y reanudar a la dosis inicial original.3 Ante un nuevo episodio de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio).4 Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 180 mg una vez al día. |

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica, moderada, grado 2, con dasatinib, se interrumpirá el tratamiento hasta que el acontecimiento se haya resuelto o hasta que haya retornado al nivel basal. Continuar con la misma dosis si es la primera vez que ocurre y reducir la dosis si es un acontecimiento recurrente. Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica grave, grado 3 ó 4, con dasatinib, el tratamiento debe interrumpirse hasta que el acontecimiento se haya resuelto. Posteriormente, si es conveniente, el tratamiento puede reanudarse, a una dosis reducida, dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento. Para pacientes con LMC en fase crónica que hayan recibido 100 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 80 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional desde 80 mg una vez al día hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario. Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) que hayan recibido 140 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 100 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario.

Derrame pleural: si se diagnóstica un derrame pleural, interrumpir el tratamiento con dasatinib hasta que el paciente sea asintomático o haya retornado a su estado basal. Si el episodio no mejora dentro de aproximadamente una semana, considerar un tratamiento con diuréticos o corticosteroides o ambos al mismo tiempo (ver secciones 4.4 y 4.8). Una vez resuelto el primer episodio, considerar la reintroducción de dasatinib al mismo nivel de dosis. Tras la resolución de un episodio posterior, reintroducir dasatinib con un nivel de dosis reducido. Una vez resuelto un episodio grave (grado 3 ó 4), el tratamiento puede continuarse como proceda a un nivel de dosis reducido dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía, la seguridad y eficacia de SPRYCEL en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada. Sin embargo, SPRYCEL debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos con SPRYCEL en pacientes con función renal reducida (el estudio en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina en suero > 3 veces el límite superior del rango normal, y ensayos en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib excluyó a pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1,5 veces el límite superior del rango normal). Como el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos representa < 4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

Forma de administración

SPRYCEL debe ser administrado por vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Interacciones clínicamente relevantes

Dasatinib es un sustrato y un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4. Por tanto, existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente, que se metabolizan fundamentalmente por CYP3A4 o que modulan su actividad (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y medicamentos que inhiban de forma potente el CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) puede aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben dasatinib (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib con medicamentos inductores de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contienen *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a dasatinib, incrementando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en pacientes que reciben dasatinib, deberá optarse por la coadministración con medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4 (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática del sustrato de CYP3A4. Por tanto, se debe garantizar precaución cuando se coadministre dasatinib con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina) (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib y antagonistas de la histamina tipo 2 (H₂) (p. ej., famotidina), o los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio puede reducir la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la utilización de los antagonistas-H₂ o inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, pueden administrarse productos con hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de dasatinib (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Basado en los hallazgos de un estudio farmacocinético de dosis única, los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2). Debido a las limitaciones de este ensayo clínico, se recomienda precaución al administrar dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Reacciones adversas importantes

Mielosupresión

El tratamiento con dasatinib se asocia a anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. En los pacientes resistentes o intolerantes a imatinib, deben realizarse hemogramas completos cada semana durante los 2 primeros meses, y posteriormente cada mes o con la frecuencia que le sea indicada clínicamente. En pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico, deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante las primeras 6 semanas, cada 3 meses durante 2 años y cada 6 meses a partir de los 2 años. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló interrumpiendo temporalmente la administración de dasatinib o reduciendo la dosis (ver secciones 4.2 y 4.8).

Sangrado

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, 1 paciente (< 1%) que recibió dasatinib comparado con 2 pacientes (1%) que recibieron imatinib tuvieron hemorragia grado 3 ó 4 tras un seguimiento mínimo de 12 meses. En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, se produjeron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SNC) en < 1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron, según los Criterios de Toxicidad Común (CTC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo

hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib. La mayoría de los sangrados relacionados en estos pacientes fueron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4 (ver sección 4.8). Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con SPRYCEL afecta de modo reversible a la activación de plaquetas.

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

Retención de líquidos

Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó retención de líquidos grado 3 ó 4 en 2 pacientes (1%) en cada uno de los grupos de tratamiento con dasatinib e imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses (ver sección 4.8). En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se notificó retención hídrica grado 3 ó 4 en el 11% de los pacientes, incluyendo derrames pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y el 2% de los pacientes respectivamente. En estos ensayos, se notificó ascitis y edema generalizado grado 3 ó 4 en $< 1\%$ de los pacientes y edema pulmonar grado 3 ó 4 en el 1% de los pacientes.

Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de tórax. Los derrames pleurales grado 3 ó 4, pueden requerir toracocentesis y oxigenoterapia. La retención de líquidos se trató normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides (ver secciones 4.2 y 4.8). A pesar de que el perfil de seguridad de SPRYCEL en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar episodios de retención de líquidos y de disnea y deben ser monitorizados cuidadosamente. La retención de líquidos se notificó menos frecuentemente en pacientes tratados con una pauta posológica de una vez al día comparados con pautas de dos veces al día en dos ensayos de Fase III de optimización de dosis (ver sección 4.8).

Hipertensión arterial pulmonar (HTPA)

La HTPA (hipertensión pulmonar arterial precapilar confirmada por cateterismo derecho) ha sido notificada asociada al tratamiento con dasatinib en notificaciones postcomercialización (ver sección 4.8). En estos casos, la HTPA se notificó después del inicio del tratamiento con dasatinib, incluyendo casos tras más de un año de tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con dasatinib, debe evaluarse si el paciente presenta signos o síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente. En caso positivo, deberá realizarse una ecocardiografía al inicio del tratamiento. Esta prueba deberá valorarse si el paciente presentara factores de riesgo de enfermedad cardíaca o pulmonar. En los pacientes que desarrollen disnea y fatiga tras el inicio del tratamiento se deberán evaluar las etiologías más comunes incluyendo derrame pleural, edema pulmonar, anemia o infiltrados pulmonares. De acuerdo con las recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas no hematológicas (ver sección 4.2) deberá reducirse la dosis de dasatinib o interrumpir el tratamiento durante esta evaluación. Si no se encontrase explicación, o si no se produce una mejoría con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento, debe considerarse el diagnóstico de HTPA. La aproximación diagnóstica debe seguir las directrices de la práctica clínica habitual. Si se confirma la HTPA, interrumpir permanentemente el tratamiento con dasatinib. El seguimiento de la HTPA deberá realizarse de acuerdo a las directrices de la práctica clínica habitual. Tras la suspensión del tratamiento en pacientes con HTPA, se han observado mejoras en los parámetros clínicos y hemodinámicos.

Prolongación de QT

Los datos *in vitro* sugieren que dasatinib tiene capacidad de prolongar la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QT) (ver sección 5.3). En 258 pacientes tratados con dasatinib y 258 pacientes tratados con imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses, en el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó en 1 paciente (< 1%) en cada grupo una prolongación QT_c como una reacción adversa. La mediana de cambio en el QT_cF desde el nivel basal fue de 3,0 mseg en los pacientes tratados con dasatinib comparados con los 8,2 mseg en los pacientes tratados con imatinib. Un paciente (< 1%) en cada grupo experimentó un QT_cF > 500 mseg. En 865 pacientes con leucemia, tratados con dasatinib, el cambio medio del intervalo QT_c respecto a los valores basales, aplicando el método de Fridericia (QT_cF) fue de 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg (ver sección 4.8).

De los 2.182 pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, que recibieron dasatinib en los ensayos clínicos, 15 (1%) pacientes presentaron prolongación QT_c como una reacción adversa. Veintiún de estos pacientes (1%) tuvieron un QT_cF > 500 mseg.

Dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QT_c. Esto incluye pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de QT largo, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que induzcan prolongación de QT y pacientes en tratamiento con dosis altas acumulativas de antraciclinas. La hipopotasemia o hipomagnesemia debe corregirse antes de la administración de dasatinib.

Reacciones adversas cardíacas

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

Sí aparecen estos signos o síntomas clínicos, se aconseja al médico interrumpir la administración de dasatinib. Después de su resolución, debe realizarse una evaluación funcional antes de continuar el tratamiento con dasatinib. Dasatinib puede reintroducirse a la dosis original si los acontecimientos adversos fueron leves/moderados (\leq grado 2) y reintroducirse a una dosis reducida si los acontecimientos fueron graves (\geq grado 3) (ver sección 4.2). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitorizados periódicamente.

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

Lactosa

Este medicamento contiene 135 mg de lactosa monohidrato en la dosis diaria de 100 mg y 189 mg de lactosa monohidrato en una dosis diaria de 140 mg. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib

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

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

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de dasatinib

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

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

Es probable que la supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas-H₂ o inhibidores de la bomba de protones (p. ej., famotidina y omeprazol) reduzca la exposición a dasatinib. En un ensayo de dosis única en sujetos sanos, la administración de famotidina 10 horas antes de una dosis única de SPRYCEL redujo la exposición a dasatinib en un 61%. En un ensayo de 14 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de SPRYCEL 22 horas después de una dosis de 40 mg de omeprazol durante 4 días, en el estado de equilibrio, redujo el AUC de dasatinib en un 43% y la C_{max} en un 42%. Debe valorarse el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas-H₂ o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciban tratamiento con SPRYCEL (ver sección 4.4).

Antiácidos

Los datos preclínicos demuestran que la solubilidad de dasatinib es pH-dependiente. En sujetos sanos, el uso simultáneo de antiácidos con hidróxido de aluminio/magnesio y SPRYCEL redujo el AUC de una dosis única de SPRYCEL un 55% y la C_{max} un 58%. Sin embargo, cuando los antiácidos se administraron 2 horas antes de una dosis única de SPRYCEL, no se observaron cambios relevantes en la concentración o la exposición a dasatinib. Así pues, los antiácidos deben administrarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de SPRYCEL (ver sección 4.4).

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por dasatinib

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un ensayo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de dasatinib aumentó el AUC y la C_{max} de la simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4 un 20% y 37% respectivamente. No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de dasatinib. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides ergóticos [ergotamina, dihidroergotamina]) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo dasatinib (ver sección 4.4). La información *in vitro* indica un riesgo potencial de interacción con sustratos CYP2C8, tales como glitazonas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

En base a la experiencia en humanos, se sospecha que dasatinib pueda causar malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural y efectos farmacológicos perjudiciales en el feto cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

SPRYCEL no debe utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica de la mujer requiere tratamiento con dasatinib. Si SPRYCEL se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos que se detallan a continuación corresponden a la exposición a SPRYCEL en 2.440 pacientes en ensayos clínicos incluyendo 258 pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico y 2.182 pacientes con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib. En el ensayo de LMC de nuevo diagnóstico, los pacientes tuvieron un mínimo de 48 meses de seguimiento (dosis inicial de 100 mg una vez al día) y en los de LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib 1.520 pacientes tuvieron un mínimo de 24 meses de seguimiento y 662 pacientes con LMC en fase crónica, tuvieron un mínimo de 60 meses (con una dosis inicial de 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 70 mg dos veces al día).

En el ensayo Fase III en curso en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, con un mínimo de 4 años de seguimiento, la mediana de duración del tratamiento es 48,1 meses para ambos, SPRYCEL (rango de 0,03--61,4 meses) e imatinib (rango de 0,3--62,2 meses); la mediana de la dosis diaria media fue 99 mg y 400 mg respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento en 2.182 pacientes con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib fue de 15 meses (rango de 0-65,6 meses). En pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia a imatinib, la mediana de la duración del tratamiento para pacientes que continúan en tratamiento (n=205) fue de 59 meses (rango de 28-66 meses). De los 2.440 pacientes tratados, el 23% tenían ≥ 65 años, mientras que el 5% tenían ≥ 75 años.

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

En el ensayo Fase III, en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, el tratamiento se interrumpió por reacciones adversas en el 5% de los pacientes tratados con SPRYCEL y en el 4% de los pacientes tratados con imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las tasas acumuladas de suspensión fueron del 12 % y del 7 % respectivamente. Entre los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, las tasas de suspensión por reacciones adversas a 2 años fueron del 15% en LMC en fase crónica, para todas las dosis, 16% en fase acelerada, 15% en crisis blástica mieloide, 8% con crisis blástica linfóide y en el 8% con LLA Ph+. En el ensayo Fase III de optimización de dosis en pacientes con LMC en fase crónica, con un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa de suspensión del tratamiento debido a las reacciones adversas fue 18% en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día.

La mayoría de los pacientes intolerantes a imatinib con LMC en fase crónica fueron capaces de tolerar el tratamiento con SPRYCEL. En ensayos clínicos con 24 meses de seguimiento en LMC fase crónica, 10 de los 215 pacientes con intolerancia a imatinib presentaron la misma toxicidad no hematológica grado 3-4 con SPRYCEL que tuvieron con imatinib; 8 de los 10 pacientes se manejaron con reducción de dosis y fueron capaces de continuar el tratamiento con SPRYCEL.

Basadas en un seguimiento mínimo de 12 meses, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con SPRYCEL con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural) (19%), diarrea (17%), cefalea (12%), erupción cutánea (11%), dolor musculoesquelético (11%), náuseas (8%), fatiga (8%), mialgia (6%), vómitos (5%) e inflamación muscular (4%). Tras un seguimiento mínimo de 48 meses, las tasas acumuladas de cefalea (13%), erupción cutánea (13%), dolor músculo esquelético (13%), náuseas (11%), fatiga (10%), mialgias (7%), vómitos (5%), e inflamación muscular o espasmos (5%) se incrementaron hasta $\leq 3\%$. Las tasas acumuladas de retención de líquidos y diarrea fueron del 35% y del 22% respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en pacientes en tratamiento con SPRYCEL con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), diarrea, cefalea, náuseas, erupción cutánea, disnea, hemorragias, fatiga, dolor musculoesquelético, infección, vómitos, tos, dolor abdominal y fiebre. Neutropenia febril relacionada con el tratamiento se notificó en un 5% de los pacientes tratados con SPRYCEL con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, excluyendo anomalías de laboratorio, se notificaron en pacientes tratados con SPRYCEL, en ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización (Tabla 2). Estas reacciones se presentan clasificadas por órganos y frecuencias. Se definen las frecuencias como: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); *no conocida* (no puede estimarse de los datos post-comercialización disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

| | |
|--|---|
| Infecciones e infestaciones | |
| <i>Muy frecuentes</i> | infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no específica) |
| <i>Frecuentes</i> | neumonía (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes, enterocolitis, sepsis (incluyendo casos poco frecuentes con desenlaces mortales) |
| | |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | |
| <i>Poco frecuentes</i> | síndrome de lisis tumoral |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| <i>Frecuentes</i> | neutropenia febril, pancitopenia |
| <i>Raras</i> | aplasia pura de serie roja |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| <i>Frecuentes</i> | anorexia, alteraciones del apetito, hiperuricemia |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipoalbuminemia |
| Trastornos psiquiátricos | |
| <i>Frecuentes</i> | depresión, insomnio |
| <i>Poco frecuentes</i> | ansiedad, estado confusional, labilidad emocional, disminución de la libido |

| Trastornos del sistema nervioso | |
|---|---|
| <i>Muy frecuentes</i> | cefalea |
| <i>Frecuentes</i> | neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia |
| <i>Poco frecuentes</i> | hemorragia del SNC* ^a , síncope, temblores, amnesia |
| <i>Raras</i> | accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, neuritis óptica, parálisis del nervio VII. |
| Trastornos oculares | |
| <i>Frecuentes</i> | alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco |
| <i>Poco frecuentes</i> | conjuntivitis |
| <i>Raras</i> | problemas de visión |
| Trastornos del oído y del laberinto | |
| <i>Frecuentes</i> | tinnitus |
| <i>Poco frecuentes</i> | vértigo |
| Trastornos cardíacos | |
| <i>Frecuentes</i> | insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca* ^b , derrame pericárdico*, arritmias (incluyendo taquicardia), palpitaciones |
| <i>Poco frecuentes</i> | infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal)*, QT prolongado en electrocardiograma*, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina pectoris, cardiomegalia |
| <i>Raras</i> | cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo |
| <i>No conocida</i> | fibrilación auricular/flutter auricular |
| Trastornos vasculares | |
| <i>Muy frecuentes</i> | hemorragia* ^c |
| <i>Frecuentes</i> | hipertensión, rubor |
| <i>Poco frecuentes</i> | hipotensión, tromboflebitis |
| <i>Raras</i> | livedo reticularis |
| <i>No conocida</i> | trombosis/embolismo (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| <i>Muy frecuentes</i> | derrame pleural*, disnea, tos |
| <i>Frecuentes</i> | edema pulmonar*, hipertensión pulmonar*, infiltración pulmonar, neumonitis |
| <i>Poco frecuentes</i> | broncoespasmo, asma |
| <i>Raras</i> | síndrome de distrés respiratorio agudo |
| <i>No conocida</i> | enfermedad intersticial pulmonar, hipertensión arterial pulmonar (hipertensión pulmonar arterial precapilar) |
| Trastornos gastrointestinales | |
| <i>Muy frecuentes</i> | diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal |
| <i>Frecuentes</i> | hemorragia gastrointestinal*, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, alteraciones de las mucosas orales |
| <i>Poco frecuentes</i> | pancreatitis, úlceras en el tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis*, fisura anal, disfagia |
| <i>Raras</i> | gastroenteropatía con pérdida de proteínas, íleo |
| <i>No conocida</i> | hemorragia gastrointestinal mortal* |
| Trastornos hepatobiliares | |
| <i>Poco frecuentes</i> | hepatitis, colecistitis, colestasis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| <i>Muy frecuentes</i> | erupción cutánea ^d |
| <i>Frecuentes</i> | alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de piel, urticaria, hiperhidrosis |
| <i>Poco frecuentes</i> | dermatosis neutrofílica febril aguda, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación, paniculitis, úlceras en la piel, ampollas en la piel, alteraciones en las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |

| | |
|---|--|
| <i>Muy frecuentes</i> | dolor musculoesquelético |
| <i>Frecuentes</i> | artralgia, mialgia, , debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular |
| <i>Poco frecuentes</i> | inflamación muscular, rabdomiólisis, tendinitis |
| Trastornos renales y urinarios | |
| <i>Poco frecuentes</i> | insuficiencia renal, frecuencia urinaria, proteinuria |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | |
| <i>Poco frecuentes</i> | ginecomastia, menstruación irregular |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| <i>Muy frecuentes</i> | retención de líquidos*, fatiga, edema superficial* ^c , pirexia |
| <i>Frecuentes</i> | astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizado*, escalofríos |
| <i>Poco frecuentes</i> | malestar, intolerancia a la temperatura |
| Exploraciones complementarias | |
| <i>Frecuentes</i> | pérdida de peso, aumento de peso |
| <i>Poco frecuentes</i> | incremento de la creatin-fosfoquinasa en sangre |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | |
| <i>Frecuentes</i> | contusión |

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

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

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

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

^e Incluye tumefacción auricular, edema en ambos pies, tumefacción del labio inferior, edema conjuntival, edema ocular, tumefacción ocular, edema palpebral, edema facial, tumefacción genital, edema gestacional, edema labial, edema localizado, edema macular, edema genital, edema en el lugar de incisión, edema bucal, edema periférico, edema orbitario, edema peneano, edema periorbitario, edema con fovea, edema escrotal, tumefacción cutánea, tumefacción facial y edema lingual.

* Para detalles adicionales, ver la sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

El tratamiento con SPRYCEL se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica (ver sección 4.4).

Sangrado

Se han notificado hemorragias relacionadas con el tratamiento en pacientes que tomaban SPRYCEL, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC grado 3 ó 4 (ver sección 4.4). En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, 1 paciente (< 1%) que recibía SPRYCEL tuvo hemorragia grado 3 tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de hemorragia grado 3 fue del 1% (2 pacientes). En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se produjeron hemorragias graves del SNC en < 1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron con trombocitopenia grado 4 según los CTC. Se notificaron casos de hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo con imatinib. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos en

estos pacientes estuvieron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4. Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con SPRYCEL afecta de modo reversible a la activación de las plaquetas (ver sección 4.4).

Retención de líquidos

Reacciones adversas variadas como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como “retención de líquidos”. En un ensayo con pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico tras un seguimiento mínimo de 12 meses, se notificó derrame pleural grado 1 y 2 en 26 pacientes (10%) de los que recibieron SPRYCEL. La mediana de tiempo para que se produjese fue de 28 semanas (rango de 4-88 semanas). La mediana de duración del derrame pleural fue de 50 días (rango de 5-585 días). Esta reacción fue generalmente reversible y se manejó interrumpiendo el tratamiento con SPRYCEL y utilizando diuréticos u otras medidas de soporte (ver secciones 4.2 y 4.4). Entre los pacientes tratados con dasatinib con derrame pleural, un 73% tuvieron que interrumpir su dosis durante una mediana de 15 días (6-56 días). El treinta y uno por ciento tuvieron reducción de dosis. Adicionalmente, un 46% recibieron diuréticos concomitantes (duración mediana de 64 días) y un 27% recibieron esteroides concomitantes (duración mediana de 29 días). Un único paciente sufrió una toracocentesis terapéutica. Con un manejo médico adecuado, 23 pacientes (88% de los cuales con derrame pleural) fueron capaces de continuar el tratamiento con SPRYCEL y su eficacia no estuvo afectada (92% alcanzó una respuesta citogenética completa). Otras reacciones adversas con retención de líquidos notificadas en pacientes que están tomando SPRYCEL fueron edema superficial localizado (9%) y edema generalizado (2%). También se notificaron en < 2% de los pacientes insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, derrames pericárdicos, hipertensión pulmonar y edema pulmonar. La tasa acumulada de derrame pleural (todos los grados) relacionada con el medicamento a lo largo del tiempo fue del 10% a 12 meses, 14% a 24 meses, 19% a 36 meses y 24% a 48 meses. Las tasas acumuladas de edema superficial localizado y edema generalizado fueron del 13% y del 4% respectivamente. Las tasas acumuladas de insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca y edema pulmonar fueron 2% y 1% respectivamente y las tasas acumuladas de derrames pericárdicos e hipertensión pulmonar fueron < 3% tras un seguimiento mínimo de 48 meses.

El uso de SPRYCEL se asocia con casos de retención de líquidos grado 3 ó 4 en el 11% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib. Se notificaron casos de derrame pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y 2% de los pacientes, respectivamente. De los pacientes que notificaron derrame pleural grado 3 ó 4, un 87% notificaron mejoría hasta grado 0-2. La ascitis grado 3 ó 4 y el edema generalizado fueron notificados, en cada caso, en < 1%. En el 1% de los pacientes se notificó un edema pulmonar grado 3 ó 4. Los casos de retención de líquidos fueron tratados con medidas adecuadas de soporte que incluyeron la administración de diuréticos o pautas cortas de esteroides.

Hipertensión Pulmonar Arterial (HTPA)

Se han notificado casos de hipertensión pulmonar arterial precapilar (HTPA) confirmada por cateterismo derecho asociados al tratamiento con dasatinib en notificaciones postcomercialización. En estos casos, la HTPA se notificó después del inicio del tratamiento con dasatinib, incluyendo en pacientes en tratamientos de más de un año de duración. En estas notificaciones, los pacientes con HTPA estaban tomando con frecuencia medicamentos concomitantes o tenían otras co-morbilidades además de la patología maligna de base.

En algunos pacientes con HTPA se ha observado mejoría en los parámetros clínicos y hemodinámicos tras suspender el tratamiento con dasatinib.

Prolongación QT

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, un paciente (< 1%) de los pacientes tratados con SPRYCEL y un paciente (< 1%) de los pacientes tratados con imatinib tuvieron un QT_cF > 500 mseg tras un seguimiento mínimo de 12 meses. (ver sección 4.4). No se notificó un QT_cF > 500 mseg en ningún paciente adicional tras un seguimiento mínimo de 48 meses. En 5 estudios Fase II, en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se obtuvieron repetidamente ECGs en condiciones basales y a tiempos pre-especificados durante el tratamiento de 865 pacientes que recibieron 70 mg de SPRYCEL dos veces al día. Estos ECGs fueron

valorados de forma centralizada. El intervalo QT se corrigió por la frecuencia cardíaca mediante el método Fridericia. Para todos los valores post-administración recogidos durante el día 8, el cambio medio respecto a los valores basales del intervalo QTcF estuvo entre 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg. De los 2.182 pacientes que recibieron SPRYCEL en los ensayos clínicos, en 15 (1%) pacientes se notificó como reacción adversa la prolongación QTc informado como una reacción adversa. Veintiún pacientes (1%) presentaron un QTcF > 500 mseg (ver sección 4.4).

Reacciones adversas cardíacas

Los pacientes con factores de riesgo o con historial de enfermedad cardíaca deben ser monitorizados cuidadosamente para los signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca y deberán ser evaluados y tratados adecuadamente (ver sección 4.4).

En el ensayo Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib (mediana de la duración del tratamiento de 23 meses), la incidencia de derrame pleural y fallo cardíaco congestivo/insuficiencia cardíaca, fue menor en pacientes tratados con 100 mg de SPRYCEL una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg de SPRYCEL dos veces al día (Tabla 3a). También se notificó mielosupresión con menor frecuencia en los que recibieron dosis de 100 mg una vez al día (ver anomalías en Pruebas de laboratorio a continuación).

Tabla 3a: Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico fase III de optimización de dosis: Fase Crónica LMC (mínimo 24 meses de seguimiento)

| | 100 mg una vez al día n = 165 | | 140 mg una vez al día ^a n = 163 | | 50 mg dos veces al día ^a n = 167 | | 70 mg dos veces al día ^a n = 167 | |
|---|------------------------------------|-----------|---|-----------|--|-----------|--|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | 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 | 30 | 4 | 31 | 2 | 27 | 4 |
| Retención de líquidos | 34 | 4 | 40 | 7 | 37 | 5 | 40 | 10 |
| Edema superficial | 18 | 0 | 17 | 1 | 19 | 0 | 19 | 1 |
| Derrame pleural | 18 | 2 | 26 | 5 | 24 | 4 | 24 | 5 |
| Edema generalizado | 3 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca ^b | 0 | 0 | 4 | 1 | 1 | 1 | 5 | 3 |
| Derrame pericárdico | 2 | 1 | 6 | 2 | 5 | 2 | 2 | 1 |
| Edema pulmonar | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 1 |
| Hipertensión pulmonar | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Hemorragia | 11 | 1 | 14 | 1 | 10 | 4 | 16 | 2 |
| Sangrado gastrointestinal | 2 | 1 | 2 | 0 | 5 | 3 | 4 | 2 |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

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

Con un mínimo de seguimiento de 60 meses, los datos de seguridad a largo plazo acumulada están disponibles para las dosis de 100 mg una vez al día. Debido a la permisividad del cambio a 100 mg una vez al día, en los otros tres brazos del ensayo, los resultados de seguridad de estos grupos de tratamiento son similares a la dosis de 100 mg una vez al día. Entre pacientes tratados con una dosis inicial de 100 mg una vez al día, las tasas acumuladas de muchas reacciones adversas al medicamento (todos los grados) fueron idénticas a los 2 y 5 años incluyendo fallo cardíaco congestivo/insuficiencia

cardiaca, edema pericárdico, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia gastrointestinal (ver Tabla 3a para datos de reacciones adversas) o muy similar para diarrea (27% frente a un 28%), y edema generalizado (3% frente a 4%). Las reacciones adversas al medicamento (todos los grados) que continuaron produciéndose en pacientes tratados con el esquema de dosis de 100 mg una vez al día a los 2 y a los 5 años incluyeron: retención de líquidos (34% frente a 42%), derrame pleural (18% frente a 24%) y edema superficial (18% frente a 21%). El derrame pleural grado 3 ó 4 entre pacientes tratados con 100 mg una vez al día durante 2 y 5 años fue del 2% frente al 4%, respectivamente.

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

Tabla 3b: Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico fase III de optimización de dosis: Fase Avanzada de LMC y LLA Ph+

| | 140 mg una vez al día n = 304 | | 70 mg dos veces al día ^a n = 305 | |
|---|------------------------------------|-----------|--|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 |
| Reacción adversa | Porcentaje (%) de pacientes | | | |
| Diarrea | 28 | 3 | 29 | 4 |
| Retención de líquidos | 33 | 7 | 43 | 11 |
| Edema superficial | 15 | < 1 | 19 | 1 |
| Derrame pleural | 20 | 6 | 34 | 7 |
| Edema generalizado | 2 | 0 | 3 | 1 |
| Insuficiencia cardíaca | 1 | 0 | 2 | 1 |
| congestiva/ insuficiencia cardíaca ^b | | | | |
| Derrame pericárdico | 2 | 1 | 6 | 2 |
| Edema pulmonar | 1 | 1 | 3 | 1 |
| Ascitis | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Hipertensión pulmonar | 0 | 0 | 1 | < 1 |
| Hemorragia | 23 | 8 | 27 | 7 |
| Sangrado gastrointestinal | 8 | 6 | 12 | 6 |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para LMC en fase avanzada y LLA Ph+ (ver sección 4.2).

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

Anomalías en las Pruebas de laboratorio

Hematología

En el ensayo Fase III en pacientes con LCM en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificaron las siguientes anomalías en las pruebas de laboratorio grado 3 ó 4 tras un seguimiento mínimo de 12 meses en pacientes que estaban tomando SPRYCEL: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%), y anemia (10%). Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las tasas acumuladas de neutropenia, trombocitopenia y anemia fueron del 25%, 20% y 12%, respectivamente.

En pacientes tratados con SPRYCEL con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico que experimentaron mielosupresión grado 3 ó 4, generalmente se produjo recuperación después de una breve suspensión de la dosis y/o reducción, y la suspensión permanente del tratamiento se produjo en el 1,6% de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de suspensión permanente del tratamiento debido a mielosupresión grado 3 ó 4 fue del 2,3%.

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

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

| | Fase crónica (n = 1.150) | Fase acelerada (n = 502) | Crisis blástica mieloide (n = 280) | Crisis blástica linfoide y LLA Ph+ (n = 250) |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|---|
| Porcentaje (%) de pacientes | | | | |
| Parámetros hematológicos | | | | |
| Neutropenia | 48 | 69 | 80 | 79 |
| Trombocitopenia | 42 | 72 | 82 | 78 |
| Anemia | 19 | 55 | 75 | 46 |

CTC grados: neutropenia (Grado 3 $\geq 0,5 < 1,0 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 0,5 \times 10^9/l$) trombocitopenia (Grado 3 $\geq 25 < 50 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 25 \times 10^9/l$) anemia (hemoglobina grado 3 $\geq 65 < 80$ g/l, Grado 4 < 65 g/l).

Las citopenias grado 3 ó 4 acumuladas en pacientes tratados con 100 mg una vez al día fueron similares a los 2 y 5 años, incluyendo: neutropenia (35% vs 36%), trombocitopenia (23% vs 24%) y anemia (13% vs 13%).

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

Bioquímica

En un ensayo en LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó hipofosfatemia grado 3 ó 4 en un 4% de los pacientes tratados con SPRYCEL, y una elevación de las transaminasas grado 3 ó 4, elevación de creatinina y de bilirrubina se notificaron en $< 1\%$ de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, la tasa acumulada de hipofosfatemia grado 3 ó 4 fue del 7%, elevaciones de grado 3 ó 4 de creatinina y bilirrubina fue del 1% y elevaciones de las transaminasas grado 3 ó 4 permanecieron $< 1\%$. No hubo suspensión en el tratamiento con SPRYCEL debido a estos parámetros bioquímicos de laboratorio.

2 años de seguimiento

Se comunicaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 en $< 1\%$ de los pacientes con LMC en fase crónica, (resistente o intolerante a imatinib), pero se notificaron elevaciones con frecuencias más elevadas del 1 al 7% de los pacientes con fases avanzadas de LMC y LLA Ph+. Habitualmente se controlaron mediante reducción de la dosis o suspensión del tratamiento. En el ensayo Fase III de optimización de la dosis, estudio en fase crónica de LMC, elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 fueron notificadas en $\leq 1\%$ de los pacientes con incidencia baja similar en los cuatro grupos tratados. En el ensayo Fase III de optimización de dosis en fase avanzada de LMC y LLA Ph+ elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 se notificaron en el 1% al 4% de los pacientes de los grupos tratados.

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

creatinina grado 3 ó 4 se notificaron en < 1% de los pacientes con LMC en fase crónica con un aumento de la frecuencia del 1 al 4% en los pacientes con LMC en fase avanzada.

Otras poblaciones especiales

Mientras el perfil de seguridad de SPRYCEL en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años de edad y mayores tienen mayor probabilidad de experimentar retención de fluidos y disnea, por lo que deben monitorizarse cuidadosamente (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

La experiencia referente a la sobredosis de SPRYCEL en los ensayos clínicos está limitada a casos aislados. La sobredosis más alta de 280 mg por día durante una semana se notificó en dos pacientes y ambos desarrollaron un descenso significativo en el recuento de plaquetas. Considerando que dasatinib se asocia con mielosupresión grado 3 ó 4 (ver sección 4.4), los pacientes que hayan tomado una dosis mayor de la recomendada deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de mielosupresión y ser tratados con la terapia de soporte adecuada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

In vitro, dasatinib es activo en líneas celulares representativas de variantes de leucemia sensibles y resistentes a imatinib. Los estudios preclínicos demuestran que dasatinib puede superar la resistencia a imatinib resultante de la sobreexpresión de BCR-ABL, mutaciones del dominio de BCR-ABL quinasa, activación de las vías de señalización alternativas que afectan a las quinasas de la familia de SRC (LYN, HCK) y la sobreexpresión del gen (*mdr*) de resistencia múltiple. Además, dasatinib inhibe las quinasas de la familia SRC a concentraciones subnanomolares.

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

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

Se han realizado cuatro ensayos clínicos Fase II con un único brazo de estudio, no controlados y abiertos para determinar la seguridad y la eficacia de dasatinib en pacientes con LMC en fase crónica, acelerada o blástica mieloide, que eran resistentes o intolerantes a imatinib. Un ensayo aleatorizado no comparativo se realizó con pacientes que se encontraban en la fase crónica y habían fracasado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de imatinib. La dosis inicial de dasatinib fue de 70 mg dos veces al día. Se permitieron modificaciones de la dosis para mejorar la actividad o para el manejo de la toxicidad (ver sección 4.2).

Dos ensayos aleatorizados, abiertos Fase III, se realizaron para evaluar la eficacia de dasatinib administrado una vez al día comparado con dasatinib administrado dos veces al día. Además se realizó un ensayo de Fase III, comparativo abierto, aleatorizado en pacientes adultos con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico. La eficacia de dasatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética.

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

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

LMC en Fase Crónica de nuevo diagnóstico

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

Un total de 519 pacientes fueron aleatorizados para un grupo de tratamiento: 259 al grupo de SPRYCEL y 260 al grupo de imatinib. Las características basales estuvieron bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a la edad (mediana de edad de 46 años para el grupo de SPRYCEL y de 49 años para el grupo de imatinib con un 10% y un 11% de pacientes de 65 años de edad o mayores, respectivamente), género (un 44% de mujeres y un 37%, respectivamente) y raza (caucasiana 51% y 55%; asiática 42% y 37%, respectivamente). En el estado basal, la distribución del Índice de Hasford fue similar en los grupos de tratamiento con SPRYCEL y en el de imatinib (riesgo bajo: 33% y 34%; riesgo intermedio 48% y 47%; riesgo alto 19% y 19%, respectivamente). Con un mínimo de 12 meses de seguimiento, un 85% de pacientes aleatorizados al grupo de SPRYCEL y un 81% de pacientes aleatorizados al grupo de imatinib estaban todavía recibiendo tratamiento de primera línea. La suspensión dentro de los 12 meses, debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 3% de los pacientes tratados con SPRYCEL y un 5% de los pacientes tratados con imatinib.

Con un mínimo de 48 meses de seguimiento, un 67% de pacientes aleatorizados del grupo de SPRYCEL y un 65% de pacientes aleatorizados del grupo de Imatinib todavía estaban recibiendo tratamiento de primera línea. La suspensión dentro de los 48 meses debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 7% de los pacientes tratados con SPRYCEL y un 7% de los pacientes tratados con imatinib.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 5. Una estadísticamente significativa mayor proporción de pacientes en el grupo de SPRYCEL alcanzó una RCyCc comparada con los pacientes del grupo de imatinib dentro de los primeros 12 meses de tratamiento. La eficacia de SPRYCEL se consideró demostrada a través de los diferentes subgrupos, incluyendo, edad, género, e Índice de Hasford basal.

Tabla 5: Resultados de eficacia en pacientes con nuevo diagnóstico de LMC en fase crónica.

| | SPRYCEL n = 259 | imatinib n = 260 | p-value |
|--|----------------------------|-----------------------------|----------------|
| Tasa de respuesta(95% CI) | | | |
| Respuesta citogenética | | | |
| dentro de 12 meses | | | |
| RcyCc ^a | 76,8% (71,2-81,8) | 66,2% (60,1-71,9) | p< 0,007* |
| RcyC ^b | 85,3% (80,4-89,4) | 73,5% (67,7-78,7) | — |
| dentro de 24 meses | | | |
| RcyCc ^a | 80,3% | 74,2% | — |
| RcyC ^b | 87,3 % | 82,3% | — |
| dentro de 48 meses | | | |
| RcyCc ^a | 82,6 % | 78,5% | — |
| RcyC ^b | 87,6% | 83,8% | — |
| Respuesta Molecular Mayor^c | | | |
| 12 meses | 52,1% (45,9-58,3) | 33,8% (28,1-39,9) | p< 0,00003* |
| 24 meses | 64,5% (58,3-70,3) | 50% (43,8-56,2) | — |
| 48 meses | 75,7% (70,0-80,8) | 62,7% (56,5-68,6) | — |
| Hazard Ratio | | | |
| dentro de 12 meses (99.99% CI) | | | |
| Tiempo hasta RcyCc | 1,55 (1,0-2,3) | | p< 0,0001* |
| Tiempo hasta RMM | 2,01 (1,2-3,4) | | p< 0,0001* |
| Durabilidad de laRcyCc | 0,7 (0,4-1,4) | | p< 0,035 |
| dentro de 24 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hastaRcyCc | 1,49 (1,22-1,82) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,69 (1,34-2,12) | | — |
| Durabilidad de RcyCc | 0,77 (0,55-1,10) | | — |
| dentro de 36 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hastaRcyCc | 1,48 (1,22-1,80) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,59 (1,28-1,99) | | — |
| Duración de RcyCc | 0,77 (0,53-1,11) | | — |
| dentro de 48 meses (95% CI) | | | |
| Tiempo hasta RcyCc | 1,45 (1,20-1,77) | | — |
| Tiempo hasta RMM | 1,55 (1,26-1,91) | | — |
| Duración de RcyCc | 0,81 (0,56-1,17) | | — |

a Respuesta citogenética completa confirmada (RcyCc) se define como respuesta obtenida en dos ocasiones consecutivas (como mínimo, separadas por 28 días).

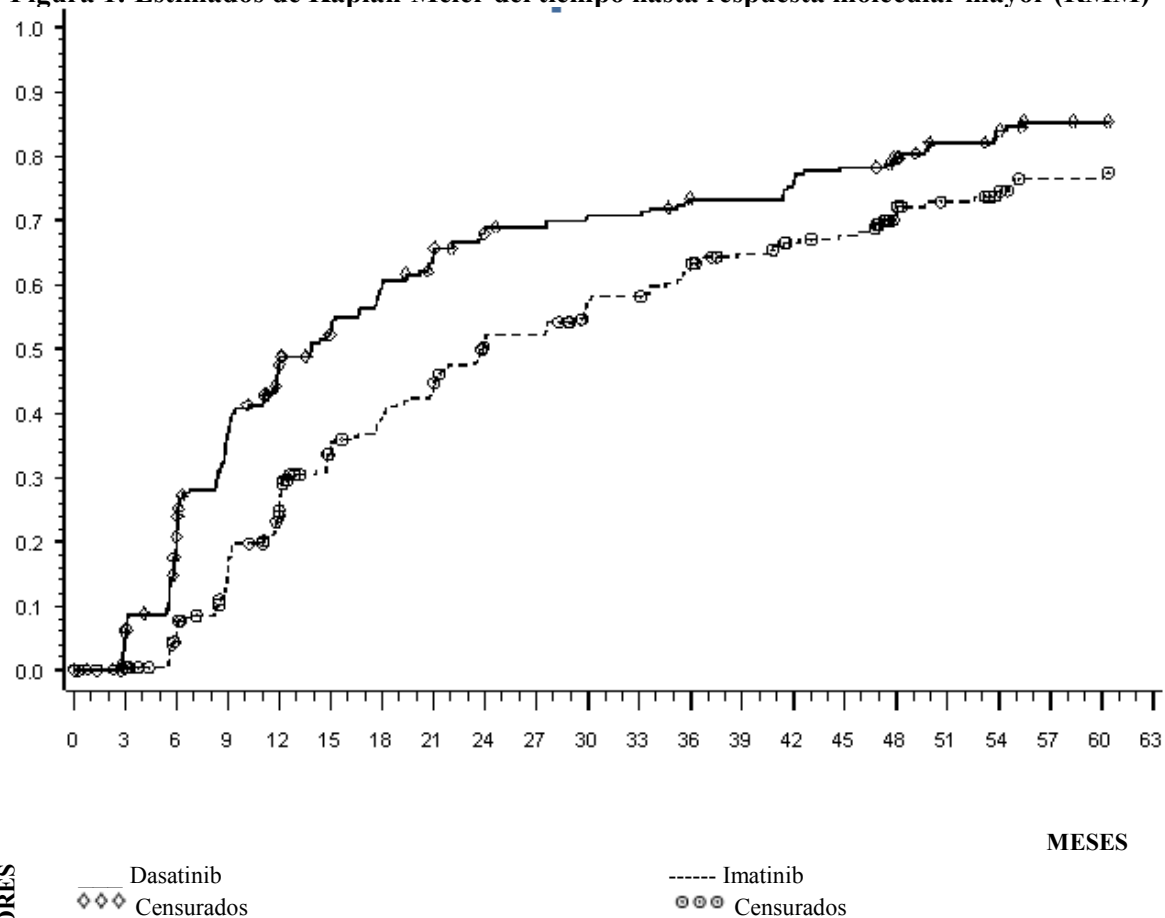
b Respuesta citogenética completa (RCyC) se basa en una única evaluación citogenética de la médula ósea.
 c Respuesta Molecular Mayor (en cualquier momento) se definió como tasas de BCR-ABL $\leq 0.1\%$ por RQ-PCR en muestras de sangre periférica estandarizadas en una escala internacional. Estas tasas son acumulativas representando el seguimiento mínimo para el espacio de tiempo especificado.

*Ajustado por Índice de Hasford y significación estadística indicada a un nivel nominal pre-definido de significación.

IC = intervalo de confianza

Después de 48 meses de seguimiento, la mediana de tiempo hasta RCyC fue de 3,1 meses en el grupo de SPRYCEL, y 5,8 meses en el grupo de imatinib en pacientes con una RCyC confirmada. La mediana de tiempo hasta RMM después de 48 meses de seguimiento fue de 9,2 meses en el grupo de SPRYCEL, y 15,0 meses en el grupo de imatinib en pacientes con RMM. Estos resultados son consistentes con los observados a 12 , 24 y 36 meses.

Figura 1: Estimados de Kaplan-Meier del tiempo hasta respuesta molecular mayor (RMM)



PROPORCIÓN DE RESPONDEDORES

| GRUPO (95% IC) | # RESPONDEDORES / # RANDOMIZADO | TASA DE RIESGO |
|--------------------------|---------------------------------|--------------------|
| DASATINIB | 196/259 | |
| IMATINIB | 163/260 | |
| DASATINIB SOBRE IMATINIB | | 1,55 (1,26 - 1,91) |

Las tasas de RCyC en los grupos de tratamiento con SPRYCEL e imatinib, respectivamente, en 3 meses de tratamiento (54% y 30%), 6 meses (70% y 56%), 9 meses (75% y 63%), 24 meses (80% y 74%) , 36 meses (83% y 77%) y 48 meses (83% y 79%) fueron consistentes con el objetivo primario. Las tasas de RMM en los grupos de tratamiento con SPRYCEL e imatinib, respectivamente en 3 meses de tratamiento (8% y 0,4%), 6 meses (27% y 8%), 9 meses (39% y 18%), 12 meses (46% y 28%), 24 meses (64% y 46%) , 36 meses (67% y 55%) y 48 meses (73% y 60%) también fueron consistentes con el objetivo primario.

La proporción de pacientes que alcanzaron un ratio BCR-ABL, $\leq 0,01\%$ (reducción de log 4) en cualquier momento fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (53% frente a 42%). La proporción de pacientes que alcanzaron un ratio BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (reducción de log 4,5) en cualquier momento fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (37% frente a 30%).

La tasa de RMM en cualquier momento en cada grupo de riesgo determinada por el índice de Hasford fue más alta en el grupo de SPRYCEL, comparado con el grupo de imatinib (riesgo bajo: 90% y 69%; riesgo intermedio: 70% y 63%; riesgo alto: 65% y 52%, respectivamente).

En un análisis exploratorio, más pacientes tratados con dasatinib (84%) alcanzaron respuesta molecular temprana (definida como nivel BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 meses) comparado con los pacientes tratados con imatinib (64%). Los pacientes que alcanzaron respuesta molecular temprana tuvieron un riesgo de transformación bajo, tasa de supervivencia libre de progresión (PFS) alta y tasa de supervivencia global (OS) alta como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Pacientes en el brazo de dasatinib con BCR-ABL $\leq 10\%$ y $> 10\%$ a 3 meses

| Dasatinib N = 235 | Pacientes con BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 meses | Pacientes con BCR-ABL $> 10\%$ a 3 meses |
|-------------------------------------|---|---|
| Número de pacientes (%) | 198 (84,3) | 37 (15,7) |
| Transformación a 48 months, n/N (%) | 6/198 (3,0) | 5/37 (13,5) |
| Tasa de PFS a 48 meses (95% CI) | 93,3% (89,6, 97,0) | 72,9% (55,1, 90,7) |
| Tasa de OS a 48 meses (95% CI) | 95,4% (92,5, 98,3) | 82,9% (70,4, 95, 4) |

La progresión se definió como un incremento de glóbulos blancos sanguíneos a pesar de un manejo terapéutico adecuado, pérdida de RHC, RCy parcial, o RCyC, progresión a fase acelerada, fase blástica, o muerte. La tasa estimada de PFS a 48 meses fue del 90% (IC: 86% - 94%) y para ambos grupos de tratamiento con dasatinib e imatinib. A los 48 meses la transformación a la fase acelerada o blástica ocurrió en menos pacientes tratados con dasatinib (n= 8; 3%) comparados con los pacientes tratados con imatinib (n= 14; 5%). Las tasas de supervivencia estimadas a 48 meses para los sujetos tratados con dasatinib e imatinib fueron 93% (IC: 90% - 96%) y 92% (IC: 89 - 95%), respectivamente.

En los pacientes que en los que se notificó progresión de la enfermedad o suspensión del tratamiento con dasatinib o imatinib, se realizó secuenciación de BCR-ABL en las muestras sanguíneas de los pacientes donde estas estaban disponibles. Se observaron tasas de mutación similares en ambos brazos de tratamiento. Las mutaciones detectadas en los pacientes tratados con dasatinib fueron T315I, F317I/L y V299L. Una mutación de espectro diferente se detectó en el brazo de tratamiento con imatinib. Dasatinib no parece ser activo frente a la mutación T315I, en base a los datos in vitro.

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

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

1- Se realizó un ensayo multicéntrico abierto, aleatorizado, no-comparativo en pacientes que habían fallado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de imatinib. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir tratamiento con dasatinib (70 mg dos veces al día) o imatinib (400 mg dos veces al día). Se permitieron cambios al grupo de tratamiento alternativo si los pacientes mostraban pruebas de progresión de la enfermedad o intolerancia que no pudiese controlarse mediante modificación de la dosis. La variable primaria fue RCyM a 12 semanas. Se dispone de resultados de 150 pacientes: 101 asignados aleatoriamente a tratamiento con dasatinib y 49 a imatinib (todos resistentes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la randomización fue de 64 meses en el grupo de dasatinib y 52 meses en el grupo de imatinib. Todos los pacientes habían sido pretratados con diversas líneas terapéuticas. El 93% de la población global de pacientes había alcanzado una respuesta hematológica completa (RHC) previa con imatinib. El 28% y el 29% de los pacientes aleatorizados a dasatinib e imatinib, respectivamente, se había alcanzado una RCyM previa con imatinib.

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

A los 3 meses, se obtuvo una RCyM con mayor frecuencia en el grupo tratado con dasatinib (36%) que en el grupo tratado con imatinib (29%). Es destacable que en el 22% de los pacientes se comunicó respuesta citogenética completa (RCyC) en el grupo tratado con dasatinib, mientras que sólo se alcanzó RCyC en el 8% del grupo tratado con imatinib. Con un tratamiento más largo y seguimiento (mediana de 24 meses) RCyM se alcanzó en un 53% de los pacientes tratados con dasatinib (RCyC en un 44%) y en un 33% de pacientes tratados con imatinib (RCyC en un 18%) antes de cambiar de grupo de tratamiento. Entre los pacientes que habían recibido 400 mg antes de entrar en el ensayo, RCyM se alcanzó en un 61% de pacientes en el grupo de dasatinib y un 50% en el grupo de imatinib.

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

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

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

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

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

Un total de 387 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (288 resistentes y 99 intolerantes). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 61 meses. La mayoría de los pacientes (53%) habían recibido tratamiento previo con imatinib durante más de 3 años. La mayoría de los pacientes resistentes (72%) habían recibido > 600 mg de imatinib. Además del imatinib, el 35% de los pacientes habían recibido previamente quimioterapia citostática, 65% habían recibido tratamiento con interferón y 10% un trasplante de células madre. Un 38% de los pacientes tenían mutaciones basales conocidas relacionadas con la resistencia a imatinib. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 24 meses con un 51% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia. RCyM se alcanzó en un 55% de los pacientes resistentes a imatinib y en un 82% de los pacientes intolerantes a imatinib. Con un mínimo de 24 meses de seguimiento, 21 de 240 pacientes que alcanzaron una RCyM tuvieron progresión y la mediana de duración de la RCyM no fue alcanzada.

Basado en los estimados de Kaplan-Meier, un 95% (IC del 95%: [92%-98%]) de los pacientes mantuvieron RCyM durante 1 año y el 88% (IC del 95%: [83%-93%]) mantuvieron RCyM durante 2 años. La proporción de pacientes que mantuvieron RCyC durante 1 año fue del 97% (IC del 95%: [94%-99%]) y durante 2 años fue del 90% (IC del 95%: [86%-95%]). El 42% de los pacientes resistentes a imatinib con RCyM no anterior a imatinib (n = 188) alcanzó una RCyM con dasatinib. Hubo 45 mutaciones BCR-ABL diferentes en un 38% de los pacientes incluidos en este ensayo. La respuesta hematológica completa o RCyM se alcanzó en pacientes que portan una gran variedad de mutaciones BCR-ABL asociadas con la resistencia a imatinib excepto T315I. Las tasas de RCyM a los

dos años fueron similares a aquellos pacientes que tenían una mutación basal BCR-ABL, mutación P-loop, o que no tenían mutación (63%, 61% y 62% respectivamente).

Entre los pacientes resistentes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 88% (IC del 95%: [84%-92%]) a 1 año y un 75% (IC del 95% [69%-81%]) a los 2 años. Entre los pacientes intolerantes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 98% (IC del 95% [95%-100%]) a 1 año y del 94% (IC del 95% [88%-99%]) a los 2 años.

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

LMC en Fase Acelerada

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 174 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (161 resistentes y 13 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 82 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 14 meses con un 31% de los pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 41 pacientes con una RCyC) fue del 46% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Mieloide

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 109 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (99 resistentes y 10 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 48 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 3,5 meses con un 12% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 19 pacientes con una RCyC) fue del 68% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Linfoide y LLA Ph+

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes con LMC en crisis blástica linfoide o LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib. Un total de 48 pacientes con LMC blástica linfoide recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (42 resistentes y 6 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 28 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 3 meses con un 2% de pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 22 pacientes tratados con una RCyC) fue del 50% a los 24 meses. Además, 46 pacientes con LLA Ph+ recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (44 resistentes y 2 intolerantes a imatinib). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 18 meses. La mediana de la duración del tratamiento con dasatinib fue de 3 meses con un 7% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 25 pacientes tratados con una RCyC) fue del 52% a los 24 meses. En la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia. Además se puede destacar que las respuestas hematológicas mayores (RHM) fueron alcanzadas rápidamente (la mayoría dentro de los 35 días desde la primera administración de dasatinib en los pacientes con LMC en crisis blástica linfoide y dentro de los 55 días en los pacientes con LLA Ph+).

Tabla 7: Eficacia de SPRYCEL en ensayos clínicos fase II de brazo único^a

| | Crónica (n = 387) | Acelerada (n = 174) | Blástica Mieloide (n = 109) | Blástica Linfoide (n = 48) | Ph+ ALL (n = 46) |
|---|------------------------------|--------------------------------|--|---|-----------------------------|
| Tasa de respuesta hematológica^b (%) | | | | | |
| RHM _a (95% CI) | n/a | 64% (57-72) | 33% (24-43) | 35% (22-51) | 41% (27-57) |
| RHC (95% CI) | 91% (88-94) | 50% (42-58) | 26% (18-35) | 29% (17-44) | 35% (21-50) |
| NEL (95% CI) | n/a | 14% (10-21) | 7% (3-14) | 6% (1-17) | 7% (1-18) |
| Duración de MaHR (%; estimados Kaplan-Meier) | | | | | |
| 1 año | n/a | 79% (71-87) | 71% (55-87) | 29% (3-56) | 32% (8-56) |
| 2 años | n/a | 60% (50-70) | 41% (21-60) | 10% (0-28) | 24% (2-47) |
| Respuesta citogenética^c (%) | | | | | |
| RCyM (IC 95%) | 62% (57-67) | 40% (33-48) | 34% (25-44) | 52% (37-67) | 57% (41-71) |
| RCyC (IC 95%) | 54% (48-59) | 33% (26-41) | 27% (19-36) | 46% (31-61) | 54% (39-69) |
| Supervivencia (%; estimados Kaplan-Meier) | | | | | |
| Libre de Progression | | | | | |
| 1 año | 91% (88-94) | 64% (57-72) | 35% (25-45) | 14% (3-25) | 21% (9-34) |
| 2 años | 80% (75-84) | 46% (38-54) | 20% (11-29) | 5% (0-13) | 12% (2-23) |
| Global | | | | | |
| 1 año | 97% (95-99) | 83% (77-89) | 48% (38-59) | 30% (14-47) | 35% (20-51) |
| 2 años | 94% (91-97) | 72% (64-79) | 38% (27-50) | 26% (10-42) | 31% (16-47) |

Los datos descritos en esta tabla son de ensayos en los que se ha utilizado una dosis inicial de 70 mg dos veces al día. Ver sección 4.2 para la dosis inicial recomendada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dos ensayos abiertos, aleatorizados, se han llevado a cabo para evaluar la eficacia de dasatinib administrado una vez al día comparado con dasatinib administrado dos veces al día. Los resultados descritos abajo se basan en un mínimo de 24 meses y 60 meses de seguimiento después del comienzo del tratamiento con dasatinib.

1.- En el ensayo de LMC en fase crónica, la variable principal de eficacia fue la RCyM de los pacientes resistentes a imatinib. La variable de eficacia secundaria fue la tasa de RCyM alcanzada según la dosis diaria total en los pacientes resistentes a imatinib. Otras variables secundarias de eficacia incluyeron la duración de la RCyM, la SLP (supervivencia libre de progresión) y la supervivencia global. Un total de 670 pacientes, de los que 497 eran resistentes a imatinib, fueron aleatorizados a dasatinib 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y

70 mg dos veces al día. La mediana de duración del tratamiento fue de 29 meses (rango 1-66 meses). En pacientes con LMC en fase crónica resistente o intolerante, la mediana de duración del tratamiento para pacientes todavía en tratamiento (N =205) fue de 59 meses (rango 28-66 meses).

La eficacia fue patente en todas las ramas del tratamiento con dasatinib siendo la eficacia comparable (no-inferior) con la toma una vez al día frente a la toma dos veces al día en términos de la variable principal de eficacia (diferencia en tasa de RCyM de 1,9%; IC 95% [-6,8%-10,6%]). En cuanto a la variable secundaria de eficacia de este ensayo se demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) entre la dosis de 100 mg/día y la de 140 mg/día (diferencia en RCyM -0,2%; IC del 95% [-8,9%-8,5%]). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 8 y 9.

Tabla 8: Eficacia de SPRYCEL en el ensayo de optimización de dosis fase III en LMC en Fase Crónica (resultados a 2 años)

| | 100 mg una vez al día n = 167 | 50 mg dos veces al día ^a n = 168 | 140 mg una vez al día ^a n = 167 | 70 mg dos veces al día ^a n = 168 |
|---|----------------------------------|--|---|--|
| Todos los pacientes | | | | |
| Pacientes resistentes a imatinib | n = 124 | n = 124 | n = 123 | n = 126 |
| Tasas de respuesta hematológica^b (%) (95% IC) | | | | |
| RHC | 92% (86-95) | 92% (87-96) | 87% (81-92) | 88% (82-93) |
| Respuesta citogenética^c (%) (95% IC) | | | | |
| RCyM | | | | |
| Todos los pacientes | 63% (56-71) | 61% (54-69) | 63% (55-70) | 61% (54-69) |
| Pacientes resistentes imatinib | 59% (50-68) | 56% (47-65) | 58% (49-67) | 57% (48-66) |
| RCyC | | | | |
| Todos los pacientes | 50% (42-58) | 50% (42-58) | 50% (42-58) | 54% (46-61) |
| Pacientes resistentes Imatinib | 44% (35-53) | 42% (33-52) | 42% (33-52) | 48% (39-57) |
| Respuesta Molecular Mayor^d (%) (95% IC) | | | | |
| Todos los pacientes | 69% (58-79) | 70% (59-80) | 72% (60-82) | 66% (54-76) |
| Pacientes resistentes imatinib | 72% (58-83) | 69% (54-81) | 63% (48-76) | 64% (50-76) |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

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

RHC (LMC crónica): WBC ≤ LSN institucional, plaquetas < 450.000/mm³, no blastos o promielocitos en sangre periférica, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no infiltración extramedular.

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

^d Criterios de Respuesta Molecular Mayor: definida como BCR-ABL/control transcripciones ≤ 0.1% por RQ-PCR en muestras de sangre periférica. La Respuesta Molecular se evaluó en un subgrupo de pacientes evaluados que tuvieron una RCyC.

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

Tabla 9: Eficacia de SPRYCEL en el ensayo de Fase III de optimización de dosis en LMC Fase Crónica (resultados a 5 años)

| | 100 mg una vez al día n = 167 | 50 mg dos veces al día ^a n = 168 | 140 mg una vez al día ^a n = 167 | 70 mg dos veces al día ^a n = 168 |
|---|----------------------------------|--|---|--|
| Todos los pacientes | | | | |
| Pacientes resistentes a imatinib | n = 124 | n = 124 | n = 123 | n = 126 |
| Supervivencia (% [95% IC]; estimados Kaplan-Meier) | | | | |
| Libre de progresión ^b | | | | |
| 1 Año | | | | |
| Todos los pacientes | 90% (86-95) | 86% (81-92) | 88% (82-93) | 87% (82-93) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 88% (82-94) | 84% (77-91) | 86% (80-93) | 85% (78-91) |
| 2 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 80% (73-87) | 76% (68-83) | 75% (67-82) | 76% (68-83) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 77% (68-85) | 73% (64-82) | 68% (59-78) | 72% (63-81) |
| 5 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 51% (41-60) | 56% (47-65) | 42% (32-52) | 52% (44-61) |

| | | | | |
|----------------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| Pacientes resistentes a imatinib | 49% (39-59) | 55% (44-65) | 33% (21-44) | 51% (41-61) |
| Supervivencia Global | | | | |
| 1 Año | | | | |
| Todos los pacientes | 96% (93-99) | 96% (93-99) | 96% (93-99) | 94% (90-98) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 94% (90-98) | 95% (91-99) | 97% (93-100) | 92% (87-97) |
| 2 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 91% (86-96) | 90% (86-95) | 94% (90-97) | 88% (82-93) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 89% (84-95) | 89% (83-94) | 94% (89-98) | 84% (78-91) |
| 5 Años | | | | |
| Todos los pacientes | 78% (72-85) | 75% (68-82) | 79% (72-86) | 73% (66-80) |
| Pacientes resistentes a imatinib | 77% (69-85) | 73% (64-81) | 76% (66-85) | 70% (62-78) |

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

^b Progresión se definió como un incremento en el recuento de WBC, pérdida de CHR o MCyR, $\geq 30\%$ incremento en metafases Ph+, AP/BP confirmada enfermedad o muerte. PFS se analizó en base al principio de intención de tratamiento y los pacientes fueron seguidos con respecto a eventos incluyendo tratamiento posterior.

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

En pacientes resistentes a imatinib que recibieron 100 mg una vez al día, la Respuesta Molecular Mayor (RMM) en todos los pacientes evaluados para RMM se alcanzó en un 35% a los 2 años y en un 42% en los 5 primeros años.

La eficacia también se evaluó en pacientes que eran intolerantes a imatinib. En esta población de pacientes que recibieron 100 mg una vez al día, la RCyM se alcanzó en un 77%, y la RCyC en un 67%. En la población intolerante que recibió 100 mg una vez al día, la RMM en todos los pacientes evaluados para RMM se alcanzó en un 43% en los 2 primeros años y en un 53% en los 5 primeros años. Basados en los estimados de Kaplan-Meier, todos los pacientes intolerantes a imatinib (100%) mantuvieron una RCyM durante 1 año y un 92% (IC del 95% [80%-100%]) mantuvieron una RCyM durante 18 meses. La tasa estimada de SLP en esta población fue del 97% (IC del 95% [92%-100%]) a 1 año y un 87% (IC del 95% [76%-99%]) a 2 años y un 56% (IC del 95%: [37%-76%]) a 5 años. La proporción estimada de supervivencia global fue del 100% a 1 año y del 95% (IC del 95% [88%-100%]) a 2 años y de un 82% (IC del 95%: [70%-94%]) a 5 años.

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

La pauta posológica con “una vez al día” demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) a la obtenida con “dos veces al día” respecto a la variable principal (diferencia en RHM 0,8%; IC 95% [-7,1% - 8,7%]). Las tasas de respuesta se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10: Eficacia de SPRYCEL en ensayos fase III de optimización de dosis: Fase Avanzada de LMC y LLA Ph+

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

^a No es una dosis inicial recomendada de SPRYCEL para LMC en fase avanzada y LLA Ph+ (ver sección 4.2).

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

RHC: WBC ≤ LSN institucional, ANC ≥ 1.000/mm³, plaquetas ≥ 100.000/mm³, sin blastos o promielocitos en sangre periférica,

blastos de médula ósea ≤ 5%, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no infiltración extramedular. NEL: mismo criterio como para RHC pero ANC ≥ 500/mm³, y < 1.000/mm³, o plaquetas ≥ 20.000/mm³ y ≤ 100.000/mm³.

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

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

La mediana de la duración de la RHMa en pacientes con fase acelerada de LMC no se alcanzó para ningún grupo; la mediana de la SLP fue de 25 y 26 meses para el grupo de 140 mg una vez al día y para el de 70 mg dos veces al día respectivamente; y la mediana de la supervivencia global no se alcanzó para el grupo de 140 mg una vez al día y fue de 31 meses para el grupo de 70 mg dos veces al día.

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

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

Población pediátrica

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con SPRYCEL en uno o más grupos de la población pediátrica en leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación) y leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Los datos de sujetos sanos que recibieron una dosis única, de 100 mg de dasatinib 30 minutos después de una comida rica en grasas indicaron un aumento del 14% en el ABC medio de dasatinib. Una dieta pobre en grasas 30 minutos antes de la administración de dasatinib produjo un aumento del 21% en la media de AUC para dasatinib. Los efectos debidos a los alimentos no representan cambios clínicamente relevantes en la exposición al fármaco.

Distribución

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

Biotransformación

Dasatinib se ampliamente metabolizado en los seres humanos por múltiples enzimas implicadas en la transformación de los metabolitos. En sujetos sanos que recibieron 100 mg de dasatinib marcado con [14 C], la fracción de dasatinib inalterada representó el 29% de la radiactividad circulante en el plasma. La concentración plasmática y la actividad medida *in vitro* indican que es poco probable que los metabolitos de dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacología observada del producto. El CYP3A4 es una enzima importante responsable del metabolismo de dasatinib.

Eliminación

La eliminación se produce predominantemente por las heces, principalmente como metabolitos. Después de una dosis oral única de dasatinib marcado con [14 C], aproximadamente el 89% de la dosis se eliminó en 10 días recuperándose un 4% y 85% de la radioactividad en orina y heces, respectivamente. La fracción inalterada de dasatinib representó el 0,1% y el 19% de la dosis en orina y heces, respectivamente, mientras que el resto de la dosis se eliminó como metabolitos.

Insuficiencia hepática y renal

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dosis única de dasatinib se evaluó en 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada que recibieron una dosis de 50 mg y en 5 pacientes con insuficiencia hepática grave que recibieron una dosis de 20 mg y se compararon con voluntarios sanos que recibieron una dosis de 70 mg de dasatinib. La media de la C_{max} y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 47% y un 8% respectivamente en aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada comparados con aquellos que tienen una función hepática normal. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave, la media de la C_{max} y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 43% y un 28% respectivamente comparados con aquellos que tienen una función hepática normal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

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

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

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

En un estudio de carcinogenicidad a dos años, las ratas recibieron dasatinib a dosis orales de 0,3, 1 y 3 mg/kg/día. La dosis más alta dió como resultado un nivel plasmático (AUC) generalmente equivalente a la exposición humana correspondiente al rango de dosis iniciales recomendadas desde 100 mg a 140 mg diarios. Se advirtió un incremento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas celulares escamosos y papilomas en útero y cervix en hembras a dosis altas y de adenomas de próstata en machos a dosis bajas. No se conoce la relevancia de los hallazgos de estudios de carcinogenicidad de ratas en los humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica

Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisteres Alu/Alu (blíster unidosis).

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno a prueba de niños.

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos con película, en blísteres precortados unidosis .

Envase conteniendo un frasco con 30 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los comprimidos recubiertos con película constan de un núcleo del comprimido, rodeado de una cubierta pelicular para prevenir la exposición de los profesionales sanitarios al principio activo. Sin embargo, si los comprimidos recubiertos con película se aplastan o se rompen accidentalmente, los profesionales sanitarios deben llevar guantes desechables de quimioterapia para minimizar el riesgo de la exposición dérmica durante la correcta eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/363/015
EU/1/06/363/014

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/noviembre/2006

Fecha de la última renovación: 20/noviembre/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE (S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Informes periódicos de seguridad (IPS)

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se opueden presentar conjuntamente.

Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| Descripción | Fecha límite |
|---|--------------|
| Enviar actualizaciones anuales de resultados de los objetivos definidos del estudio CA180056, un estudio fase III multicéntrico, abierto, randomizado, para evaluar la eficacia y seguridad de dasatinib frente a imatinib en pacientes adultos con LMC-FC Ph+ de nuevo diagnóstico | 05/09/2014 |

| | |
|--|--|
| El CSR final con la cuarta actualización anual (datos de 60 meses incluidos) | |
|--|--|

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

**ETIQUETA Y EMBALAJE EXTERIOR DEL FRASCO
EMBALAJE EXTERIOR DEL BLISTER**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 20 mg comprimidos recubiertos con película
Dasatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de dasatinib (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: contiene lactosa monohidrato
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 comprimidos recubiertos con película
60 x 1 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

Cartonaje:
CAD

Etiqueta del frasco:
EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/363/004 - 56 comprimidos recubiertos con película (blísteres)
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 comprimidos recubiertos con película (blísters monodosis)
EU/1/06/363/001 - 60 comprimidos recubiertos con película (frasco)

13. NÚMERO DE LOTE

Cartonaje:
Lote

Etiqueta del frasco:
Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Embalaje exterior:
sprycel 20 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

TEXTO DEL BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 20 mg comprimidos
Dasatinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

Envase calendario

Lunes

Martes

Miércoles

Jueves

Viernes

Sábado

Domingo

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

**ETIQUETA Y EMBALAJE EXTERIOR DEL FRASCO
EMBALAJE EXTERIOR DEL BLISTER**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 50 mg comprimidos recubiertos con película
Dasatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de dasatinib (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: contiene lactosa monohidrato
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 comprimidos recubiertos con película
60 x 1 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

Cartonaje:
CAD

Etiqueta del frasco:
EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/363/005 - 56 comprimidos recubiertos con película (blísteres)
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 comprimidos recubiertos con película (blisters monodosis)
EU/1/06/363/002 - 60 comprimidos recubiertos con película (frasco)

13. NÚMERO DE LOTE

Cartonaje:

Lote

Etiqueta del frasco:

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Embalaje exterior:

sprycel 50 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

TEXTO DEL BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 50 mg comprimidos
Dasatinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

Envase calendario

Lunes

Martes

Miércoles

Jueves

Viernes

Sábado

Domingo

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

**ETIQUETA Y EMBALAJE EXTERIOR DEL FRASCO
EMBALAJE EXTERIOR DEL BLISTER**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 70 mg comprimidos recubiertos con película
Dasatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 70 mg de dasatinib (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: contiene lactosa monohidrato
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 comprimidos recubiertos con película
60 x 1 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

Cartonaje:
CAD

Etiqueta del frasco:
EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/363/006 - 56 comprimidos recubiertos con película (blísteres)
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 comprimidos recubiertos con película (blísters monodosis)
EU/1/06/363/003 - 60 comprimidos recubiertos con película (frasco)

13. NÚMERO DE LOTE

Cartonaje:

Lote

Etiqueta del frasco:

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Embalaje exterior:

sprycel 70 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

TEXTO DEL BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 70 mg comprimidos
Dasatinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

Envase calendario

Lunes

Martes

Miércoles

Jueves

Viernes

Sábado

Domingo

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

**ETIQUETA Y EMBALAJE EXTERIOR DEL FRASCO
EMBALAJE EXTERIOR DEL BLISTER**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 80 mg comprimidos recubiertos con película
Dasatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de dasatinib (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: contiene lactosa monohidrato
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 x 1 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

Cartonaje:
CAD

Etiqueta del frasco:
EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 comprimidos recubiertos con película (blisters monodosis)
EU/1/06/363/012 - 30 comprimidos recubiertos con película (frasco)

13. NÚMERO DE LOTE

Cartonaje:
Lote

Etiqueta del frasco:
Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Embalaje exterior:
sprycel 80 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

TEXTO DEL BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 80 mg comprimidos
Dasatinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

**ETIQUETA Y EMBALAJE EXTERIOR DEL FRASCO
EMBALAJE EXTERIOR DEL BLISTER**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 100 mg comprimidos recubiertos con película
Dasatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de dasatinib (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: contiene lactosa monohidrato
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 x 1 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

Cartonaje:
CAD

Etiqueta del frasco:
EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 comprimidos recubiertos con película (blisters monodosis)
EU/1/06/363/010 - 30 comprimidos recubiertos con película (frasco)

13. NÚMERO DE LOTE

Cartonaje:

Lote

Etiqueta del frasco:

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Embalaje exterior:

sprycel 100 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

TEXTO DEL BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 100 mg comprimidos
Dasatinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

**ETIQUETA Y EMBALAJE EXTERIOR DEL FRASCO
EMBALAJE EXTERIOR DEL BLISTER**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 140 mg comprimidos recubiertos con película
Dasatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 140 mg de dasatinib (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: contiene lactosa monohidrato
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 x 1 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

Cartonaje:
CAD

Etiqueta del frasco:
EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 comprimidos recubiertos con película (blisters monodosis)
EU/1/06/363/014 - 30 comprimidos recubiertos con película (frasco)

13. NÚMERO DE LOTE

Cartonaje:

Lote

Etiqueta del frasco:

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Embalaje exterior:

sprycel 140 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

TEXTO DEL BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPRYCEL 140 mg comprimidos
Dasatinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

SPRYCEL 20 mg comprimidos recubiertos con película
SPRYCEL 50 mg comprimidos recubiertos con película
SPRYCEL 70 mg comprimidos recubiertos con película
SPRYCEL 80 mg comprimidos recubiertos con película
SPRYCEL 100 mg comprimidos recubiertos con película
SPRYCEL 140 mg comprimidos recubiertos con película

Dasatinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es SPRYCEL y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar SPRYCEL
3. Cómo tomar SPRYCEL
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de SPRYCEL
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es SPRYCEL y para qué se utiliza

SPRYCEL es un tratamiento para adultos con leucemia mieloide crónica (LMC). La leucemia es un tipo de cáncer de los glóbulos blancos. Estos glóbulos blancos habitualmente ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones. En pacientes con LMC, un tipo de glóbulos blancos denominados granulocitos comienzan a multiplicarse de forma descontrolada. SPRYCEL inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

SPRYCEL es también un tratamiento para adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y LMC blástica linfóide que no obtienen beneficios de tratamientos previos. En pacientes con LLA, un tipo de glóbulos blancos denominados linfocitos se multiplican demasiado rápido y viven demasiado tiempo. SPRYCEL inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

Si tiene alguna duda sobre cómo actúa SPRYCEL o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar SPRYCEL

SPRYCEL sólo se lo recetará un médico con experiencia en el tratamiento de la leucemia.

No tome SPRYCEL

- **si es alérgico** a dasatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar SPRYCEL

- si está tomando **medicamentos para hacer la sangre más fluida** o prevenir los trombos (ver Uso de SPRYCEL con otros medicamentos)
- si tiene o ha tenido **algún problema de hígado o corazón**
- si empieza a **tener dificultades para respirar, dolor en el pecho o tos** mientras toma SPRYCEL: esto puede ser un signo de retención de líquido en los pulmones o en el pecho (que puede ser más frecuente en pacientes con 65 años o más) o debido a cambios en los vasos sanguíneos que suministran sangre a los pulmones.

Su médico vigilará periódicamente su estado para comprobar si SPRYCEL tiene el efecto deseado. También se le harán análisis de sangre periódicamente mientras esté recibiendo SPRYCEL.

Niños y adolescentes

No se recomienda la administración de SPRYCEL para pacientes menores de 18 años. La experiencia con el uso de SPRYCEL en este grupo de edad es limitada.

Pacientes de edad avanzada

Las personas mayores de 65 años pueden tomar las mismas dosis de SPRYCEL que otros adultos.

Toma de SPRYCEL con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

SPRYCEL se transforma principalmente por el hígado. Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de SPRYCEL cuando se toman juntos.

Los siguientes medicamentos no deben usarse durante el tratamiento con SPRYCEL:

- *ketoconazol, itraconazol* – **medicamentos para los hongos**
- *eritromicina, claritromicina, telitromicina* – **antibióticos**
- *ritonavir* – un **medicamento antiviral**
- *dexametasona* – un **corticoide**
- *fenitoína, carbamazepina, fenobarbital* – tratamientos para la **epilepsia**
- *rifampicina* – un tratamiento para la **tuberculosis**
- *famotidina, omeprazol* – medicamentos que **bloquean las secreciones ácidas del estómago**
- *Hierba de San Juan* - un medicamento a base de plantas que se adquiere sin receta para el tratamiento de la depresión y otras enfermedades (también conocido como *Hypericum perforatum*)

No tome medicamentos que neutralizan los ácidos del estómago (**antiácidos** como hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio) en las **2 horas antes o 2 horas después** de tomar SPRYCEL.

Informe a su médico si está tomando **medicamentos para hacer la sangre más fluida** o prevenir los trombos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o cree que podría estarlo, **informe inmediatamente a su médico. SPRYCEL no se debe usar durante el embarazo** a menos que sea claramente necesario. Su médico le informará del riesgo potencial de tomar SPRYCEL durante el embarazo. Se recomienda tanto a los varones como a las mujeres que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con SPRYCEL.

Si está en período de lactancia, informe a su médico. Debe interrumpir la lactancia mientras esté tomando SPRYCEL.

Conducción y uso de máquinas

Tenga especial cuidado al conducir o usar máquinas si experimenta efectos adversos como mareos o visión borrosa. Se desconoce si SPRYCEL puede afectar a su capacidad de conducir o usar máquinas.

SPRYCEL contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar SPRYCEL

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. SPRYCEL se receta para adultos.

La dosis inicial recomendada para pacientes con LMC en fase crónica es de 100 mg una vez al día.

La dosis inicial recomendada para pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica o LLA Ph+ es de 140 mg una vez al día.

Tome los comprimidos a la misma hora cada día.

Dependiendo de cómo responda al tratamiento, su médico podrá recetarle una dosis mayor o menor, o incluso interrumpir brevemente el tratamiento. Para tomar dosis mayores o menores usted puede necesitar tomar combinaciones de comprimidos de distintas concentraciones.

Los comprimidos pueden presentarse en envases con el diseño de un calendario. Estos son blísteres en los que están indicados los días de la semana. Las flechas indican el siguiente comprimido que debe tomar de acuerdo con su esquema de tratamiento.

Cómo tomar SPRYCEL

Trague los comprimidos enteros. **No los fraccione.** Pueden tomarse con o sin alimentos.

Instrucciones especiales de manipulación de SPRYCEL

Es poco probable que los comprimidos de SPRYCEL se rompan, pero si se rompen las personas que no sean los pacientes, deben usar guantes al manipular SPRYCEL.

Durante cuánto tiempo tomar SPRYCEL

Tome SPRYCEL diariamente hasta que su médico le indique que interrumpa el tratamiento. Asegúrese de tomar SPRYCEL durante el tiempo que se le ha recetado.

Si toma más SPRYCEL del que debe

Si accidentalmente se toma demasiados comprimidos, consulte con su médico **inmediatamente**. Puede necesitar atención médica.

Si olvidó tomar SPRYCEL

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis prevista en el momento habitual.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes pueden ser signos de efectos adversos graves:

- si tiene **dolor en el pecho, dificultad para respirar, tos y desmayos**
- si tiene una **hemorragia inesperada o formación de moretones** sin lesionarse
- si observa **sangre en vómitos, heces o en orina** o tiene heces negras
- si desarrolla **síntomas de infección**, como fiebre, escalofríos intensos

Contacte con su médico inmediatamente si aprecia cualquiera de los anteriores.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- **Infecciones** (causadas por bacterias, virus y hongos)
- **Corazón y pulmones:** dificultad para respirar, tos
- **Problemas digestivos:** diarrea, sensación de malestar (náuseas, vómitos)
- **Piel, cabello, ojos, generales:** erupción cutánea, fiebre, hinchazón en las manos y en los pies, dolor de cabeza, cansancio o debilidad, hemorragias
- **Dolor:** dolor muscular, dolor abdominal (de tripa)
- **Análisis de Laboratorio:** recuento bajo de plaquetas, recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia), anemia, líquido alrededor de los pulmones

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- **Infecciones:** neumonía, infección viral por herpes, infección de las vías respiratorias superiores, infección grave de la sangre o tejidos (incluyendo casos poco frecuentes con desenlaces mortales).
- **Corazón y pulmones:** palpitaciones, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos cardíacos, presión sanguínea elevada, presión sanguínea elevada en las arterias que van a los pulmones
- **Problemas digestivos:** alteraciones del apetito, alteraciones del gusto, distensión o hinchazón de tripa (abdominal), inflamación del colon, estreñimiento, reflujo esofágico, ulceración bucal, pérdida de peso, aumento de peso, gastritis
- **Piel, cabello, ojos, generales:** hormigueos en la piel, picor, sequedad de piel, acné, inflamación de la piel, ruido persistente en los oídos, pérdida del cabello, sudoración excesiva, trastornos visuales (incluyendo visión borrosa y visión distorsionada), sequedad ocular, hematomas, depresión, insomnio, sofocos, mareos, contusiones (moratones), anorexia, somnolencia, edema generalizado
- **Dolor:** dolor en las articulaciones, debilidad muscular, dolor torácico, dolor en los pies y las manos, escalofríos, rigidez de los músculos y las articulaciones, espasmo muscular
- **Análisis de Laboratorio:** líquido alrededor del corazón, líquido en los pulmones, arritmias del corazón, neutropenia febril, deficiencia en todas las células sanguíneas, hemorragia gastrointestinal, niveles elevados de ácido úrico en la sangre

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- **Corazón y pulmones:** ataque al corazón (incluyendo desenlace mortal), inflamación de la membrana que rodea al corazón (bolsa fibrosa), ritmo cardíaco irregular, dolor en el pecho debido a la pérdida de aporte sanguíneo al corazón (angina), tensión arterial baja, estrechamiento de las vías respiratorias que podría causar dificultades respiratorias, asma
- **Problemas digestivos:** inflamación del páncreas, úlcera péptica, inflamación del tubo digestivo, hinchazón del abdomen (barriga), desgarro en la piel del canal anal, dificultad al tragar, inflamación de la vesícula biliar, bloqueo de los conductos biliares
- **Piel, pelo, ojos, general:** reacciones alérgicas incluyendo sensibilidad, bultos rojos en la piel (eritema nodoso), ansiedad, confusión, altibajos emocionales, impulso sexual bajo, desmayos, temblor, inflamación del ojo que puede causar enrojecimiento o dolor, enfermedad de la piel caracterizada por sensibilidad, enrojecimiento, placas bien definidas con la aparición repentina de fiebre y recuento de glóbulos blancos elevado (dermatosis neutrofilica febril aguda), sensibilidad a la luz, alteraciones en la coloración de la piel, inflamación del tejido graso bajo la piel, úlcera de la piel, ampollas en la piel, alteraciones en las uñas, alteraciones en las manos y los pies, fallo renal, frecuencia urinaria, aumento del tamaño de las mamas en los hombres, menstruación irregular, debilidad general y malestar, intolerancia a la temperatura
- **Dolor:** inflamación de las venas que puede causar enrojecimiento, sensibilización e hinchazón, inflamación de los tendones
- **Cerebro:** pérdida de memoria
- **Exploraciones complementarias:** resultados anormales en análisis de sangre y posiblemente insuficiencia renal causada por productos de desecho del tumor en vías de curación (síndrome de lisis tumoral), niveles bajos de albúmina en sangre, hemorragia cerebral, irregularidad de la actividad eléctrica del corazón, corazón dilatado, inflamación del hígado, proteínas en orina,

creatinfosfoquinasa elevada (una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, cerebro y músculos del esqueleto)

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes)

- **Corazón y pulmones:** dilatación del ventrículo derecho del corazón, inflamación del músculo cardíaco, conjunto de síntomas producidos por el bloqueo del aporte sanguíneo al músculo cardíaco (síndrome coronario agudo)
- **Problemas digestivos:** pérdida de nutrientes vitales como proteínas de su aparato digestivo, obstrucción intestinal
- **Piel, pelo, ojos, generales:** convulsión, inflamación del nervio óptico que puede causar una pérdida de visión completa o parcial, insuficiencia visual, manchas azuladas a violáceas en la piel
- **Cerebro:** derrame cerebral, episodio temporal de insuficiencia neurológica causada por la pérdida de flujo sanguíneo, parálisis del nervio facial
- **Exploraciones complementarias:** producción insuficiente de glóbulos rojos

Otros efectos adversos observados con una frecuencia no conocida incluyen: inflamación de los pulmones, cambios en los vasos sanguíneos que suministran sangre a los pulmones y coágulos de sangre en los vasos sanguíneos.

Su médico examinará si tiene algunos de estos efectos durante su tratamiento.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de SPRYCEL

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de SPRYCEL

- El principio activo es dasatinib. Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg o 140 mg de dasatinib (como monohidrato).
- Los demás componentes son:
 - *Núcleo del comprimido:* lactosa monohidrato (ver sección 2 "Qué necesita saber antes de tomar SPRYCEL"); celulosa microcristalina; croscarmelosa sódica; hidroxipropilcelulosa; estearato de magnesio
 - *Cubierta pelicular:* hipromelosa; dióxido de titanio; macrogol 400

Aspecto del producto y contenido del envase

SPRYCEL 20 mg: los comprimidos recubiertos con película son de color blanco a blanquecino, biconvexos, redondos, con “BMS” grabado en una cara y “527” en la otra.

SPRYCEL 50 mg: los comprimidos recubiertos con película son de color blanco a blanquecino, biconvexos, ovalados, con “BMS” grabado en una cara y “528” en la otra.

SPRYCEL 70 mg: los comprimidos recubiertos con película son de color blanco a blanquecino, biconvexos, redondos, con “BMS” grabado en una cara y “524” en la otra.

SPRYCEL 80 mg: los comprimidos recubiertos con película son de color blanco a blanquecino, biconvexos, triangulares, con “BMS 80” grabado en una cara y “855” en la otra.

SPRYCEL 100 mg: los comprimidos recubiertos con película son de color blanco a blanquecino, biconvexos, ovalados, con “BMS 100” grabado en una cara y “852” en la otra.

SPRYCEL 140 mg: los comprimidos recubiertos con película son de color blanco a blanquecino, biconvexos, redondos, con “BMS 140” grabado en una cara y “857” en la otra.

SPRYCEL 20 mg, 50 mg o 70 mg comprimidos recubiertos con película, están disponibles en envases que contienen 56 comprimidos recubiertos con película en 4 blísteres con calendario de 14 comprimidos recubiertos con película cada uno, y en envases con 60 comprimidos recubiertos con película en blísteres precortados unidosis . También están disponibles en frascos con cierre a prueba de niños, con 60 comprimidos recubiertos con película. Cada caja contiene un frasco.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg o 140 mg comprimidos recubiertos con película, están disponibles en envases que contienen 30 comprimidos recubiertos con película en blísteres precortados unidosis . También están disponibles en frascos con cierre a prueba de niños, con 30 comprimidos recubiertos con película. Cada caja contiene un frasco.

Puede que solo estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

Fabricante

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: + 372 6827 400 Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 (1) 6311-833

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85 Tel: + 44 (0800) 731 1736

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.