



SPRYCEL<sup>®</sup>  
dasatinib



## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.**

SPRYCEL 20 mg, comprimidos recubiertos con película.  
SPRYCEL 50 mg, comprimidos recubiertos con película.  
SPRYCEL 70 mg, comprimidos recubiertos con película.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**

Cada comprimido contiene 20 mg, 50 mg ó 70 mg de dasatinib (como monohidrato).

Excipientes: cada comprimido de 20 mg contiene 27 mg de lactosa, cada comprimido de 50 mg contiene 67,5 mg de lactosa, cada comprimido de 70 mg contiene 94,5 mg de lactosa.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA.**

Comprimido recubierto con película.

20 mg: Comprimido redondo, de color blanco a blanquecino, biconvexo, con "BMS" grabado en un lado y "527" en el otro.

50 mg: Comprimido oval, de color blanco a blanquecino, biconvexo, con "BMS" grabado en un lado y "528" en el otro.

70 mg: Comprimido redondo, de color blanco a blanquecino, biconvexo, con "BMS" grabado en un lado y "524" en el otro.

## **4. DATOS CLÍNICOS.**

### **4.1. Indicaciones terapéuticas.**

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

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

### **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.

La dosis de inicio recomendada de SPRYCEL para LMC en fase crónica es de 100 mg una vez al día, administrada por vía oral por la mañana o por la noche (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

La dosis de inicio recomendada de SPRYCEL para LCM en fase acelerada, mieloide o en fase blástica linfóide (avanzada) o en LLA con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) es 70 mg administrados por vía oral, dos veces al día, un comprimido por la mañana y otro por la noche (ver secciones 4.8 y 5.1).

Los comprimidos no deben aplastarse ni fraccionarse, deben tragarse enteros. SPRYCEL puede tomarse con o sin alimentos.

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

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

#### Escalado de dosis.

En ensayos clínicos de pacientes adultos con LMC y LLA Ph+, se permitió un aumento gradual de la dosis a 140 mg una vez al día (LMC en fase crónica) o 100 mg dos veces al día (LMC en fase avanzada o LLA Ph+) en pacientes que no alcanzaron una respuesta hematológica y/o citogenética a las dosis recomendadas de inicio.

#### Ajustes de la dosis por reacciones adversas.

##### *Mielosupresión:*

En los ensayos clínicos, la mielosupresión requirió una reducción de la dosis o la interrupción temporal o permanente del tratamiento en estudio. Se realizaron transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos en los pacientes en que lo requirieron. Se administraron factores de crecimiento hematopoyético 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

<p>LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día)</p>	<p>Recuento absoluto de neutrófilos(RAN)* &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l y/o plaquetas &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> y plaquetas <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2 Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original.</li> <li>3 Si las plaquetas &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l y/o un nuevo descenso del RAN &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l durante &gt; 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día (segundo episodio) o interrumpir el tratamiento (tercer episodio).</li> </ol>
<p>LMC en fase acelerada y blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 70 mg, dos veces al día)</p>	<p>RAN* &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l y/o plaquetas &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Descartar que la citopenia esté relacionada con la enfermedad (aspirado y/o biopsia medular).</li> <li>2 Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> y plaquetas <math>\geq 20 \times 10^9/l</math> y reanudar a la dosis inicial original.</li> <li>3 Ante nuevo episodio de citopenia/s, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 50 mg dos veces al día (segundo episodio) o 40 mg dos veces al día (tercer episodio).</li> <li>4 Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 100 mg dos veces al día.</li> </ol>

\*recuento absoluto de neutrófilos

#### *Reacciones adversas no hematológicas:*

Si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica con SPRYCEL, el tratamiento debe interrumpirse hasta que se haya resuelto. Posteriormente, si es conveniente, el tratamiento puede reanudarse, a una dosis reducida, dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento.

Uso pediátrico: no está recomendado el uso de SPRYCEL en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.1).

Pacientes ancianos: 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 ancianos.

Insuficiencia hepática: no se han realizado ensayos clínicos con SPRYCEL en pacientes con función hepática reducida (en los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con ALT y/o AST > 2,5 veces el límite superior del rango de normalidad y/o bilirrubina total > 2 veces el límite superior del rango de normalidad). Como dasatinib se metaboliza mayoritariamente por vía hepática, se espera que la concentración plasmática de dasatinib aumente si la función hepática está deteriorada. SPRYCEL debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver secciones 4.4 y 4.8).

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

### **4.3. Contraindicaciones.**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.**

#### *Interacciones clínicamente relevantes:*

Dasatinib es un sustrato y un inhibidor de CYP3A4. Por tanto, existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente, que se metabolizan fundamentalmente por CYP3A4 o modulen 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) pueden aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben SPRYCEL (ver sección 4.5).

El uso concomitante de dasatinib con medicamentos inductores de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocido como hipérico o 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 SPRYCEL, deberá optarse por la coadministración con fármacos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4 (ver sección 4.5).

El uso simultáneo de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática del sustrato de CYP3A4. Por tanto, es obligado prestar especial atención a la coadministración de SPRYCEL 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 un antagonista- $H_2$  (p. ej., famotidina) o los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o el uso simultáneo de dasatinib e hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio puede reducir la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la utilización de los antagonistas- $H_2$  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:*

Actualmente no hay datos disponibles de ensayos clínicos con SPRYCEL en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave. Se recomienda precaución al administrar SPRYCEL a pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (ver sección 4.2).

#### *Reacciones adversas importantes:*

**Mielosupresión:** el tratamiento con SPRYCEL se asocia a anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. Deberán realizarse hemogramas completos cada semana durante los 2 primeros meses, y posteriormente cada mes o con la frecuencia que le sea indicada clínicamente. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló interrumpiendo temporalmente la administración de SPRYCEL o reduciendo la dosis (ver secciones 4.2 y 4.8 Anomalías en pruebas de laboratorio, Hematología).

En un ensayo en Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica, se detectó mielosupresión grado 3 ó 4 con más frecuencia en los pacientes tratados con 70 mg dos veces al día que en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día; también se notificó retención de líquidos que fue más frecuente en los pacientes tratados con dos dosis diarias en comparación con aquellos tratados con una única dosis al día (ver sección 4.8).

En consecuencia, la dosis de inicio de 100 mg una vez al día es la dosis inicial recomendada para los pacientes con LMC en fase crónica.

**Acontecimientos hemorrágicos:** en todos los ensayos clínicos, se produjeron hemorragias en el sistema nervioso central (SNC) en < 1% de los pacientes. Siete casos fueron mortales y 4 se asociaron a una trombocitopenia grado 4 CTC. Se produjo hemorragia digestiva grave en el 4% de los pacientes que generalmente requirieron interrupción de la administración del fármaco y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias graves en el 2% de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos se asociaron generalmente a trombocitopenia grave (ver sección 4.8).

En los ensayos clínicos de SPRYCEL se excluyó a aquellos pacientes que tomaban medicamentos antiagregantes o anticoagulantes. Hay que tener precaución si los pacientes utilizan antiagregantes o anticoagulantes.

**Retención de líquidos:** SPRYCEL se asocia con retención de líquidos. En todos los ensayos clínicos, esta retención fue intensa en el 6% de los pacientes, e incluyó derrames pleural y pericárdico graves en el 4% y el 1% de los pacientes respectivamente. En < 1% de los pacientes se notificó ascitis intensa y edema generalizado. En 1% de los pacientes se presentó edema pulmonar no cardiogénico grave. Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de torác. Los derrames pleurales pueden requerir toracocentesis y oxigenoterapia. La retención de fluidos se trató normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides (ver sección 4.8).

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 ensayos clínicos de fase II en pacientes con leucemia, tratados con SPRYCEL, el cambio medio del intervalo QTc respecto a los valores basales, aplicando el método de Fridericia (QTcF) fue de 3-6 msec, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 8 msec (ver sección 4.8). Nueve pacientes presentaron prolongación QTc como una reacción adversa. Tres pacientes (< 1%) tuvieron un QTcF > 500 msec. SPRYCEL debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QTc. Esto incluye pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de QT prolongado, 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 y hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de SPRYCEL. 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 problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-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 la CYP3A4 (p.ej.: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) puede aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, en pacientes que reciban SPRYCEL, 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 tras 8 días de tratamiento continuo con administración nocturna de 600 mg de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, el AUC de dasatinib disminuyó en un 82%. Además, otros medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4 (p.ej.: dexametazona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocida como Hierba de San Juan) pueden 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 SPRYCEL. En pacientes en los que estén indicados la rifampicina u otros inductores de CYP3A4, deben usarse fármacos 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- $H_2$  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%. Debe valorarse el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas- $H_2$  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 dependiente del pH. 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  $C_{\text{máx}}$  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 SPRYCEL: El uso simultáneo de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un ensayo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de SPRYCEL aumentó el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  un 20% y 37% respectivamente, la exposición a simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4. No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de dasatinib. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina)) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo SPRYCEL (ver sección 4.4).

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

## **4.6. Embarazo y lactancia.**

### *Embarazo:*

No existen datos suficientes sobre la utilización de dasatinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. SPRYCEL no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente debe ser informada del posible riesgo para el feto. 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.

### *Lactancia:*

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

## **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.**

La información detallada más abajo corresponde a la exposición a SPRYCEL de 2.182 pacientes tratados en ensayos clínicos (con una dosis inicial de 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 70 mg dos veces al día). De los 2.182 pacientes tratados, 494 (23%) de los pacientes eran mayores de 65 años, mientras que el 83 (4%) de los pacientes eran mayores de 75 años. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7 meses (límites 0-19 meses).

La mayoría de los pacientes tratados con SPRYCEL experimentaron alguna reacción adversa en algún momento. La mayoría de las reacciones fueron de grado leve a moderado. El tratamiento se interrumpió por reacciones adversas en el 6% de los pacientes con LMC en fase crónica, en el 9% con LMC en fase acelerada, en el 13% con LMC en fase blástica mieloide y en el 5% con LMC en fase blástica linfoide o en LLA Ph+. En los ensayos de Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica, la tasa de interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg dos veces al día (3% y 11%, respectivamente).

La mayoría de los pacientes intolerantes a imatinib con LMC en fase crónica toleraron el tratamiento con dasatinib. Aproximadamente el 30% de los pacientes presentaron la misma toxicidad que con imatinib (el 13% desarrolló toxicidad no-hematológica similar a la terapia anterior de imatinib); los casos fueron normalmente de menor gravedad y no llevó a la interrupción del tratamiento con dasatinib.

Las reacciones adversas comunicadas más frecuentes fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), diarrea, erupción cutánea, cefalea, hemorragias, fatiga, náuseas, disnea, dolor musculoesquelético y fiebre (Tabla 3). En el 5% de los pacientes se detectó neutropenia febril relacionada con el tratamiento.

Reacciones adversas variadas como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como "retención de líquidos". El uso de dasatinib se asocia con casos de retención de líquidos graves en el 6% de los pacientes. Se notificaron casos de derrame pleural y pericárdico graves en el 4% y 1% de los pacientes, respectivamente. La ascitis severa y el edema generalizado fueron notificados, en cada caso, en < 1%. En el 1% de los pacientes se notificó un edema pulmonar no cardiogénico grave. Los casos de retención de líquidos fueron tratados con medidas adecuadas de soporte que incluyeron la administración de diuréticos o tratamientos cortos con esteroides (ver sección 4.4).

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos relacionados con el tratamiento en pacientes que tomaban SPRYCEL, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC graves (ver sección 4.4). Se produjeron hemorragias graves del SNC en < 1% de los pacientes; 7 casos fueron mortales y 4 de ellos se asociaron con trombocitopenia grado 4 según los CTC. Se notificaron casos de hemorragia digestiva grave en el 4% de los pacientes que generalmente requirieron interrupción del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias graves en el 2% de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos estuvieron típicamente asociados con trombocitopenia grave. El tratamiento con SPRYCEL está asociado con anemia, neutropenia y trombocitopenia. La aparición de estas alteraciones es más frecuente en pacientes con LMC en fase avanzada o con LLA más Ph+ que en los pacientes con LMC en fase crónica (ver sección 4.4).

En el ensayo de Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica (mediana de la duración del tratamiento, aproximadamente 8 meses), la incidencia de derrame pleural e insuficiencia cardíaca congestiva/disfunción 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 2a). También se notificó mielosupresión con menor frecuencia en los que recibieron dosis diarias de 100 mg (ver Anormalidades en Pruebas de Laboratorio).

En el ensayo Fase III de optimización de dosis en pacientes con LMC en fase avanzada y LLA con 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 2b).

En ensayos clínicos, se recomendaba que el tratamiento con imatinib se suspendiera al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con SPRYCEL.

Tabla 2a: Reacciones Adversas comunicadas en el ensayo Fase III de optimización de dosis: LMC Fase Crónica

Reacción adversa	100 mg una vez al día n = 166		140 mg una vez al día n = 163		50 mg dos veces al día n = 166		70 mg dos veces al día n = 167	
	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4
	Porcentaje (%) de Pacientes							
Diarrea	24	1	23	2	24	2	22	4
Retención de líquidos	21	1	26	4	22	2	28	4
Edema superficial	14	0	12	1	13	0	14	0
Derrame pleural	7	1	15	3	11	2	16	1
Edema generalizado	2	0	2	0	1	0	1	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/ disfunción cardíaca	0	0	1	1	1	1	3	2
Derrame pericárdico	1	0	3	1	1	1	1	1
Edema pulmonar	0	0	1	0	1	0	1	1
Hipertensión pulmonar	0	0	0	0	0	0	1	1
<b>Hemorragia</b>								
Hemorragia gastrointestinal	1	1	1	0	4	2	4	2

Tabla 2b: Reacciones Adversas comunicadas en el ensayo Fase III de optimización de dosis: LMC en Fase Avanzada y LLA con Ph+

Evento	140 mg una vez al día n = 304		70 mg dos veces al día n = 305	
	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4
	Porcentaje (%) de Pacientes			
Diarrea	27	3	27	3
Retención de líquidos	26	5	34	9
Edema superficial	12	<1	16	1
Derrame pleural	16	4	23	6
Edema generalizado	1	0	2	1
Insuficiencia cardíaca congestiva/disfunción cardíaca	1	0	2	1
Derrame pericárdico	1	0	4	1
Edema pulmonar	1	1	3	1
Ascitis	0	0	1	0
Hipertensión pulmonar	0	0	1	<1
<b>Hemorragia</b>				
Hemorragia gastrointestinal	7	6	12	6

### Reacciones adversas:

Se enumeran a continuación las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con SPRYCEL durante los ensayos clínicos. Estas reacciones se presentan clasificadas por órganos y frecuencias. Se definen las frecuencias como: *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ); *frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *poco frecuentes* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) y *raras* ( $\geq 1/10.000$ ,  $\leq 1/1.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

En la Tabla 3 se muestran las reacciones adversas que fueron notificadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con SPRYCEL en los ensayos clínicos, excluyendo anomalías en pruebas de laboratorio.

Tabla 3 Reacciones adversas (RAMs) notificadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes en los ensayos clínicos

	Todos los Pacientes (n= 2.182) Porcentaje (%) de Pacientes	
	Todos los grados	Grados 3/4
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
<i>Muy frecuentes:</i> cefalea	23	1
<i>Frecuentes:</i> neuropatía (incluyendo neuropatía periférica)	5	< 1
<b>Trastornos Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
<i>Muy frecuentes:</i> derrame pleural, disnea	17	4
<i>Frecuentes:</i> tos	16	3
	7	< 1
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>		
<i>Muy frecuentes:</i> diarrea, náuseas, vómitos	29	3
<i>Frecuentes:</i> dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal	20	1
Inflamación de las mucosas (incluyendo mucositis/ estomatitis)	11	1
	9	1
	7	4
	6	< 1
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
<i>Muy frecuentes:</i> erupción <sup>a</sup>	20	1
<i>Frecuentes:</i> prurito	6	< 1
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
<i>Muy frecuentes:</i> dolor musculoesquelético	12	1
<i>Frecuentes:</i> artralgia, mialgia	7	1
	7	< 1
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
<i>Frecuentes:</i> anorexia	8	< 1
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
<i>Frecuentes:</i> infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no-específica)	8	2
<b>Trastornos vasculares</b>		
<i>Muy frecuentes:</i> hemorragia	19	6
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>		
<i>Muy frecuentes:</i> edema superficial <sup>b</sup>	18	< 1
fatiga,	19	2
pirexia,	12	1
<i>Frecuentes:</i> dolor	6	< 1
astenia	8	1

<sup>a</sup> Incluye erupción medicamentosa, eritema, eritema generalizado, eritrosis, exantema, erupción exfoliativa, erupción generalizada, erupción genital, sudamina, miliaria, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular, erupción vesicular, exfoliación de la piel, irritación de la piel, exantema tipo lupus eritematoso sistémico, toxicodermia y urticaria vesicular.

<sup>b</sup> Incluye edema conjuntival, edema ocular, tumefacción ocular, edema palpebral, edema facial, edema gravitatorio, edema localizado, edema genital, edema bucal, edema periférico, edema orbitario, edema periorbital edema en zonas declive, edema escrotal y tumefacción facial.

Las siguientes reacciones adversas fueron comunicadas en pacientes tratados con SPRYCEL en ensayos clínicos con una frecuencia < 5%:

#### Exploraciones complementarias.

*Frecuentes:* pérdida de peso, aumento de peso.

*Poco frecuentes:* incremento de la creatin-fosfoquinasa en sangre;

### **Trastornos cardíacos.**

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

*Poco frecuentes:* infarto de miocardio, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina pectoris y cardiomegalia.

*Raras:* miocarditis, síndrome coronario agudo;

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

*Frecuentes:* neutropenia febril, pancitopenia.

*Raras:* aplasia de los glóbulos rojos;

### **Trastornos del sistema nervioso.**

*Frecuentes:* hemorragia SNC, mareos, disgeusia, somnolencia.

*Poco frecuentes:* síncope, temblores, amnesia.

*Raras:* accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible;

### **Trastornos oculares.**

*Frecuentes:* alteraciones visuales.

*Poco frecuentes:* conjuntivitis, sequedad del ojo;

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

*Poco frecuentes:* tinnitus, vértigo;

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

*Frecuentes:* edema pulmonar, infiltración pulmonar, neumonitis.

*Poco frecuentes:* hipertensión pulmonar, asma.

*Raras:* síndrome de distrés respiratorio agudo, broncoespasmo;

### **Trastornos gastrointestinales.**

*Frecuentes:* colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal, alteraciones de las mucosas orales.

*Poco frecuentes:* pancreatitis, úlceras en el tracto gastrointestinal superior, ascitis, fisura anal, disfagia.

*Raras:* esofagitis;

### **Trastornos renales y urinarios.**

*Poco frecuentes:* insuficiencia renal, frecuencia urinaria, proteinuria;

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

*Frecuentes:* alopecia, acné, sequedad de piel, urticaria, hiperhidrosis.

*Poco frecuentes:* dermatitis (incluyendo eczema), dermatosis neutrofílica febril aguda, dermatosis, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación, paniculitis, úlceras en la piel; ampollas en la piel, alteraciones en las uñas, síndrome de disestesia eritematosa palmo-plantar;

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

*Frecuentes:* inflamación muscular.

*Poco frecuentes:* rabdomiólisis, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética.

*Raras:* tendinitis;

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

*Frecuentes:* alteraciones del apetito.

*Poco frecuentes:* hiperuricemia;

### **Infecciones e infestaciones.**

*Frecuentes:* neumonía (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección viral herpética, enterocolitis.

*Poco frecuentes:* sepsis (resultando mortal en algunos casos);

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

*Frecuentes:* contusión;

**Neoplasias benignas, malignas e indeterminadas (incluidos quistes y pólipos).**

*Poco Frecuentes:* síndrome de lisis tumoral;

**Trastornos vasculares.**

*Frecuentes:* rubor.

*Poco frecuentes:* hipertensión, hipotensión, tromboflebitis. *Raras:* livedo reticularis;

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración.**

*Frecuentes:* edema generalizado, dolor torácico, escalofríos.

*Poco frecuentes:* malestar.

*Raras:* fiebre;

**Trastornos del sistema inmunológico.**

*Poco frecuentes:* hipersensibilidad (incluyendo eritema nudoso);

**Trastornos hepatobiliares.**

*Poco frecuentes:* hepatitis, colestasis.

*Raras:* colecistitis;

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

*Poco frecuentes:* ginecomastia, menstruación irregular;

**Trastornos psiquiátricos.**

*Frecuentes:* depresión, insomnio.

*Poco frecuentes:* ansiedad, estado de confusión, inestabilidad afectuosa.

*Raras:* disminución de la libido.

Anormalidades en pruebas de laboratorio:

*Hematología:*

En la LMC, las citopenias (trombocitopenia, neutropenia y anemia) fueron un hallazgo constante. Sin embargo, la aparición de citopenias fue también claramente dependiente del estadio de la enfermedad. La frecuencia de neutropenia y trombocitopenia grados 3 ó 4 fue mayor en la fase blástica y acelerada (66-79% y 71-81%, para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) en comparación con los pacientes en la fase crónica (44% neutropenia y 40% trombocitopenia). La anemia grado 3 ó 4 fue del 53% y 73% en los pacientes con LMC en fase acelerada y LMC en fase blástica mieloide respectivamente, en comparación con el 17% en pacientes con LMC en fase crónica.

En la crisis blástica linfóide y en la LLA Ph+, se comunicaron neutropenia y trombocitopenia grados 3 y 4 en un rango de frecuencia similar a los pacientes con LMC en fase acelerada y LMC en fase blástica mieloide (neutropenia en el 78%, y trombocitopenia en el 77%,). Se notificó anemia grado 3 ó 4 con menos frecuencia que en la LMC acelerada y en fase blástica mieloide (45%).

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

En los pacientes que desarrollaron una mielosupresión grave, 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 1% de los pacientes. La mayoría de los pacientes continuó con el tratamiento sin nuevas evidencias de mielosupresión.

### Bioquímica:

Se comunicaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 en < 4% de los pacientes con LMC en fase crónica o acelerada, pero se notificaron elevaciones con frecuencias más elevadas del 4 al 7% en los pacientes con LMC blástica mieloide o linfoide y LLA Ph+. Habitualmente se controlaron mediante reducción de la dosis o interrupción del tratamiento. En el ensayo Fase III de optimización de la dosis, las elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 fueron notificadas en ≤ 1% de los pacientes con LMC en fase crónica, con incidencia similar en los cuatro grupos tratados; en los pacientes con LMC en fase avanzada y LLA Ph+ las elevaciones se comunicaron en 1% y 4%.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con dasatinib, que tenían niveles basales normales de calcio, experimentaron hipocalcemia transitoria 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 y hipocalcemia grado 3 ó 4 pero se detectó un incremento de la frecuencia en los pacientes con LMC en fase blástica mieloide o fase blástica linfoide y LLA Ph+.

### Electrocardiograma:

En 5 ensayos clínicos Fase II en pacientes con leucemia, se obtuvieron, repetidamente ECGs en condiciones basales y a tiempos pre-especificados durante el tratamiento de 467 pacientes tratados con 70 mg de SPRYCEL 2 veces al día. Estos ECGs fueron valorados de forma centralizada. El intervalo QT fue corregido para la frecuencia cardíaca mediante el método de 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 3 y 6 mseg con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 8 mseg. Nueve pacientes presentaron una prolongación QTc como una reacción adversa. Tres pacientes (< 1%) presentaron un QTcF > 500 mseg. Por electrocardiograma, SPRYCEL no afectó a la frecuencia cardíaca, al intervalo PR ni al intervalo QRS (ver sección 4.4).

## **4.9. Sobredosis.**

La experiencia referente a la sobredosis de SPRYCEL en los ensayos clínicos está limitada a casos aislados. Los informes muestran que la mayor dosis administrada fue de 280 mg por día durante una semana y que no se asoció a síntomas clínicos. Considerando que SPRYCEL se asocia con mielosupresión grave (ver sección 4.4), los pacientes que hayan tomado una dosis mayor de la recomendada deben ser monitorizados cuidadosamente para la aparición de mielosupresión y tratados con la terapia de soporte adecuadas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas.**

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la proteína tirosina-kinasa, código ATC: L01XE06.

Dasatinib inhibe la actividad de la kinasa BCR-ABL y de las kinasas de la familia SRC junto con otras kinasas oncogénicas específicas incluyendo c-KIT, las kinasas del receptor *ephrin* (EPH) y el receptor del PDGF-β. Dasatinib es un inhibidor potente, a concentraciones subnanomolares (0,6-0,8 nM), de la kinasa 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 kinasa, activación de las vías de señalización alternativas que afectan a las kinasas de la familia de SRC (LYN, HCK) y la sobreexpresión del gen (*mdr*) de resistencia múltiple. Además, dasatinib inhibe las kinasas de la familia SRC a concentraciones subnanomolares.

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

#### Ensayos clínicos.

En el ensayo clínico fase I, se observaron respuestas hematológicas y citogenéticas en todas las fases de LMC y en LLA Ph+ en los primeros 84 pacientes tratados y seguidos hasta 19 meses. Las respuestas fueron duraderas en todas las fases de la LMC y en la LLA Ph+.

Un total de 511 pacientes fueron evaluados en ensayos clínicos, de los cuales el 23% eran > 65 años y el 3% eran > 75 años. No se han estudiado todavía la seguridad y la eficacia de SPRYCEL en pacientes pediátricos.

#### Ensayos clínicos Fase II en la LMC:

Se han realizado cuatro ensayos clínicos de fase II con un único brazo de estudio, no controlados y abiertos para determinar la seguridad y la eficacia de SPRYCEL 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 SPRYCEL fue de 70 mg dos veces al día. Se permitieron las modificaciones de la dosis para mejorar la actividad o para el manejo de la toxicidad (ver sección 4.2). La eficacia de SPRYCEL se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética.

#### LMC en fase crónica:

Se han realizado dos ensayos clínicos en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib; la variable primaria de eficacia en estos ensayos fue la respuesta citogenética mayor (RCyM):

1- Se realizó un ensayo multicéntrico abierto, aleatorizado, 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. Se dispone de resultados provisionales de 150 pacientes: 101 asignados aleatoriamente a tratamiento con SPRYCEL 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. En el 91% de la población global de pacientes había alcanzado una respuesta hematológica completa (RHC) previa con imatinib. En 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 5,5 meses para dasatinib (con un 38% de los pacientes tratados durante > 6 meses hasta la fecha) y 3,2 meses para imatinib (con 6% de pacientes tratados durante > 6 meses hasta la fecha). Más del 92% de los pacientes del grupo de dasatinib y 82% de los pacientes del grupo de imatinib, alcanzaron una RHC antes de cambiar de grupo de tratamiento. Con una media de seguimiento de 3 meses, se obtuvieron RCyM con mayor frecuencia en el grupo tratado con dasatinib (35%) que en el grupo tratado con imatinib (29%). Es destacable que en 21% 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. Un total del 15% de los pacientes tratados con dasatinib y un 76% 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.).

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 186 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (127 resistentes y 59 intolerantes). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 64 meses. La mayoría de los pacientes (54%) 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 42% de los pacientes habían recibido previamente quimioterapia citostática, 70% habían recibido tratamiento con interferón y 9% un trasplante de células madre. Un 43% de los pacientes tenían mutaciones basales conocidas relacionadas con la resistencia a imatinib. La mediana de duración del tratamiento con SPRYCEL fue de 8,3 meses con un 85% de los pacientes tratados > 6 meses hasta la fecha. En la tabla 4 se presentan los resultados de eficacia. Con un mínimo de 8 meses de seguimiento, solamente 2 de 97 pacientes que alcanzaron una RCyM progresaron y la mediana de duración de la RCyM no fue alcanzada.

#### LMC en fase acelerada:

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 107 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (99 resistentes y 8 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 91 meses. La mediana de duración del tratamiento con SPRYCEL fue de 8,3 meses con un 73% de los pacientes tratados durante > 6 meses hasta la fecha. En la tabla 4 se presentan los resultados de eficacia.

#### LMC en fase blástica mieloide:

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 74 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (68 resistentes y 6 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 49 meses. La mediana de duración del tratamiento con SPRYCEL fue de 3,5 meses con un 43% de los pacientes tratados > 6 meses hasta la fecha. En la tabla 4 se presentan los resultados de eficacia.

#### Ensayos clínicos en LMC en fase blástica linfoide y LLA Ph+:

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes con LMC en fase blástica linfoide o LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib. Un total de 42 pacientes con LMC blástica linfoide recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (37 resistentes y 5 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 SPRYCEL fue de 2,8 meses con un 7% de pacientes tratados durante > 6 meses hasta la fecha. Además, 36 pacientes con LLA Ph+ recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (34 resistentes y 2 intolerantes a imatinib). El tiempo medio desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 20 meses. La duración media del tratamiento con SPRYCEL fue de 3,2 meses con un 39% de los pacientes tratados > 6 meses hasta la fecha. En la tabla 4 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 leucemia mieloide crónica (LMC) y dentro de los 55 días en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).

El pronóstico de los pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea, después del tratamiento con SPRYCEL no ha sido establecido.

#### Ensayos clínicos Fase III.

Dos ensayos abiertos, aleatorizados, se han llevado a cabo para evaluar la eficacia de SPRYCEL al ser administrado una vez al día (qd) frente a dos veces al día (bid):

**Tabla 4 Eficacia en los ensayos clínicos no controlados con SPRYCEL**

	Crónica (n= 186)		Acelerada (n= 107) <sup>a</sup>	Blástica mielóide (n= 74) <sup>a</sup>	Blástica linfóide (n= 42) <sup>a</sup>	LLA Ph+ (n= 36) <sup>a</sup>
	Intolerante (n= 59)	Resistente (n= 127)				
<b>Respuesta hematológica<sup>b</sup> (%)</b>						
<b>Global (IC del 95%)</b>	<b>97 (88-100)</b>	<b>87 (80-93)</b>	<b>81 (73-88)</b>	<b>53 (41-64)</b>	<b>36 (22-52)</b>	<b>50 (33-67)</b>
RHM	n/a	n/a	64	34	31	42
RHC	97	87	39	26	26	33
NEL	n/a	n/a	25	8	5	8
RHm	n/a	n/a	17	19	5	8
<b>Respuesta citogenética<sup>c</sup> (%)</b>						
<b>RCyM (IC del 95%)</b>	<b>80 (67-89)</b>	<b>39 (31-48)</b>	<b>33 (24-43)</b>	<b>31 (21-43)</b>	<b>50 (34-66)</b>	<b>58 (41-75)</b>
RCyC	64	28	24	27	43	58

<sup>a</sup> Pacientes intolerantes y resistentes a imatinib.

<sup>b</sup> **Criterios de respuesta hematológica** (todas las respuestas, confirmadas tras 4 semanas):

Respuesta hematológica global: Respuesta hematológica completa (RHC), no evidencia de leucemia (NEL) y respuesta hematológica menor (RHm).

Respuesta hematológica mayor (RHM) = RHC + NEL

RHC (LMC crónica): leucocitos ≤ LSN institucional, plaquetas < 450.000/mm<sup>3</sup>, sin blastos ni promielocitos en la sangre periférica, < 5% mielocitos en la sangre periférica, < 20% basófilos en sangre periférica y sin afectación extramedular.

RHC (LMC avanzada/LLA Ph+): leucocitos ≤ LSN institucional, neutrófilos ≥ 1.000/mm<sup>3</sup>, plaquetas ≥ 100.000/mm<sup>3</sup>, sin blastos ni promielocitos en la sangre periférica, blastos en la médula ósea ≤ 5%, < 5% mielocitos más metamielocitos en la sangre periférica, < 20% basófilos en la sangre periférica y sin afectación extramedular.

NPL: los mismos criterios que para la RHC, pero neutrófilos ≥ 500/mm<sup>3</sup> y < 1.000/mm<sup>3</sup> y/o plaquetas ≥ 20.000/mm<sup>3</sup> y ≤ 100.000/mm<sup>3</sup>.

RHm: < 15% blastos en la médula ósea y en sangre periférica, < 30% blastos más promielocitos en la médula ósea y < 30% blastos más promielocitos en la sangre periférica, < 20% basófilos en la sangre periférica y sin enfermedad extramedular distinta a bazo e hígado.

<sup>c</sup> **Criterios de respuesta citogenética:** completa (0% metafases Ph+) o parcial (> 0%-35%). La Respuesta citogenética mayor (RCyM) (0%-35%) combina las respuestas tanto completas como parciales.

n/a = no aplicable

IC= intervalo de confianza

LSN= límite superior del rango normal

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 supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Un total de 670 pacientes, de los que 498 eran resistentes a imatinib, fueron aleatorizados a SPRYCEL 100 mg qd, 140 mg qd, 50 mg bid y 70 mg bid. La mediana de duración del tratamiento fue aproximadamente de 8 meses (rango < 1 a 15 meses).

Las tasas de respuesta se presentan en la tabla 5. La eficacia fue patente en todos las ramas del tratamiento con SPRYCEL 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 2,8%; IC 95% [-6%-11,6%]). 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 -0,8%; IC del 95% [-9.6%-8%]). La duración de la RCyM, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron similares en los cuatro grupos de tratamiento. La mediana de la supervivencia global no se ha alcanzado para ninguno de los cuatro grupos.

2.- En un ensayo en fases avanzadas de la LMC y LAL Ph+, la variable principal fue RHM. Un total de 611 se aleatorizaron a SPRYCEL 140 mg/día o 70 mg dos veces al día. La mediana de duración del tratamiento fue aproximadamente de 6 meses (rango < 1-16 meses).

El esquema "una vez al día" (qd) demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) a la obtenida con "dos veces al día" (bid) respecto a la variable principal (diferencia en

RHM 0,2%; IC 95% [-7,8% - 8,1%]. Sin embargo, con una mediana de la duración del seguimiento de 6 meses, la duración de la respuesta parece favorecer al esquema “dos veces al día” en todas las fases de la enfermedad avanzada, especialmente en la forma de crisis linfoblástica. Por tanto, 70 mg/bid continúa siendo la dosis recomendada en los pacientes resistentes o intolerantes a imatinib con formas avanzadas de LMC y en la LAL Ph+.

**Tabla 5: Eficacia de SPRYCEL en el ensayo de optimización de dosis Fase III en LMC en fase crónica**

	100 mg qd n = 167	50 mg bid n = 168	140 mg qd n = 167	70 mg bid n = 168
<b>Porcentaje (%) de Pacientes</b>				
<b>Tasas de respuesta hematológica<sup>a</sup> (%)</b>				
RHC	90	92	86	87
<b>Respuesta Citogenética<sup>b</sup> (%)</b>				
RCyM				
Todos los pacientes (IC 95%)	59 (51-66)	54 (46-61)	56 (48-63)	55 (48-63)
Pacientes resistentes a imatinib (n/N)	53 (66/124)	47 (58/124)	50 (62/123)	51 (65/127)
RCyC				
Todos los pacientes	41	42	44	45
Pacientes resistentes a imatinib (n/N)	34 (42/124)	35 (43/124)	36 (44/123)	39 (50/127)

<sup>a</sup> **Criterios de Respuesta Hematológica** (respuestas confirmadas tras cuatro semanas):

RHC (LMC crónica): Leucocitos  $\leq$  LIN (límite inferior del rango normal) institucional, plaquetas  $<$  450,000/mm<sup>3</sup>, no blastos o promielocitos en sangre periférica,  $<$  5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica  $<$  20%, y no infiltración extramedular.

<sup>b</sup> **Criterios de Respuesta Citogenética**: completa (0% metafases Ph+) o parcial ( $>$ 0%–35%). RCyM (0%–35%) que combina tanto completa como parcial.

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

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

### Distribución:

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

### Metabolismo:

Dasatinib se metaboliza ampliamente en los seres humanos por múltiples enzimas implicadas en la transformación de los metabolitos. En sujetos sanos que recibieron 100 mg de

dasatinib marcado con [<sup>14</sup>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 del 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 [<sup>14</sup>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 orgánica:** Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal. Es esperable que la concentración plasmática de dasatinib aumente en casos de insuficiencia hepática.

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

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

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

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

En estudios de desarrollo embrionario, dasatinib provocó letalidad fetal asociada con disminución en el tamaño de las ratas recién nacidas y alteraciones esqueléticas en el feto tanto en las ratas como en las conejas gestantes. Estos efectos se produjeron tanto en ratas como en conejas a dosis que no producían toxicidad maternal. No se conocen los efectos de dasatinib sobre la fertilidad de machos y hembras.

En ratones, la inmunodepresión inducida por dasatinib se relacionó con la dosis y se controló eficazmente mediante reducción de la dosis y/o cambios en la pauta posológica.

Dasatinib tuvo potencial fototóxico en un estudio de fototoxicidad de captación de rojo neutro *in vitro* en fibroblastos de ratón.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con dasatinib.

## **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. Período de validez:**

2 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación.**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase.**

Blísters Alu/Alu (blíster con calendario y blíster monodosis perforado) y frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno a prueba de niños.

Envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos con película; en 4 blísters de 14 comprimidos recubiertos con película cada uno.

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos con película, cada uno en blísters monodosis perforados.

Envases 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 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 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.**

### **20 mg**

EU/1/06/363/004 - 56 comprimidos recubiertos con película (blísters).  
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).

### **50 mg.**

EU/1/06/363/005 - 56 comprimidos recubiertos con película (blísters).  
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 comprimidos recubiertos con película (blísters monodosis).  
EU/1/06/363/002 - 60 comprimidos recubiertos con película (frasco)

### **70 mg.**

EU/1/06/363/006 - 56 comprimidos recubiertos con película (blísters).  
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).

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

20 de noviembre de 2006.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.**

Agosto 2007

## **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.**

Diagnóstico Hospitalario.

## **12. PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO.**

**SPRYCEL 20 mg comprimidos recubiertos con película**, envase x 56 comprimidos, 4 Blisters x 14: CN 656418.9; PVL= 1.804,12 €; PVP= 1.849,02 €; PVPIVA= 1.922,98 €.

**SPRYCEL 50 mg comprimidos recubiertos con película**, envase x 56 comprimidos, 4 Blisters x 14: CN 656419.6; PVL= 3.608,23 €; PVP= 3.653,13 €; PVPIVA= 3.799,26 €.

**SPRYCEL 70 mg comprimidos recubiertos con película**, envase x 56 comprimidos, 4 Blisters x 14: CN 656420.2; PVL= 3.608,23 €; PVP= 3.653,13 €; PVPIVA= 3.799,26 €.

**LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE  
FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS.**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), <http://www.ema.europa.eu/>.



# SPRYCEL<sup>®</sup>

---

dasatinib



Bristol-Myers Squibb

Códigoxxxxxxxxxx