



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3250-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 6 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-0000-14088-17-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-14088-17-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DASONIB / DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg; aprobada por Certificado N° 56.756

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.L.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DASONIB / DASATINIB, Farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-05522724-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-05522777-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.756, cuando mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-14088-17-8

flb

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.04.06 09:22:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Proyecto de Prospecto Información para el Profesional
Industria Argentina

DASONIB 20 – 50 – 70 – 100

DASATINIB 20 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto 20 mg contiene:

Dasatinib 20 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica 5 mg, Alcohol polivinílico / dióxido de titanio/
PEG 3000/ talco 3 mg, Estearato de magnesio 2 mg, Dióxido de silicio coloidal
1 mg, Celulosa/Lactosa c.s.p. 103 mg

Cada comprimido recubierto 50 mg contiene:

Dasatinib 50 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica 12,5 mg, Alcohol polivinílico/dióxido de
titanio/ PEG 3000/talco 8,0 mg, Estearato de magnesio 5 mg, Dióxido de silicio
coloidal 2,5 mg, Celulosa/Lactosa c.s.p. 258 mg

Cada comprimido recubierto 70 mg contiene:

Dasatinib 70 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica 17,5 mg, Alcohol polivinílico/ dióxido de
titanio/ PEG 3000/ talco 10 mg, Estearato de magnesio 7 mg, Dióxido de silicio
coloidal 3,5 mg, Celulosa/Lactosa c.s.p. 360 mg

Cada comprimido recubierto 100 mg contiene:

Dasatinib 100 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica 25 mg, Alcohol polivinílico/dióxido de titanio/
PEG 3000/talco 15 mg, Estearato de magnesio 10 mg, Dióxido de silicio
coloidal 5 mg, Celulosa/Lactosa c.s.p. 515 mg

IF-2018-05522/24-AR-N-DETM#ANMAT

MINISTERIO DE SALUD

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de múltiples tirosina quinasas. Código ATC: L01XE06.

INDICACIONES

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

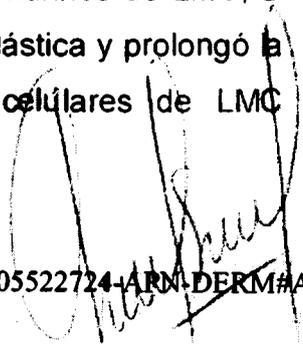
Dasatinib está además indicado para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfóide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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, los receptores kinasa de las efrinas (EPH) y el receptor del PDGF-. 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, D Dasatinib previno la progresión de la LMC crónica a fase blástica y prolongó la supervivencia de los ratones implantados con líneas celulares de LMC


IF-2018-05522724-ARN-DERM#ANMAT

19

obtenidas de pacientes, en diversas localizaciones, incluido el sistema nervioso central.

Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) de Dasatinib se alcanzaron entre 0,5 a 6 horas (T_{máx}) después de la administración oral. Dasatinib muestra aumentos del AUC proporcionales a la dosis y una cinética de eliminación lineal en un rango de dosis de 15 mg a 240 mg/día. La vida media terminal promedio de Dasatinib es de 3-5 horas. Los datos de un estudio de 54 individuos sanos a los cuales se les administró una dosis única de 100 mg de Dasatinib 30 minutos después de consumir una comida de alto contenido en grasa, mostraron un aumento del 14% en el AUC medio de Dasatinib. Los efectos de la comida que se observaron no fueron clínicamente relevantes.

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 93% al 96% y no fue dependiente de la concentración a lo largo del rango de 100-500 ng/ml.

Metabolismo: Dasatinib es ampliamente metabolizado en humanos, principalmente por la enzima 3A4 del citocromo P450. La enzima CYP3A4 fue la principal responsable de la formación del metabolito activo. Las enzimas flavina 3-monooxigenasa (FMO-3) y uridina difosfatoglucoronosiltransferasa (UGT) también participan en la formación de metabolitos del Dasatinib. En microsomas del hígado humano, el Dasatinib fue un inhibidor tiempo dependiente débil de la CYP3A4. La exposición del metabolito activo, equipotente a Dasatinib representa aproximadamente el 5% del AUC de Dasatinib. Esto indica que es improbable que el metabolito activo de Dasatinib tenga un papel importante en la farmacología observada de la droga. Dasatinib también tuvo otros metabolitos oxidativos inactivos.

Eliminación: La eliminación se produce predominantemente por las heces, principalmente como metabolitos. Después de una dosis oral única de Dasatinib marcado con [¹⁴C], se recuperó 4% y 85% de la radioactividad en orina y heces, respectivamente. En 10 días 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.

Poblaciones especiales: Los análisis farmacocinéticos de datos demográficos indican que no hay efectos clínicamente relevantes de la edad y el género en la farmacocinética de Dasatinib.

No se ha evaluado la farmacocinética de Dasatinib en pacientes pediátricos.

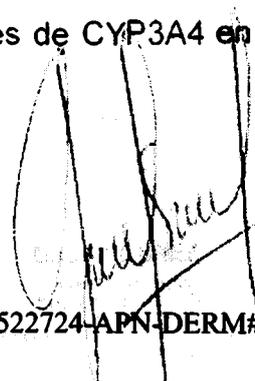
Deterioro de la función hepática: Actualmente no hay estudios clínicos realizados con Dasatinib en pacientes con disfunción hepática (los estudios clínicos han excluido a los pacientes con ALT o AST >2,5 veces el límite superior del rango normal o bilirrubina total >2 veces el límite superior del rango normal). La metabolización de Dasatinib es principalmente hepática. Se recomienda tener precaución en pacientes con disfunción hepática.

Deterioro de la función renal: No se realizaron estudios clínicos con Dasatinib en pacientes con función renal disminuida. Menos del 4% de Dasatinib y sus metabolitos se eliminan por vía renal.

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.

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



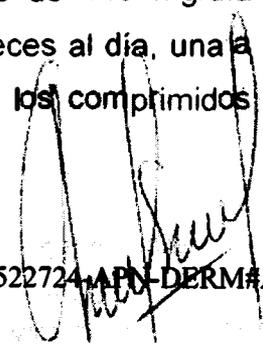
El uso concomitante de Dasatinib con medicamentos inductores de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contienen *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) pueden reducir significativamente la exposición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

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 co-administración de Dasatinib con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides del cornezuelo de centeno (ergotamina, dihidroergotamina).

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 ó 2 horas después de la administración de Dasatinib.

POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada de Dasatinib para leucemia mieloide crónica (LMC) es de 100 mg administrado oralmente una vez al día, ya sea en la mañana o en la noche. La dosis inicial recomendada de Dasatinib para leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada, leucemia mieloide crónica (LMC) en fase mieloblástica o linfoblástica, o LLA Ph+ es de 140 mg/día administrado oralmente en dos dosis divididas (70 mg dos veces al día, una a la mañana y una a la noche). No se deben partir o triturar los comprimidos



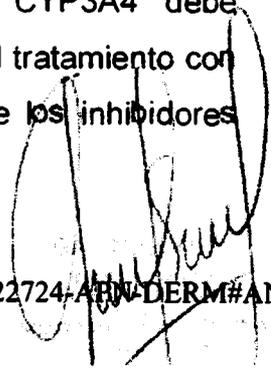
recubiertos, se deben tomar enteros. Dasatinib puede tomarse con o sin alimento.

En los estudios clínicos, se continuó el estudio con Dasatinib hasta que se observó una progresión de la enfermedad o hasta que ya no era tolerado por el paciente. No se ha investigado el efecto de suspender el tratamiento después de lograr una respuesta citogénica completa (complete cytogenic response CCyR).

Modificación de la dosis

Inductores concomitantes potentes de CYP3A4: El uso de inductores concomitantes potentes de CYP3A4 puede reducir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib y su uso debe evitarse (por ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina y fenobarbital). La hierba de San Juan (St. John's Wort) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib de forma impredecible y su uso debe evitarse. De acuerdo con los estudios farmacocinéticos, en caso que se deba coadministrar un inhibidor potente de CYP3A4, se debe considerar un aumento de la dosis de Dasatinib. Si se aumenta la dosis de Dasatinib, debe monitorizarse cuidadosamente al paciente para detectar toxicidad (Ver interacciones farmacológicas).

Inhibidores concomitantes potentes de CYP3A4: Los inhibidores de CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib. El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib y su uso debe evitarse. Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con un potencial nulo o mínimo de inhibición de enzimas. Si se debe administrar Dasatinib con un inhibidor de CYP3A4 potente, se debe considerar una disminución de la dosis hasta 20 mg diarios. Si no se toleran 20 mg/día, el uso de inhibidores potentes de CYP3A4 debe interrumpirse, o bien Dasatinib debe suspenderse hasta que el tratamiento con el inhibidor haya terminado. Cuando se interrumpa el uso de los inhibidores



potentes, debe permitirse un periodo de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis de Dasatinib (Ver interacciones farmacológicas).

Incremento gradual de la dosis

En estudios clínicos de pacientes adultos con LMC y LLA Ph+, se permitió el incremento gradual de la dosis a 140 mg una vez al día (LMC en fase crónica) o 100 mg 2 veces al día (LMC en fase avanzada y la LLA Ph+) en pacientes que no habían alcanzado respuestas hematológicas o citogénicas a la dosis inicial recomendada.

Ajustes de la dosis para reacciones adversas

Mielosupresión

En los estudios clínicos, se controló la mielosupresión mediante la interrupción o reducción de la dosis o la discontinuación de la terapia del estudio. Se ha usado el factor de crecimiento hematopoyético en pacientes con mielosupresión resistente. Las normas para las modificaciones de las dosis están resumidas en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Ajustes de la Dosis para Neutropenia y Trombocitopenia

<p>LMC en Fase Crónica (dosis inicial 100 mg una vez al día)</p>	<p>ANC* < 0,5 x 10⁹ /L o Plaquetas <50 x 10⁹ /L</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpir dasatinib hasta que ANC ≥ 1,0 x 10⁹ /L y plaquetas ≥ 50 x 10⁹ /L. 2. Reanudar el tratamiento con dasatinib a la dosis inicial original si la recuperación ocurre en ≤ 7 días. 3. Si las plaquetas son < 25 x 10⁹ /L u ocurre recurrencia de ANC < 0,5 x 10⁹ /L durante >7 días. repetir el paso 1 y reanudar el dasatinib con una dosis reducida de 80 mg una vez al día (segundo episodio) o discontinuar (tercer episodio).
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Controlar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, interrumpir dasatinib hasta que ANC > 1,0 x 10⁹ /L y 9 plaquetas > 20 x 10⁹ /L y reanudar a la dosis inicial original. 3. Si hay recurrencia de citopenia. repetir el paso 1 y reanudar con dasatinib a una dosis reducida de 50 mg dos veces al día (segundo episodio) o 40 mg dos veces al día (tercer episodio). 4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considere la posibilidad de un incremento gradual de la dosis

*Recuento absoluto de neutrófilos, (absolute neutrophil count, ANC)

Reacciones adversas no hematológicas:

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

Pacientes pediátricos: no está recomendado el uso de Dasatinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

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: pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada. Sin embargo, Dasatinib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

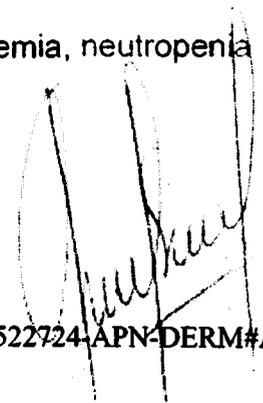
Insuficiencia renal: no se han realizado ensayos clínicos con Dasatinib en pacientes con función renal reducida (en los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1,5 veces el límite superior del rango de normalidad). Como el aclaramiento renal de Dasatinib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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión: el tratamiento con Dasatinib se asocia a anemia, neutropenia y trombocitopenia.



Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. Deberán realizarse hemogramas completos cada semana durante los 2 primeros meses, y posteriormente cada mes o con la frecuencia que le sea indicada clínicamente. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló interrumpiendo temporalmente la administración de Dasatinib o reduciendo la dosis.

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

Sangrado: en todos los ensayos clínicos, se produjeron hemorragias en el sistema nervioso central (SNC) en < 1% de los pacientes. Nueve casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron, según los Criterios de Toxicidad Común (CTC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo hemorragia digestiva grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes que generalmente requirieron interrupción del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes.

La mayoría de los sangrados relacionados fueron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4. Adicionalmente, los estudios de función plaquetar in vivo e in vitro sugieren que el tratamiento con Dasatinib afecta de modo reversible a la activación de plaquetas.

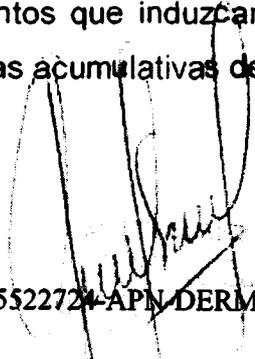
En los ensayos clínicos iniciales de Dasatinib se excluyó a aquellos pacientes que tomaban medicamentos antiagregantes o anticoagulantes. En ensayos posteriores, se permitió el uso de anticoagulantes, ácido acetilsalicílico y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) junto con Dasatinib si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

Retención de líquidos: Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En todos los ensayos clínicos, se informó de una retención grado 3 ó 4 en el 10%

de los pacientes, e incluyó derrames pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y el 1% de los pacientes respectivamente. En < 1% de los pacientes se notificó ascitis y edema generalizado grado 3 ó 4. En el 1% de los pacientes se presentó edema pulmonar grado 3 ó 4. Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de toráx. Los derrames pleurales graves pueden requerir toracocentesis y oxigenoterapia. La retención de líquidos se trató normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides. A pesar de que el perfil de seguridad de Dasatinib en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar episodios de retención de líquidos y deben ser monitorizados cuidadosamente. La retención de líquidos se notificó menos frecuentemente en pacientes tratados con una pauta posológica de una vez al día comparados con pautas de dos veces al día en dos ensayos de fase III de optimización de dosis.

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

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



antraciclinas. La hipopotasemia o hipomagnesemia debe corregirse antes de la administración de Dasatinib.

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

Hipertensión arterial pulmonar (HTPA)

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

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido

inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal. Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con DASONIB. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con DASONIB se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento.

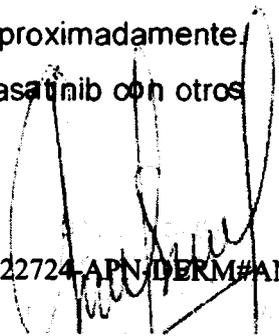
Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de DASATINIB

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

En base a los estudios in vitro, a concentraciones clínicamente relevantes, la unión de Dasatinib a las proteínas plasmáticas es del 96% aproximadamente. No se han realizado estudios para evaluar la interacción de Dasatinib con otros



medicamentos que se unan a proteínas. Se desconoce el potencial de desplazamiento y su importancia clínica.

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de DASATINIB

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

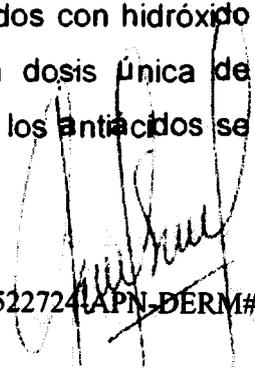
Antagonistas de receptores histamina-2 e inhibidores de la bomba de protones:

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

En un ensayo de dosis única en sujetos sanos, la administración de famotidina 10 horas antes de una dosis única de Dasatinib redujo la exposición a Dasatinib en un 61%. Debe valorarse el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas-H2 o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciban tratamiento con Dasatinib.

Antiácidos:

Los datos preclínicos demuestran que la solubilidad de Dasatinib es pH-dependiente. En sujetos sanos, el uso simultáneo de antiácidos con hidróxido de aluminio/magnesio y Dasatinib redujo el AUC de una dosis única de Dasatinib un 55% y la C_{máx} un 58%. Sin embargo, cuando los antiácidos se

IF-2018-05522724-APN--DERM#ANMAT

administraron 2 horas antes de una dosis única de Dasatinib, no se observaron cambios relevantes en la concentración o la exposición a Dasatinib. Así pues, los antiácidos deben administrarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de Dasatinib.

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por DASATINIB

El uso simultáneo de Dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un ensayo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de Dasatinib aumentó el AUC y la C_{máx} de la simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4 un 20% y 37% respectivamente.

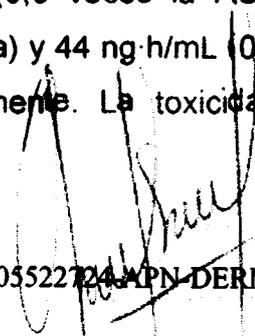
No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de Dasatinib. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo Dasatinib. La información in vitro indica un riesgo potencial de interacción con sustratos CYP2C8, tales como glitazonas.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo (categoría D):

Dasatinib puede ocasionar daño al feto al ser administrado a una mujer embarazada. En estudios no clínicos, a concentraciones plasmáticas inferiores a las observadas en seres humanos que reciben dosis terapéuticas de Dasatinib, se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. En las ratas se observó muerte fetal. Tanto en ratas como en conejos, las dosis más bajas de Dasatinib probadas (rata: 2,5 mg/Kg/día [15 mg/m²/día] y conejo: 0,5 mg/Kg/día [6 mg/m²/día]) generaron toxicidad embrio-fetal.

Estas dosis produjeron AUC materna de 105 ng·h/mL (0,3 veces la AUC humana en hembras a una dosis de 70 mg dos veces al día) y 44 ng·h/mL (0,1 veces la AUC humana) en ratas y conejos respectivamente. La toxicidad


IF-2018-05522724-APN-~~DERM~~#ANMAT

embrio-fetal incluyó malformaciones esqueléticas en múltiples sitios (omóplato, húmero, fémur, radio, costillas, clavícula), osificación reducida (esternón; vértebras torácicas, lumbares y sacras; falanges de las extremidades delanteras, pelvis y hueso hioide), edema y microhepatia.

Se debe advertir a las mujeres que existe un riesgo potencial para el feto y que deben evitar quedar embarazadas. Si se usa Dasatinib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando Dasatinib, la paciente debe ser advertida respecto del riesgo potencial para el feto.

Madres lactantes:

Se desconoce si Dasatinib se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido a la potencialidad de reacciones adversas graves al Dasatinib en lactantes, se debe decidir si se interrumpirá el amamantamiento o el uso del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

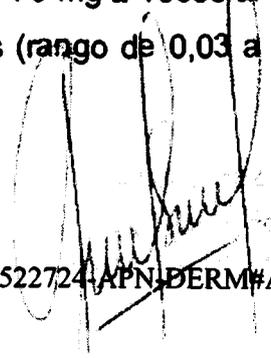
EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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.

REACCIONES ADVERSAS

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Dasatinib en 2182 pacientes con leucemia en estudios clínicos (dosis inicial de 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día, ó 70 mg 2 veces al día). La duración promedio del tratamiento fue de 11 meses (rango de 0,03 a 26 meses).



La mayoría de los pacientes tratados con Dasatinib experimentaron reacciones adversas al fármaco en algún momento. Se discontinuó el uso del fármaco por las reacciones adversas al mismo en el 9% de los pacientes con LMC en fase crónica, 10% con LMC en fase acelerada, 15% con LMC en fase mieloblástica y 8% con LMC en fase linfoblástica o LLA Ph+. En un estudio de optimización de la dosis de fase III en pacientes con LMC en fase crónica, la tasa de interrupción debido a reacciones adversas fue inferior en pacientes tratados con 100 mg una vez por día que en pacientes tratados con 70 mg dos veces por día (4% y 12%, respectivamente).

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia (en 20% de los pacientes) incluyeron eventos de retención de líquido, diarrea, cefalea, erupción cutánea, náuseas, hemorragia, fatiga y disnea.

Las reacciones adversas graves informadas con más frecuencia incluyeron derrame pleural (9%), pirexia (3%), neumonía (3%), infección (2%), neutropenia febril (4%), hemorragia gastrointestinal (4%), disnea (3%), sepsis (1%), diarrea (2%), insuficiencia cardíaca congestiva (2%), y derrame pericárdico (1%).

Todas las reacciones adversas (excepto las alteraciones de laboratorio) que se informaron en al menos un 10 % de los pacientes en los estudios de Dasatinib se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en >10% de todos los pacientes (Todos los grados) en estudios clínicos.

Reacción Adversa	Todos los pacientes (n=2182)		Fase Crónica ^a (n=1150)	Fase Acelerada (n=502)	Fase Mieloblástica (n=280)	Fase Linfoblástica y LLA Ph+ (n=250)
	Todos los grados	Grados 3/4	Grados 3/4	Grados 3/4	Grados 3/4	Grados 3/4
	Porcentaje (%) de Pacientes					
Retención de líquido	37	8	6	7	13	7
Edema superficial localizado	20	<1	<1	1	1	<1
Derrame pleural	22	5	4	5	10	6
Otro tipo de retención de líquido	10	3	3	3	6	2
Edema generalizado	3	<1	<1	1	<1	1
Insuficiencia cardíaca	2	1	2	<1	2	1

congestiva/ Disfunción cardiaca ^b						
Derrame pericárdico	3	1	1	1	2	0
Edema pulmonar	2	1	1	1	1	1
Ascitis	<1	<1	0	0	1	<1
Hipertensión pulmonar	1	<1	<1	0	1	1
Diarrea	31	3	3	4	5	4
Cefaleas	24	1	1	1	1	2
Erupción cutánea ^c	22	1	1	1	1	1
Náuseas	22	1	1	1	2	2
Hemorragia	21	6	2	11	12	8
Hemorragia gastrointestinal	7	4	1	8	9	5
Hemorragia en el sistema nervioso central	1	<1	0	<1	<1	2
Fatiga	21	2	2	3	1	2
Disnea	20	4	5	4	5	2
Dolor musculoesquelético	14	1	2	1	1	<1
Pirexia	13	1	1	2	3	1
Vómitos	13	1	1	1	1	2
Dolor abdominal	10	1	1	<1	1	2

^a Los datos de la fase crónica incluyen a los pacientes a quienes se recetó cualquier dosis de dasatinib. Para las diversas reacciones adversas en pacientes con LMC en fase crónica que reciben la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez por día, (Ver Tabla 4).

^b Incluye disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, miocardiopatía, miocardiopatía congestiva, disfunción diastólica, fracción de eyección disminuida, e insuficiencia ventricular.

^c Incluye eritema, eritema multiforme, erupción exfoliativa, eritema generalizado, urticaria, milios, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustulosa, descamación cutánea, irritación de la piel, erupción del lupus eritematoso sistémico, urticaria vesiculosa, y erupción vesicular.

En un estudio aleatorizado de Fase II de LMC en fase crónica, 101 pacientes fueron tratados con Dasatinib (dosis inicial de 70 mg dos veces por día) y 49 pacientes fueron tratados con imatinib (Dosificación inicial de 800 mg por día [400 mg dos veces por día]). En este estudio se permitieron grupos cruzados a la terapia alternativa. La duración media de la terapia antes de los grupos cruzados fue mayor para Dasatinib (19 meses) que para imatinib (3 meses). Las reacciones adversas seleccionadas se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacciones adversas seleccionadas en estudio aleatorizado de fase II (LMC en fase crónica).

Reacción Adversa	Dasatinib ^a (n=101)		Imatinib ^a (n=49)	
	Todos los grados	Grados 3/4	Todos los grados	Grados 3/4
	Porcentaje (%) de Pacientes			
Diarrea	37	2	29	2
Retención de líquido	36	7	43	0
Derrame pleural	23	5	0	0
Edema superficial localizado	17	1	41	0
Edema generalizado	2	0	4	0
Insuficiencia cardiaca congestiva/ Disfunción cardiaca ^b	2	1	0	0
Derrame pericárdico	1	0	0	0
Edema pulmonar	3	2	0	0
Hipertensión pulmonar	1	0	0	0
Náuseas	24	0	33	0
Hemorragia	18	1	8	0
Hemorragia gastrointestinal	3	1	0	0
Vómitos	10	0	24	0

^a Dosis inicial: Dasatinib 70 mg dos veces al día, imatinib 800 mg diarios (400 mg dos veces al día).

^b Incluye disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, miocardiopatía, miocardiopatía congestiva, disfunción diastólica, fracción de eyección disminuida, e insuficiencia ventricular.

En el estudio de optimización de la dosis de Fase III en pacientes con LMC en fase crónica, la duración media de la terapia fue de aproximadamente de 12 meses (intervalo <1-20 meses). Las diversas reacciones adversas se muestran por dosificación en **Tabla 4**.

Tabla 4. Reacciones adversas seleccionadas informadas en el estudio de optimización de la dosis de Fase III (LMC en fase crónica).

Reacción Adversa	100 mg QD (n=165)		140 mg QD ^a (n=163)		50 mg BID ^a (n=167)		70 mg BID ^a (n=167)	
	Todos los grados	Grados 3/4	Todos los grados	Grados 3/4	Todos los grados	Grados 3/4	Todos los grados	Grados 3/4
	Porcentaje (%) de Pacientes							
Diarrea	23	1	26	3	26	3	25	4
Retención de líquido	24	2	33	4	27	4	32	5
Edema superficial localizado	14	0	14	1	14	0	16	0
Derrame pleural	10	2	20	2	16	3	18	2
Edema	2	0	3	0	0	0	0	0

generalizado								
Insuficiencia cardiaca congestiva/ Disfunción cardiaca ^b	0	0	2	1	1	1	4	2
Derrame pericárdico	1	1	4	1	2	1	2	1
Edema pulmonar	0	0	0	0	1	0	2	1
Hipertensión pulmonar	0	0	0	0	0	0	1	1
Hemorragia	10	1	12	1	9	2	14	2
Hemorragia gastrointestinal	1	1	2	0	4	2	4	2

^a Dosis inicial de dasatinib no recomendada para LMC en fase crónica.

^b Incluye disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, miocardiopatía, miocardiopatía congestiva, disfunción diastólica, fracción de eyección disminuida, e insuficiencia ventricular.

Alteraciones de laboratorio

Generalmente se informó mielosupresión en todas las poblaciones de pacientes. La frecuencia de neutropenia Grado 3 ó 4, trombocitopenia y anemia fue mayor en los pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en la LMC en fase crónica (Tabla 5). Se informó mielosupresión en pacientes con valores de laboratorio iniciales normales como así también en pacientes con alteraciones preexistentes de laboratorio. En los pacientes que experimentaron mielosupresión severa, la recuperación generalmente ocurrió después de la interrupción de la dosis o su reducción; la interrupción permanente del tratamiento ocurrió en el 1% de los pacientes. Se informaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina de Grado 3 ó 4 e hipocalcemia e hipofosfatemia de Grado 3 ó 4 en pacientes con cualquiera de las fases de LMC pero se informaron con una mayor frecuencia en pacientes con LMC en fase mieloblástica o linfoblástica y LLA Ph+. Las elevaciones en transaminasas o bilirrubina usualmente se manejaron con una reducción o interrupción de la dosis.

Tabla 5. Alteraciones de laboratorio de Grados 3/4 CTC en estudios clínicos.

Reacción Adversa	Fase Crónica (n=1150)	Fase Acelerada (n=502)	Fase Mieloblástica (n=280)	Fase Linfoblástica LLA Ph+ (n=250)

Parámetros Hematológicos	Porcentaje (%) de Pacientes			
Neutropenia	46	68	80	78
Trombocitopenia	41	71	81	78
Anemia	18	55	75	45
Parámetros Bioquímicos				
Hipofosfatemia	10	12	19	20
Hipocalcemia	2	7	16	11
Transaminasa glutámico pirúvica sérica elevada (serum glutamic pyruvic transaminase, SGPT) (ALT)	1	3	6	7
Transaminasa glutámico oxalacética sérica elevada (serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGOT) (AST)	1	1	4	5
Bilirrubina elevada	1	1	4	5
Creatinina elevada	1	2	3	1

^aLos datos de la fase crónica incluyen a los pacientes a quienes se le recetó cualquier dosis de dasatinib. Para anomalías de laboratorio en pacientes con LMC en fase crónica que reciben la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez por día, ver Tabla 6. Grados CTC: neutropenia (Grado 3 $\geq 0,5-1,0 \times 10^9/L$, Grado 4 $< 0,5 \times 10^9/L$); trombocitopenia (Grado 3 $\geq 10-50 \times 10^9/L$, Grado 4 $< 10 \times 10^9/L$); anemia (hemoglobina $\geq 65-80$ g/L, Grado 4 < 65 g/L); creatinina elevada (Grado 3 $> 3-6 \times$ limite superior del rango normal (upper limit normal, ULN), Grado 4 $> 6 \times$ ULN); bilirrubina elevada (Grado 3 $> 3-10 \times$ ULN, Grado 4 $> 10 \times$ ULN); SGOT o SGPT elevadas (Grado 3 $> 5-20 \times$ ULN, Grado 4 $> 20 \times$ ULN); hipocalcemia (Grado 3 $< 7,0-6,0$ mg/dL, Grado 4 $< 6,0$ mg/dL); hipofosfatemia (Grado 3 $< 2,0-1,0$ mg/dL, Grado 4 $< 1,0$ mg/dL).

Los pacientes con desarrollo de hipocalcemia de Grado 3 ó 4 durante el curso de la terapia con Dasatinib a menudo se recuperaron con un suplemento de calcio por vía oral. En el estudio aleatorizado de Fase II, la frecuencia de neutropenia de Grado 3 ó 4, trombocitopenia y anemia fue de 63%, 56% y 19%, respectivamente, en el grupo de Dasatinib y 39%, 14% y 8%, respectivamente, en el grupo de imatinib. La frecuencia de hipocalcemia de Grado 3 ó 4 fue 4% en el grupo de Dasatinib y 0% en el grupo de imatinib. Las alteraciones de laboratorio informadas en el estudio de optimización de la dosis de Fase III en pacientes con LMC en fase crónica se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Anomalías de laboratorio de Grados 3/4 CTC en estudio de optimización de la dosis de Fase III (LMC en Fase crónica).

Reacción Adversa	100 mg QD (n=165)	140 mg QD ^a (n=163)	50 mg BID ^a (n=167)	70 mg BID ^a (n=167)
	Porcentaje (%) de Pacientes			

Parámetros Hematológicos				
Neutropenia	34	43	46	43
Trombocitopenia	22	40	34	38
Anemia	10	19	18	17
Parámetros Bioquímicos				
Hipofosfatemia	8	6	7	7
Hipocalcemia	2	3	1	2
Transaminasa glutámico pirúvica sérica elevada (serum glutamic pyruvic transaminase, SGPT) (ALT)	0	1	1	1
Transaminasa glutámico oxalacética sérica elevada (serum glutamic oxalacetic transaminase, SGOT) (AST)	1	1	0	0
Bilirrubina elevada	1	2	0	1
Creatinina elevada	0	1	0	1

^aDosificación inicial de dasatinib no recomendada para LMC en fase crónica.

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

SOBREDOSIFICACION Y TRATAMIENTO

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

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

Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez” Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde” Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional “A. Posadas” Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría “Sor María Ludovica” Tel.: (0221) 451-5555”

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

38

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO
CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y
NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original.

Almacenar a temperatura ambiente, entre 15°C a 30°C.

PRESENTACIONES

Para todas sus concentraciones envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Envases de Uso Hospitalario Exclusivo conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 56.756

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

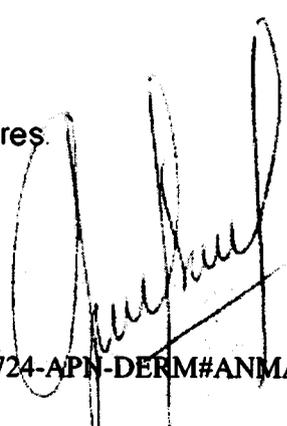
TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Laprida N° 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Fecha última revisión:

IF-2018-05522724-APN-DERM#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-05522724-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 2 de Febrero de 2018

Referencia: 14088-17-8 prospecto dasonib

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.02 09:01:52 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.02 09:01:53 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

DASONIB 20 – 50 – 70 – 100

DASATINIB 20 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto 20 mg contiene:

Dasatinib 20 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Alcohol polivinílico / dióxido de titanio/ PEG 3000/ talco, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Celulosa/Lactosa

Cada comprimido recubierto 50 mg contiene:

Dasatinib 50 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Alcohol polivinílico / dióxido de titanio/ PEG 3000/ talco, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Celulosa/Lactosa

Cada comprimido recubierto 70 mg contiene:

Dasatinib 70 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Alcohol polivinílico / dióxido de titanio/ PEG 3000/ talco, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Celulosa/Lactosa

Cada comprimido recubierto 100 mg contiene:

Dasatinib 100 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Alcohol polivinílico / dióxido de titanio/ PEG 3000/ talco, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Celulosa/Lactosa

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO

IF-2018-0552776-APN-DERM#ANMAT

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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico

¿Qué es DASONIB y para que se utiliza?

DASONIB contiene el principio activo dasatinib. Este medicamento se utiliza para tratar la leucemia mieloide crónica (LMC) en adultos. 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. DASONIB inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

DASONIB también se utiliza para tratar la leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), y LMC blástica linfóide en adultos 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. DASONIB inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

Si tiene alguna duda sobre cómo actúa DASONIB o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico.

Qué necesita saber antes de empezar a tomar DASONIB

No tome DASONIB:

Si es alérgico a dasatinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento incluidos en su composición.

Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico antes de empezar tomar DASONIB

Si está tomando medicamentos para hacer la sangre más fluida o prevenir los trombos.

85
OLIO

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 DASONIB: 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

Si alguna vez ha tenido o podría tener en este momento una infección por el virus de la hepatitis B. Esto se debe a que DASONIB podría hacer que la hepatitis B se volviese activa de nuevo, lo que puede resultar mortal en algunos casos. El médico deberá comprobar atentamente si hay signos de esta infección antes de comenzar el tratamiento.

Su médico vigilará periódicamente su estado para comprobar si DASONIB tiene el efecto deseado. También se le harán análisis de sangre periódicamente mientras esté recibiendo DASONIB.

Niños y adolescentes

No se recomienda la administración de DASONIB para pacientes menores de 18 años. La experiencia con el uso de DASONIB en este grupo de edad es limitada.

Otros medicamentos y DASONIB

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Los siguientes medicamentos no deben usarse durante el tratamiento con DASONIB:

ketoconazol, itraconazol – medicamentos para los hongos

eritromicina, claritromicina, telitromicina – antibióticos

ritonavir – un medicamento antiviral

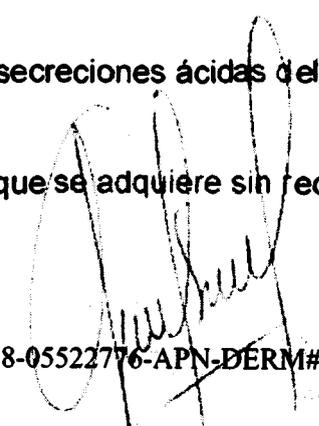
dexametasona – un corticoide

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



3710
36

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 DASONIB.

Informe a su médico si está tomando medicamentos para hacer la sangre más fluida o prevenir los trombos.

Toma de DASONIB con alimentos y bebidas

No tome DASONIB con pomelo o jugo de pomelo

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, informe inmediatamente a su médico. DASONIB no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Su médico le informará del riesgo potencial de tomar DASONIB durante el embarazo.

Se recomienda tanto a los varones como a las mujeres que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con DASONIB.

Si está en período de lactancia, informe a su médico. Debe interrumpir la lactancia mientras esté tomando DASONIB.

Conducción y uso de máquinas

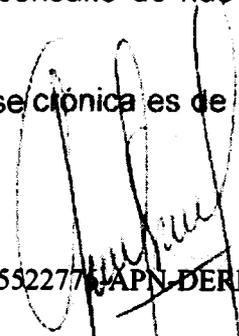
Tenga especial cuidado al conducir o usar máquinas si experimenta efectos adversos como mareos o visión borrosa. Se desconoce si DASONIB puede afectar a su capacidad de conducir o usar máquinas.

DASONIB contiene lactosa Si su médico le ha dicho que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Cómo tomar DASONIB

DASONIB solamente se le recetará por un médico con experiencia en el tratamiento de la leucemia. 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. DASONIB 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.

Cómo tomar DASONIB

Trague los comprimidos enteros. No los fraccione. Pueden tomarse con o sin alimentos.

Instrucciones especiales de manipulación de DASONIB

Es poco probable que los comprimidos de DASONIB se rompan, pero si se rompen las personas que no sean los pacientes, deben usar guantes al manipular DASONIB.

Durante cuánto tiempo tomar DASONIB

Tome DASONIB diariamente hasta que su médico le indique que interrumpa el tratamiento. Asegúrese de tomar DASONIB durante el tiempo que se le ha recetado.

Si toma más DASONIB® del que debe

Si toma más comprimidos que los indicados o si alguna otra persona accidentalmente toma sus comprimidos, comuníquese inmediatamente con el médico, el farmacéutico o el hospital para recibir indicaciones.

La experiencia referente a la sobredosis de Dasatinib en los ensayos clínicos está limitada a casos aislados. Sobredosis de 280 mg por día durante una semana se notificaron en dos pacientes y ambos desarrollaron un descenso significativo en el recuento de plaquetas. Considerando que Dasatinib se asocia con mielosupresión grado 3 ó 4, los pacientes que hayan tomado una dosis mayor de la recomendada



deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de mielosupresión y tratados con la terapia de soporte adecuada.

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

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

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Si olvidó tomar DASONIB

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.

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

si tiene fiebre, dolor en la boca o en la garganta, escozor o descamación de la piel y/o de las mucosas

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

Problemas digestivos: diarrea, sensación de malestar (náuseas, vómitos)

Piel, cabello, ojos, generales: erupción cutánea, fiebre, hinchazón en la cara, en las manos y en los pies, dolor de cabeza, cansancio o debilidad, hemorragias

Dolor: dolor muscular, dolor de barriga (abdominal)

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 por herpes virus, infección de las vías respiratorias superiores, infección grave de la sangre o tejidos (incluyendo casos poco frecuentes con desenlaces mortales).

Corazón y pulmones: palpitaciones, latido cardíaco irregular, insuficiencia cardíaca congestiva, músculo cardíaco débil, presión sanguínea elevada, presión sanguínea elevada en los pulmones, tos

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, cardenales, 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, presión sanguínea elevada en las arterias (vasos sanguíneos) que van a los pulmones

Problemas digestivos: inflamación del páncreas, úlcera péptica, inflamación del tubo digestivo, hinchazón de la barriga (abdomen), desgarramiento en la piel del canal anal, dificultad al tragar, inflamación de la vesícula biliar, bloqueo de los conductos biliares, reflujo gastro-esofágico (el ácido y otros contenidos del estómago vuelven a la garganta)

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, manchas bien definidas con la aparición repentina de fiebre y recuento de glóbulos blancos elevado (dermatosis neutrofílica), pérdida de audición sensibilidad a la luz, alteración visual, aumento de desgarramientos oculares, 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 el cabello, alteraciones en las manos y los pies, fallo renal, frecuencia urinaria, aumento del tamaño de las mamas en los hombres, alteraciones en la menstruación, debilidad general y malestar, función tiroidea baja, pérdida de equilibrio mientras se camina, osteonecrosis (una enfermedad donde se reduce el aporte sanguíneo a los huesos que puede causar pérdida y muerte ósea), artritis, hinchazón de la piel en cualquier lugar del cuerpo.

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, niveles bajos de linfocitos (tipo de glóbulo blanco) en la sangre niveles elevados de colesterol en sangre, hinchazón de los nódulos linfáticos, 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), aumento de troponina (enzima que se encuentra principalmente en el corazón y en el músculo esquelético), gammaglutamil transferasa aumentada (enzima que se encuentra principalmente en el hígado).

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), ataque al corazón (interrupción del aporte de sangre al corazón) enfermedad arterial coronaria (del corazón), inflamación del tejido que cubre el corazón y los pulmones, coágulos sanguíneos, coágulos de sangre en los pulmones

Problemas digestivos: pérdida de nutrientes vitales como proteínas de su aparato digestivo, obstrucción intestinal, fistula anal (apertura anormal del ano a la piel que rodea el ano), insuficiencia de la función renal, diabetes

Piel, pelo, ojos, generales: convulsión, inflamación del nervio óptico que puede causar una pérdida de visión completa o parcial, manchas azuladas a violáceas en la piel, función tiroidea anormalmente elevada, inflamación de la glándula tiroidea, ataxia (asociada a la pérdida de coordinación muscular), dificultad al caminar, aborto espontáneo, inflamación de la piel de los vasos sanguíneos, fibrosis cutánea

Cerebro: derrame cerebral, episodio temporal de insuficiencia neurológica causada



por la pérdida de flujo sanguíneo, parálisis del nervio facial, demencia

Otros efectos adversos observados (frecuencia no conocida) incluyen:

Inflamación de los pulmones

Sangrado en el estómago o en el intestino que puede causar la muerte

Recurrencia (reactivación) de la infección por el virus de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado (una infección del hígado)

Reacción con fiebre, ampollas en la piel, y ulceración de las mucosas

Trastornos renales con síntomas tales como edema y resultados anormales de ensayos de laboratorio como proteínas en la orina y bajo nivel de proteínas en sangre

Su médico examinará si tiene algunos de estos efectos durante su tratamiento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original.

Almacenar a temperatura ambiente, entre 15°C a 30°C.

PRESENTACIONES

IF-2018-05522776-APN-DERM#ANMAT

an.A.T.
FOLIO 97

Para todas sus concentraciones envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Envases de Uso Hospitalario Exclusivo conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 56.756

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Provincia de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Laprida N° 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Fecha última revisión:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-05522776-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 2 de Febrero de 2018

Referencia: 14088-17-8 inf paciente dasonib

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.02 09:02:08 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.02 09:02:08 -03'00'