



"2015 -- Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN Nº **6125**

BUENOS AIRES 31 JUL 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004339-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

LV

d /



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

DISPOSICIÓN Nº

61251

Que a fojas 220 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada FONTRAX / DASATINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DASATINIB 20 mg - 50 mg - 70 mg - 100 mg, aprobada por Certificado Nº 55.922 y Disposición Nº 7622/10 propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 89 a 96, 124 a 131 y 159 a 166, para los rótulos, de fojas 97 a 123, 132 a 158 y 167 a 193, para los prospectos y de fojas 194 a 217, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7622/10 los rótulos autorizados por las fojas 89 a 96, los prospectos autorizados por las fojas 97 a 123 y la información para el

LV

d d



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

DISPOSICIÓN N° **6125**

paciente autorizada por las fojas 194 a 201, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.922 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004339-15-1

DISPOSICIÓN N°

6125

Jfs

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6125** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.922 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7622/10.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-018606-09-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 1013/12.	Rótulos de fs. 89 a 96, 124 a 131 y 159 a 166, corresponde desglosar de fs. 89 a 96. Prospectos de fs. 97 a 123, 132 a 158 y 167 a 193, corresponde desglosar de fs. 97 a 123. Información para el paciente de fs. 194 a 217, corresponde desglosar de fs. 194 a 201.

LV

d l



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de Autorización N° 55.922 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **31 JUL 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-004339-15-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

6 1 2 5

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1358/2015
A.N.M.A.T.



Laboratorios
RICHMOND

31 JUL 2015



FONTRAX®

PROYECTO DE ROTULO

FONTRAX®
Dasatinib 20 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib (monohidrato)	20 mg
Crospovidona	4,5 mg
Cellastose 80	70,26 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,5 mg
Talco	2,85 mg
Estearil fumarato de sodio	2 mg
Hipromelosa 2910/5	1,29 mg
Polietilenglicol 8000	0,35 mg
Dióxido de titanio	0,85 mg
Metil parabeno	0,02 mg
Lactosa micronizada	0,64 mg
Agua purificada	21 mg

PRESENTACION

30 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Conservar a una temperatura hasta 30°C


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 55.922

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 Nº519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Nota: Igual texto para las presentaciones de 60



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

2



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6125



FONTRAX®

PROYECTO DE ROTULO

FONTRAX®
Dasatinib 50 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib (monohidrato)	50 mg
Crospovidona	11,25 mg
Cellactose 80	175,65 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,25 mg
Talco	6,85 mg
Estearil fumarato de sodio	5mg
Hipromelosa 2910/5	2,83 mg
Polietilenglicol 8000	0,77 mg
Dióxido de titanio	1,85 mg
Metilparabeno	0,04 mg
Lactosa micronizada	1,4 mg
Agua purificada	47 mg

PRESENTACION

30 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Conservar a una temperatura hasta 30°C

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

3

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 55.922

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Nota: Igual texto para las presentaciones de 60



LABORATORIOS RICHMOND
Farm Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

4



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6125



FONTRAX®

PROYECTO DE ROTULO

FONTRAX®
Dasatinib 70 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib (monohidrato)	70 mg
Crospovidona	15,75 mg
Cellactose 80	245,91 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,75 mg
Talco	9,22 mg
Estearil fumarato de sodio	7 mg
Hipromelosa 2910/5	3,4 mg
Polietilenglicol 8000	0,93 mg
Dióxido de titanio	2,22 mg
Metilparabeno	0,045 mg
Lactosa micronizada	1,68 mg
Agua purificada	56 mg

PRESENTACION

30 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Conservar a una temperatura hasta 30°C

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M N. 15581

5

LABORATORIOS RICHMOND
Lic/Elvira Zini
Apoderada

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 55.922

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 Nº519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.


“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Nota: Igual texto para las presentaciones de 60



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N 15581

6



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6125



FONTRAX®

PROYECTO DE ROTULO

FONTRAX®
Dasatinib 100 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib (monohidrato)	100 mg
Crospovidona	22,50 mg
Cellactose 80	351,30 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg
Talco	13,18 mg
Estearil fumarato de sodio	10 mg
Hipromelosa 2910/5	4,85 mg
Polietilenglicol 8000	1,33 mg
Dióxido de titanio	3,18 mg
Metilparabeno	0,08 mg
Lactosa micronizada	2,40 mg
Agua purificada	80 mg

PRESENTACION

30 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Conservar a una temperatura hasta 30°C


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 55.922


**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Nota: Igual texto para las presentaciones de 60



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

8



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

25



FONTRAX®

PROYECTO DE PROSPECTO

FONTRAX®
Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Dasatinib (monohidrato)	20 mg
Crospovidona	4,5 mg
Lactosa monohidrato/Celulosa en polvo	70,26 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,5 mg
Talco	2,85 mg
Estearil fumarato de sodio	2 mg
Hipromelosa 2910/5	1,29 mg
Polietilenglicol 8000	0,35 mg
Dióxido de titanio	0,85 mg
Metil parabeno	0,02 mg
Lactosa micronizada	0,64 mg
Agua purificada	21 mg

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Dasatinib (monohidrato)	50 mg
Crospovidona	11,25 mg
Lactosa monohidrato/Celulosa en polvo	175,65 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,25 mg
Talco	6,85 mg
Estearil fumarato de sodio	5mg
Hipromelosa 2910/5	2,83 mg
Polietilenglicol 8000	0,77 mg
Dióxido de titanio	1,85 mg
Metilparabeno	0,04 mg
Lactosa micronizada	1,4 mg
Agua purificada	47 mg



Laboratorios
RICHMOND

0125



FONTRAX®

Cada comprimido recubierto 70 mg contiene:


Dasatinib (monohidrato)	70 mg
Crospovidona	15,75 mg
Lactosa monohidrato/Celulosa en polvo	245,91 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,75 mg
Talco	9,22 mg
Estearil fumarato de sodio	7 mg
Hipromelosa 2910/5	3,4 mg
Polietilenglicol 8000	0,93 mg
Dióxido de titanio	2,22 mg
Metilparabeno	0,045 mg
Lactosa micronizada	1,68 mg
Agua purificada	56 mg


Cada comprimido recubierto 100 mg contiene:

Dasatinib (monohidrato)	100 mg
Crospovidona	22,50 mg
Lactosa monohidrato/Celulosa en polvo	351,30 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg
Talco	13,18 mg
Estearil fumarato de sodio	10 mg
Hipromelosa 2910/5	4,85 mg
Polietilenglicol 8000	1,33 mg
Dióxido de titanio	3,18 mg
Metilparabeno	0,08 mg
Lactosa micronizada	2,40 mg
Agua purificada	80 mg

ACCION TERAPEUTICA

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


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana-Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apodefada



Laboratorios
RICHMOND

6125



FONTRAX®

INDICACIONES

Dasatinib está indicado para el tratamiento de adultos con:

- Leucemia mieloide crónica (LMC), recientemente diagnosticada con cromosoma filadelfia positivo (Ph+), en fase crónica.
- Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica, acelerada, o blástica mieloide o linfoide, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluyendo imatinib.
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

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

In vitro, Dasatinib fue activo en líneas celulares leucémicas que representan variantes de la enfermedad sensible y resistente al imatinib mesilato. Dasatinib inhibió el crecimiento las líneas celulares de la leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia linfoblástica aguda (LLA), que sobreexpresan BCR-ABL. En las condiciones de los ensayos, Dasatinib fue capaz de superar la resistencia a imatinib resultado de mutaciones en el dominio quinasa BCR-ABL, la activación de vías de señalización alternativas que afectan a las quinasas de la familia SRC (LYN, HCK) y a la sobreexpresión de múltiples genes resistentes.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de Dasatinib se observan entre 0,5 y 6 horas (T_{max}) después de la administración oral. Dasatinib exhibe incrementos proporcionales de la dosis en AUC y características de eliminación lineales en el rango de dosis de 15 mg a 240 mg/día. La vida media terminal promedio global de Dasatinib es de 3 a 5 horas.

Los datos de un ensayo de 54 sujetos sanos en los que se administró una dosis única de 100 mg de Dasatinib, 30 minutos después del consumo de una comida rica en grasas, dio lugar a un aumento del 14% en el AUC medio de



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

Dasatinib. Los efectos de los alimentos observados no fueron clínicamente relevantes.

Distribución

En los pacientes, Dasatinib tiene un volumen aparente de distribución de 2.505 L, lo que sugiere que el fármaco se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. La unión de Dasatinib y su metabolito activo a las proteínas plasmáticas humanas in vitro fue de aproximadamente 96% y 93%, respectivamente, sin dependencia de la concentración en el rango de 100 a 500 ng/mL.

Metabolismo

Dasatinib es ampliamente metabolizado en humanos, principalmente por la enzima citocromo P450 3A4. CYP3A4 fue el principal enzima responsable de la formación del metabolito activo. La flavina monooxigenasa 3 (FMO-3) y uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT), son enzimas también están involucradas en la formación de metabolitos Dasatinib.

La exposición del metabolito activo, que es equipotente a Dasatinib, representa aproximadamente el 5% de la AUC de Dasatinib. Esto indica que el metabolito activo de Dasatinib es poco probable que juegue un papel importante en la farmacología observada del fármaco. Dasatinib también tiene varios otros metabolitos oxidativos inactivos.

El Dasatinib es un inhibidor dependiente del tiempo débil del CYP3A4. A concentraciones clínicamente relevantes, Dasatinib no inhibe el CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, o 2E1. El Dasatinib no es un inductor de las enzimas CYP humanos.

Eliminación

La eliminación es principalmente a través de las heces. Después de una dosis oral única de Dasatinib marcado con [¹⁴C], aproximadamente el 4% y el 85% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y las heces, respectivamente, dentro de los 10 días. Dasatinib inalterado, alcanza el 0,1% y el 19% de la dosis administrada en la orina y las heces, respectivamente, con el resto de la dosis siendo metabolitos.

Efectos de la edad y sexo

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

12

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apodofada



Laboratorios
RICHMOND

6125



FONTRAX®

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

Modificación de la dosis

Inductores fuertes de CYP3A4 concomitantes

El uso concomitante de inductores de CYP3A4 puede disminuir la concentración plasmática de Dasatinib y debe evitarse (ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutin, fenobarbital). El síndrome de John Stevens puede disminuir la concentración plasmática impredeciblemente y debe evitarse. Si los pacientes deben coadministrarse a inductores fuertes de CYP3A4, basándose en estudios farmacocinéticos, debe considerarse el aumento de la dosis de Dasatinib. Si la dosis de Dasatinib aumenta, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente por toxicidad.

Inhibidores fuertes de CYP3A4 concomitantes

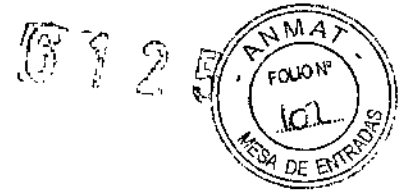
Los inhibidores de CYP3A4 (ej. ketaconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib. El jugo de uva, también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib y ser evitado.

Si es posible, se recomienda la selección de un medicamento alternativo concomitante sin o con mínimo potencial de inhibición enzimática. Si Dasatinib debe ser administrado con un inhibidor de CYP3A4, debe considerarse la disminución de la dosis. Basado en estudios farmacocinéticos, debe considerarse una disminución de la dosis a 20 mg diaria, en pacientes que toman 100mg diarios de Dasatinib.

Para pacientes de Dasatinib que toman 140mg diarios, desde considerarse la disminución de la dosis a 40mg diarios. Esta reducción de la dosis de Dasatinib, se predice para ajustar el área bajo la curva (AUC) para el rango



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

observado sin inhibidores de CYP3A4. Sin embargo, no hay documentación clínica de estos ajustes en pacientes que reciben fuerte inhibidores de CYP3A4. Si Dasatinib no es tolerado luego de reducir la dosis, cualquiera de los dos debe ser discontinuado, o Dasatinib debe ser interrumpido hasta que finalice el tratamiento con el inhibidor. Cuando el inhibidor fuerte es discontinuado, debe permitirse un periodo de limpieza de una semana antes de aumentar la dosis de Dasatinib.

Escalado de dosis

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

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

En los ensayos clínicos, la mielosupresión necesitó una reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento en estudio. Se administraron factores de crecimiento hematopoyéticos en los pacientes con mielosupresión resistente. Los criterios 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>RAN* < 0,5 x 10⁹/l o plaquetas < 50 x 10⁹/l</p>	<p>1) Suspender el tratamiento hasta RAN ≥ 1,0 x 10⁹ /l y plaquetas ≥ 50 x 10⁹ /l</p> <p>2) Reanudar el tratamiento con Dasatinib a la dosis inicial original, si la recuperación ocurre en ≤ 7 días</p> <p>3) Si las plaquetas < 25 x 10⁹ /l y/o la recurrencia del RAN < 0,5 x 10⁹ /l por > 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día por el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir más la dosis a 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o discontinuar el tratamiento (para</p>
--------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



Laboratorios
RICHMOND

6125



FONTRAX®

<p>LMC en fase acelerada, LMC en fase blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg, una vez al día)</p>	<p>RAN* < 0,5 x 10⁹/l o plaquetas < 10 x 10⁹/l</p>	<p>pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo, incluyendo imatinib)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Descartar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado y/o biopsia medular). 2) Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN $\geq 1,0 \times 10^9 /l$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9 /l$ y reanudar la dosis inicial original. 3) Ante un nuevo episodio de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio). 4) Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considerar el aumento de la dosis a 180 mg una vez al día.
--------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Reacciones adversas no hematológicas

Si con el uso de Dasatinib, aparece una reacción adversa no hematológicas esperar hasta que el evento se resuelva o vuelva a la normalidad.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna

ADVERTENCIAS

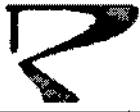
Mielosupresión

El tratamiento con Dasatinib se asocia con trombocitopenia, neutropenia y anemia severa. Esta ocurrencia, es más frecuente en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica.

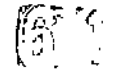
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

15

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvirá Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

En un ensayo de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica, con resistencia o tolerancia al tratamiento previo con imatinib, se reportó mielosupresión grado 3 ó 4 menor frecuentemente en pacientes tratados con 100mg una vez al día que en pacientes tratados con otros regímenes de dosis.

Deberán realizarse hemogramas completos semanalmente, durante los 2 primeros meses, y luego mensualmente o como sea indicado clínicamente. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló deteniendo la administración de dasatinib o reduciendo la dosis.

Eventos relacionados con sangrado

Además de causar trombocitopenia en humanos, Dasatinib causa disfunción plaquetaria *in vitro*. En todos los estudios, las hemorragias severas del sistema nervioso central (SNC), incluyendo las fatales, ocurren en 1% de los pacientes que reciben Dasatinib. Las hemorragias gastrointestinales severas, incluyendo las fatales, ocurren en el 4% de los pacientes y generalmente requieren la interrupción del tratamiento y transfusiones. Otros casos de hemorragia severa, ocurren en el 2% de los pacientes. La mayoría de los eventos de sangrado fueron relacionados con trombocitopenias severas.

En los ensayos clínicos iniciales de Dasatinib, se excluyeron aquellos pacientes que tomaban medicamentos que inhiben la función plaquetaria o anticoagulantes. En ensayos posteriores, se permitió el uso de anticoagulantes, ácido acetilsalicílico y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) junto con Dasatinib, si el recuento de plaquetas era $> 50.000-75.000/mm^3$. Hay que tener precaución si los pacientes toman inhibidores de la función plaquetaria o anticoagulantes.

Retención de líquidos

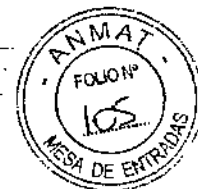
Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En ensayos clínicos, se reportó en más de 10% de los pacientes, la retención de líquidos severa. Ascitis severa, edema pulmonar, y edema generalizado fueron reportados cada uno en $\leq 1\%$ de los pacientes.

En los pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de efusión, como es la disnea o tos seca, debe evaluarse el pecho por rayos X. La efusión pleural severa puede requerir toracocentesis y oxígeno terapia. Los eventos de retención de líquidos, son tratados comúnmente con medidas de apoyo que incluyen diuréticos y tratamientos cortos con esteroides. En estudios de dosis



Laboratorios
RICHMOND

6925



FONTRAX®

optima, los eventos de retención de líquidos fueron reportados menos frecuentemente con una dosis diaria que con otros regímenes de dosis.

Prolongación de QT

Los datos *in vitro* sugieren que Dasatinib tiene capacidad de prolongar la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QT). En un ensayo clínico, de 2440 pacientes tratados con Dasatinib y 16 pacientes (1%) reportaron una prolongación QTc como una reacción adversa. 22 pacientes (1%) experimentaron un QTcF > 500 mseg. En 865 pacientes con leucemia, tratados con Dasatinib en estudios de fase 2, el cambio máximo en QTsF (90% por encima del intervalo de confianza) desde un rango basal cambio de 7,0mseg a 13,4mseg.

Dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QTc. Esto incluye pacientes con hipocalcemia, 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.

Falla cardíaca congénita, disfunción del ventrículo izquierdo e infarto de miocardio

Se reportaron reacciones adversas en un 7% de 258 pacientes que toman Dasatinib, incluyendo 1,6% de los pacientes con cardiomiopatía, falla cardíaca congestiva, disfunción diastólica, infarto miocárdico fatal, y disfunción ventricular izquierda. Monitorear a los pacientes con signos y síntomas consistentes, con disfunción cardíaca y tratados apropiadamente.

Hipertensión arterial pulmonar

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

17

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6125



FONTRAX®

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Drogas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib

Inhibidores de CYP3A4: El Dasatinib es un sustrato de CYP3A4. En un estudio de 18 pacientes con tumores sólidos, 20 mg de Dasatinib una vez al día coadministrado con 200 mg de ketoconazol dos veces al día aumentó el C_{max} de Dasatinib y el AUC, de cuatro y cinco veces, respectivamente.

El uso concomitante de Dasatinib y fármacos que inhiben el CYP3A4, puede aumentar la exposición a Dasatinib, por lo que debe evitarse.

En pacientes que reciben tratamiento con Dasatinib, una vigilancia estrecha de la toxicidad y una reducción de la dosis de Dasatinib se debe considerar si la administración sistémica de inhibidores potentes de CYP3A4 no se puede evitar.

Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib

Inductores de CYP3A4: Cuando se administró una dosis única por la mañana de Dasatinib, por 8 días continuos de administración por la tarde continua de 600 mg de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, la media de C_{max} y AUC de Dasatinib se redujeron en un 81% y 82%, respectivamente. Deben considerarse agentes alternativos con menor potencial de inducción enzimática. Si Dasatinib debe administrarse con un inductor de CYP3A4, un aumento de la dosis de Dasatinib debe considerarse.

Antiácidos: Los datos preclínicos demuestran que la solubilidad de Dasatinib es dependiente del pH. En un ensayo de 24 sujetos sanos, la administración de 30 ml de hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio 2 horas antes de una dosis única de 50 mg de Dasatinib se asoció con ningún cambio relevante en la AUC de Dasatinib; sin embargo, el Dasatinib C_{max} aumentó 26%. Cuando 30ml de hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio se administró a los mismos temas de forma concomitante con una dosis de 50 mg de Dasatinib se observaron una reducción del 55% en el AUC de Dasatinib y una reducción del 58% en la C_{max}. La administración simultánea de Dasatinib con antiácidos debe ser evitado. Si se necesita tratamiento con antiácidos, la dosis de antiácido debe administrarse al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de Dasatinib.

Antagonistas H₂ / Inhibidores de la Bomba de Protones: La supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, famotidina y omeprazol) es probable que reduzca la exposición a Dasatinib.

18

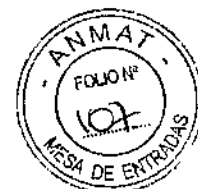
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6125



FONTRAX®

En un ensayo de 24 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 50 mg de Dasatinib 10 horas después de famotidina, redujo el AUC y la C_{máx} de Dasatinib en un 61% y 63%, respectivamente.

En un ensayo de 14 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de Dasatinib 22 horas después de una dosis de omeprazol 40 mg en estado estacionario, redujeron el AUC y la C_{máx} de Dasatinib en un 43% y 42%, respectivamente.

No se recomienda el uso concomitante de antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones con Dasatinib. El uso de antiácidos (por lo menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de Dasatinib) debe ser considerado en lugar de Antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciben tratamiento con Dasatinib.

Drogas que pueden tener alterar su concentración plasmática por Dasatinib

Sustratos del CYP3A4: Los datos de dosis única de un ensayo de 54 sujetos sanos indican que la media C_{max} y el AUC de simvastatina, un sustrato de CYP3A4, se incrementaron en un 37% y un 20%, respectivamente, cuando simvastatina se administró en combinación con una dosis única de 100 mg de Dasatinib. Por lo tanto, los sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico como alfentanilo, astemizol, terfenadina, cisaprida, ciclosporina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina), se debe administrar con precaución en pacientes que reciben Dasatinib.

Embarazo categoría D

Resumen del Riesgo

Dasatinib puede causar daño cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios con Dasatinib en mujeres embarazadas. Sin embargo, en estudios de reproducción animal, toxicidad embrionario-fetal, incluyendo malformaciones esqueléticas fueron observadas a dosis de Dasatinib, produciendo concentraciones de plasma por debajo a las humanas en pacientes que reciben dosis terapéuticas de Dasatinib. Si Dasatinib es usado durante el embarazo, o si las pacientes se embarazan mientras están tomando Dasatinib, la paciente debe estar advertida del riesgo potencial al feto.

Basándose en la experiencia humana, se sospecha que Dasatinib puede causar malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural, y efectos farmacológicos dañinos en el feto cuando se administra durante el embarazo.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Ljc. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas Neonatales/Fetales: Se han reportado transferencias transplacentarias de Dasatinib. Dasatinib se ha medido en el plasma fetal y el líquido amniótico, y las concentraciones resultaron ser comparables a las del plasma materno.

Hidropesía fetal y bicitopenia fetal se han comunicado con la exposición materna a Dasatinib. Ha habido otros informes de la exposición a Dasatinib materna y no se encontraron resultados fetales adversos.

Fertilidad

Dasatinib puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo. Advertir a las mujeres en edad fértil para evitar el embarazo, que puede incluir el uso de la anticoncepción, durante el tratamiento.

Asesorar a los pacientes para que se comuniquen con su médico si quedan embarazadas, o si sospecha que está embarazada mientras está tomando Dasatinib.

Lactancia

Se desconoce si Dasatinib está presente en la leche materna. Sin embargo Dasatinib está presente en la leche de las ratas lactantes. Debido a que muchas drogas son excretadas por leche humana y debido al potencial de las reacciones adversas serias en infantes lactantes por Dasatinib, debe tomarse una decisión sobre discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes menores de 18 años de edad.

Uso geriátrico

En un ensayo de LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, 25 pacientes (10%) tenían ≥ 65 años de edad, y 7 pacientes (3%) tenían al ≥ 75 años de edad. De los 2.182 pacientes en estudios clínicos de Dasatinib con resistencia o intolerancia al tratamiento con imatinib, 547 (25%) tenían ≥ 65 años de edad y 105 (5%) tenían al ≥ 75 años de edad.

No se observaron diferencias en la eficacia entre los pacientes de mayor edad y más jóvenes. En comparación con los pacientes menores de 65 años, los



Laboratorios
RICHMOND

6 1 2 5



FONTRAX®

pacientes mayores de 65 años tienen más probabilidades de experimentar toxicidad.

Falla hepática

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Dasatinib fue evaluado en voluntarios sanos con función hepática normal y pacientes con moderada (Child-Pugh clase B) y grave (Child-Pugh clase C) insuficiencia hepática. En comparación con los voluntarios sanos con función hepática normal, los parámetros farmacocinéticos de dosis normalizadas, disminuyeron en los pacientes con insuficiencia hepática.

Es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución al administrar Dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática.

Se evaluaron dosis de Dasatinib de 50 mg y 20 mg en ocho pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y siete pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), respectivamente. Controles emparejados con función hepática normal también fueron evaluados y recibieron una dosis de 70 mg de Dasatinib. En comparación con sujetos con función hepática normal, los pacientes con insuficiencia hepática moderada tuvieron disminuciones en la dosis normalizada de C_{max} y AUC en un 47% y 8%, respectivamente. En los pacientes con insuficiencia hepática grave con dosis normalizada, C_{max} disminuyó en un 43% y el AUC disminuyó un 28% en comparación con los controles normales. Estas diferencias en la C_{max} y AUC no son clínicamente relevantes. El ajuste de dosis no es necesario en pacientes con insuficiencia hepática.

Falla renal

Actualmente no hay estudios clínicos con Dasatinib en pacientes con función renal alterada. Menos del 4% de Dasatinib y sus metabolitos se excretan por vía renal.

Toxicidad embrionario-fetal

Dasatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Han sido reportados efectos adversos fetales e infantes, de mujeres que han tomado Dasatinib durante el embarazo.

En los estudios de reproducción animal toxicidad embrionario-fetal, incluyendo malformaciones esqueléticas, en ratas y conejos se observaron

21

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

025



FONTRAX®

concentraciones plasmáticas inferiores que en los humanos que reciben dosis terapéuticas de Dasatinib. Si Dasatinib se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando Dasatinib, la paciente debe ser informada sobre el riesgo potencial para el feto.

Advertir a las mujeres en periodo fértil para evitar el embarazo, lo que puede incluir el uso de la anticoncepción, durante el tratamiento con Dasatinib.

Carcinogénesis, mutagénesis, y problemas de la fertilidad

En un estudio de carcinogénesis de dos años, se administraron dosis orales en ratas, de 0,3, 1 y 3 mg/kg/día. La dosis más alta resultó en un nivel exposición al fármaco en plasma (AUC) de aproximadamente 60% de la exposición humana a 100 mg una vez al día. El Dasatinib produjo a dosis altas un aumento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas de células escamosas y papilomas en el útero, y el cuello uterino de hembras, y a baja dosis adenoma de próstata en los hombres.

Dasatinib fue clastogénico cuando se ensayó in vitro en células de ovario de hámster chino, con y sin activación metabólica. El Dasatinib no fue mutagénico cuando se probó en un ensayo in vitro de células bacterianas (test de Ames) y no fue genotóxico en un estudio in vivo de micronúcleo de rata.

El Dasatinib no afectó el apareamiento o la fertilidad en ratas macho y hembra en la exposición al fármaco en plasma (AUC), similar a la exposición humana a 100 mg al día; sin embargo, Dasatinib indujo letalidad embrionaria.

En estudios de dosis repetidas, la administración de Dasatinib resultó en un tamaño reducido y la secreción de las vesículas seminales y una próstata, vesícula seminal, y los testículos inmaduros.

La administración de Dasatinib produjo inflamación uterina y la mineralización en los monos, y los ovarios quísticos y la hipertrofia ovárica en roedores.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Mielosupresión
- Eventos relacionados con sangrado.
- Retención de líquidos
- Prolongación QT

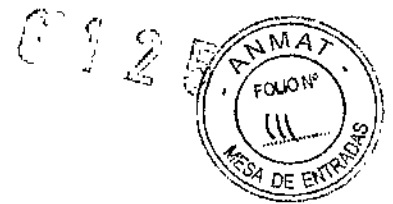
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

22

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

- Insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda, e infarto de miocardio
- Hipertensión arterial pulmonar

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco, no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Dasatinib en los ensayos clínicos que incluyeron 258 pacientes con LMC en fase crónica con diagnóstico reciente y 2.182 pacientes con LMC o LLA Ph+ resistentes o intolerantes a imatinib.

En el ensayo de LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, con un mínimo de 36 meses de seguimiento y una promedio de duración del tratamiento de 37 meses, la dosis media diaria promedio fue de 99 mg.

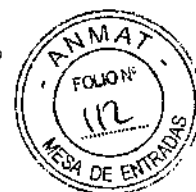
En ensayos clínicos de LMC o LLA Ph+ resistentes o intolerantes a imatinib, 1520 pacientes tenían un mínimo de 2 años de seguimiento y 662 pacientes con LMC en fase crónica tenían un mínimo de 60 meses de seguimiento (a partir de dosis de 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día, o 70 mg dos veces al día). Entre los pacientes con LMC en fase crónica y resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, la duración media del tratamiento con 100 mg de Dasatinib una vez al día, fue de 37 meses (rango 1-65 meses). La media de duración del tratamiento con 140 mg de Dasatinib una vez al día fue de 15 meses (rango de 0,03 a 36 meses) para la LMC en fase acelerada, 3 meses (rango 0,03-29 meses) para la LMC en fase blástica mielóide, y 3 meses (rango 0,1 a 10 meses) para la LMC blástica linfóide.

La mayoría de los pacientes tratados con Dasatinib experimentaron reacciones adversas en algún momento. En el ensayo de LMC en fase crónica, de diagnóstico reciente, se modificó el tratamiento de reacciones adversas en el 6% de los pacientes tratados con Dasatinib con un mínimo de 12 meses de seguimiento. Después de un mínimo de 36 meses de seguimiento, la tasa de interrupción acumulada fue del 9%. Entre los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, la tasa de discontinuación de reacciones adversas a los 2 años fueron del 15% en la LMC en fase crónica, para todas las dosis, el 16% LMC en fase acelerada, 15% en la fase blástica mielóide CML, 8% en LMC en fase blástica linfóide, y el 8% en LLA Ph+. En un ensayo de optimización de dosis en pacientes con resistencia o intolerancia al



Laboratorios
RICHMOND

6125



FONTRAX®

tratamiento previo con imatinib y LMC en fase crónica con un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa de interrupción de reacciones adversas fue del 18% en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LMC en fase crónica, de diagnóstico reciente, incluyen mielosupresión, eventos de retención de líquidos (efusión pleural, edema localizado superficial, edema generalizado), diarrea, dolor de cabeza, dolor de musculo esquelético, erupción cutánea y náuseas. Los derrames pleurales fueron reportados en 50 pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, incluyeron mielosupresión, eventos de retención de líquidos, diarrea, dolor de cabeza, disnea, erupciones en la piel, fatiga, náusea y hemorragia.

Las reacciones adversas severas más frecuentes en los pacientes con LMC en fase crónica, recientemente diagnosticada, incluyen derrame pleural (4%), hemorragia (2%), insuficiencia cardíaca congestiva (1%), hipertensión pulmonar (1%), y pirexia (1%). Las reacciones adversas severas más frecuentemente reportadas en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, incluyeron derrame pleural (11%), hemorragia gastrointestinal (4%), neutropenia febril (4%), disnea (3%), neumonía (3%), pirexia (3%), diarrea (3%), infección (2%), insuficiencia cardíaca congestiva / disfunción cardíaca (2%), derrame pericárdico (1%), y hemorragia del SNC (1%).

Leucemia mieloide crónica (LMC)

Reacciones adversas (excluyendo anomalías de laboratorio) fueron reportadas en al menos 10% de los pacientes que se muestran en la tabla 2 por pacientes con LMC en fase crónica, recientemente diagnosticados, y las tablas 3 y 4 para pacientes con CML con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

24


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Efvira Zini
Apoderada

Tabla. 2 Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada (mínimo de 36 meses de seguimiento)

Reacción adversa	Todos los grados		Grado 3/4	
	Dasatinib (n=258)	Imatinib (n=258)	Dasatinib (n=258)	Imatinib (n=258)
	Porcentaje de pacientes (%)			
Retención de líquidos	31	44	3	1
Derrame pleural	19	<1	2	0
Edema superficial localizado	13	37	0	<1
Edema generalizado	3	7	0	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/ Insuficiencia cardíaca (a)	2	1	<1	<1
Derrame pericárdico	3	1	1	0
Hipertensión pulmonar	2	0	<1	0
Edema pulmonar	1	0	0	0
Diarrea	21	22	1	1
Dolor de cabeza	13	11	0	0
Dolor de musculo esquelético	13	17	0	<1
Rash (b)	13	18	0	2
Nauseas	10	24	0	0
Fatiga	9	11	<1	0
Mialgia	6	12	0	0
Hemorragia (c)	7	7	1	1
Hemorragia gastrointestinal	2	1	1	0
Otros sangrados (d)	6	5	0	1
Sangrado del SNC	0	<1	0	<1
Vómitos	5	11	0	0
Espasmo muscular	5	21	0	<1

(a) Incluye falla cardíaca aguda, falla cardíaca congestiva, cardiomiopatía, disfunción diastólica, disminución de la fracción de eyección y disfunción de ventrículo izquierdo.

(b) Incluye eritema, eritema multiforme, rash, rash generalizado, rash macular, rash papular, rash pustular, exfoliación de la piel, y rash vesicular.

(c) Reacción adversa de interés especial con frecuencia <10%

(d) Incluye hemorragia conjuntival, hemorragia de oído, equimosis, epistaxis, hemorragia de ojos, sangrado gingival, hematoma, hematuria, hemoptisis, hematoma intraabdominal, ptequias, hemorragia escleral, hemorragia uterina, hemorragia vaginal.

Las tasas acumulativas de la mayoría de las reacciones adversas (todos los grados) en pacientes con LMC en fase crónica, recientemente diagnosticados, fue similar luego de 12 y 36 meses como mínimo en el seguimiento incluyendo falla cardíaca congestiva/disfunción cardíaca (2% vs 2%), derrame pleural (2%



Laboratorios
RICHMOND

FONTRAX®



vs 3%), edema pulmonar (<1% vs 1%), sangrado gastrointestinal (2% vs 2%), diarrea (18% vs 21%) y edema generalizado (3% vs 3%). Las tasas de reacciones adversas (todos los grados) aumentan entre los 12 y 26 meses de seguimiento incluida la retención de líquido (23% vs 31%), derrame pleural (12% vs 19%), edema superficial (10% vs 13%). Un total de 9 pacientes (3,5%) discontinuaron el tratamiento debido al derrame pleural.

A los 36 meses, hubo 17 muertes en pacientes tratados con Dasatinib (6,6%) y 20 muertes en pacientes tratados con imatinib (7,7%); 1 de cada grupo fue juzgado por un investigador como relacionado a la terapia en estudio.

Tabla. 3 Reacciones adversas reportadas en ≥10% de los pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada (mínimo de 60 meses de seguimiento)

Reacción adversa	100mg una vez al día	
	Crónico (n=165)	
	Todos los grados	Grado 3/4
	Porcentaje de pacientes (%)	
Retención de líquidos	42	5
Edema superficial localizado	21	0
Derrame pleural	24	4
Edema generalizado	4	0
Derrame pericárdico	2	1
Insuficiencia cardíaca congestiva/ Insuficiencia cardíaca (a)	0	0
Edema pulmonar	0	0
Dolor de cabeza	33	1
Diarrea	28	2
Fatiga	26	4
Disnea	24	2
Dolor de musculo esquelético	22	2
Nausea	18	1
Rash de piel (b)	18	2
Mialgia	13	0
Artralgia	12	1
Infección (incluyendo bacteriana, viral, fúngica, y no específica)	13	1
Dolor abdominal	12	1
Hemorragia	11	1



Laboratorios
RICHMOND

6125



FONTRAX®

Sangrado gastrointestinal	2	1
Sangrado en SNC	0	0
Prurito	10	1
Dolor	10	1

(a) Incluye falla cardiaca aguda, falla cardiaca congestiva, cardiomiopatía, disfunción diastólica, disminución de la fracción de eyección y disfunción de ventrículo izquierdo.

(b) Incluye erupción por la droga, eritema multiforme, eritrosis, rash exfoliante, eritema generalizado, rash genital, sarpullido, milia, rash, rash eritematosa, rash folicular, rash generalizada, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruriginoso, rash pustular, exfoliación de la piel, irritación de la piel, urticaria vesiculosa, y rash vesicular.

Las tasas acumulativas de la mayoría de las reacciones adversas (todos los grados) en pacientes con LMC en fase crónica, con un mínimo de seguimiento de 60 meses (Ver tabla 3), tratadas con una dosis inicial de 100mg una vez al día, fue idéntica con un mínimo de seguimiento de 24 a 60 meses incluyendo la falla cardiaca congestiva/disfunción cardiaca, derrame pericárdico, edema pulmonar, y sangrado gastrointestinal o similar para diarrea (27% vs 28%) y edema generalizado (3% vs 4%). Las tasas de reacciones adversas acumuladas (todos los grados) que aumentan entre 24 meses y 60 meses mínimos de seguimiento incluyen: retención de líquido general (34% vs 42%), derrame pleural (18% vs 42%), y edema superficial (18% vs 21%). Las tasas acumulativas de derrame pleural grado 3 o 4 fue 2% versus 4%, respectivamente.

Tabla. 4 Reacciones adversas reportadas en ≥10% de los pacientes con LMC en fase avanzada recientemente diagnosticada (mínimo de 60 meses de seguimiento)

Reacción adversa	140mg una vez al día					
	Acelerado (n=167)		Blástica mielóide (n=74)		Blástica linfóide (n=33)	
	Todos los grados	Grado $\frac{3}{4}$	Todos los grados	Grado $\frac{3}{4}$	Todos los grados	Grado $\frac{3}{4}$
Porcentaje de pacientes (%)						
Retención de líquidos	35	8	34	7	31	6
Edema superficial localizado	18	1	14	0	3	0
Derrame pleural	21	7	20	7	21	6
Edema generalizado	1	0	3	0	0	0
Derrame pericárdico	3	1	0	0	0	0

27

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6125



FONTRAX®

Insuficiencia cardíaca congestiva/ Insuficiencia cardíaca (a)	0	0	4	0	0	0
Edema pulmonar	1	0	4	3	0	0
Dolor de cabeza	27	1	18	1	15	3
Diarrea	31	3	20	5	18	0
Fatiga	18	2	20	1	9	3
Disnea	20	3	15	3	3	3
Dolor de musculo esquelético	11	0	8	1	0	0
Nausea	19	1	23	1	21	3
Rash de piel (b)	15	0	16	1	21	0
Artralgia	10	0	5	1	0	0
Infección (incluyendo bacteriana, viral, fúngica, y no específica)	10	6	14	7	9	0
Hemorragia	26	8	19	9	24	9
Sangrado gastrointestinal	8	6	9	7	9	3
Sangrado en SNC	1	1	0	0	3	3
Vómitos	11	1	12	0	15	0
Pirexia	11	2	18	3	6	0
Neutropenia febril	4	4	12	12	12	12

(a) Incluye falla cardíaca aguda, falla cardíaca congestiva, cardiomiopatía, disfunción diastólica, disminución de la fracción de eyección y disfunción de ventrículo izquierdo.

(b) Incluye erupción por la droga, eritema multiforme, eritrosis, rash exfoliante, eritema generalizado, rash genital, sarpullido, milia, rash, rash eritematosa, rash folicular, rash generalizada, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruriginoso, rash pustular, exfoliación de la piel, irritación de la piel, urticaria vesiculosa, y rash vesicular.

Anormalidades de laboratorio

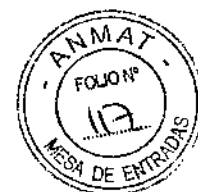
La mielosupresión fue comúnmente reportada en todos los pacientes de la población. La frecuencia de neutropenia grado 3 o 4, trombocitopenia, y anemia fue mayor en pacientes con LMC en fase avanzada que en LMC en fase crónica (Tablas 5 y 6). La mielosupresión fue reportada en pacientes con resultados de laboratorio basales normales como también en pacientes con anomalías de laboratorio pre existentes.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

En pacientes que experimentan mielosupresión severa, la recuperación generalmente ocurre luego de la interrupción o disminución de la dosis; la discontinuación permanente del tratamiento ocurre en 2% de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica y 5% de los pacientes con resistencia o intolerancia a la terapia previa con imatinib.

Las elevaciones de transaminasas o bilirrubina de grado 3 o 4, o la hipocalcemia, hipocalemia e hipofosfatemia de grado 3 o 4 fueron reportadas en pacientes con LMC con todas las fases pero fueron reportados con un aumento en la frecuencia en pacientes con LMC en fase blástica mieloide o linfocítica. Aumentos en las transaminasas o bilirrubina, fueron usualmente manejados con la reducción o interrupción de la dosis. Pacientes con hipocalcemia grado 3 o 4 en desarrollo durante el curso de la terapia con Dasatinib, a menudo se ha recuperado con la suplementación oral de calcio.

Las anomalías de laboratorio reportadas en pacientes diagnóstico reciente de LMC en fase crónica se muestran en la tabla 5. No hay discontinuación de la terapia con Dasatinib en pacientes de la población debido a los parámetros bioquímicos de laboratorio.

Tabla. 5 Pacientes con anomalías de laboratorio Grado 3 y 4 (CTC), con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica (mínimo de 36 meses de seguimiento)

	Dasatinib (n=258)	Imatinib (n=258)
	Porcentaje de pacientes (%)	
Parámetros hematológicos		
Neutropenia	24	21
Trombocitopenia	19	11
Anemia	12	9
Parámetros bioquímicos		
Hipofosfatemia	7	28
Hipocalemia	0	2
Hipocalcemia	3	2
Elevación de SGPT (ALT)	<1	2
Elevación de SGOT (AST)	<1	1
Elevación de bilirrubina	1	0
Elevación de creatinina	1	1

Grados de CTC (criterios comunes de toxicidad): neutropenia (Grado 3 $\geq 0.5 \times 10^9/L$, Grado 4 $< 0.5 \times 10^9/L$); trombocitopenia (Grado 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/L$, Grado 4 $< 25 \times 10^9/L$); anemia (hemoglobina Grado 3 $\geq 65 - < 80$ g/L, Grado 4 < 65 g/L); aumento de creatinina (Grado 3



Laboratorios
RICHMOND

6125



FONTRAX®

>3-6 por encima del rango normal), Grade 4 >6 por encima del rango normal); aumento de bilirrubina(Grado 3 >3-10 por encima del rango normal, Grado 4 >10 por encima del rango normal); aumento de SGOT o SGPT (Grado 3 >5-20 por encima del rango normal, Grado 4 >20 por encima del rango normal); hipocalcemia (Grado 3 <7.0-6.0 mg/dl, Grado 4 <6.0 mg/dl); hipofosfatemia (Grade 3 <2.0-1.0 mg/dl, Grade 4 <1.0 mg/dl); hipocalemia (Grado 3 <3.0-2.5 mmol/L, Grado 4 <2.5 mmol/L).

Tabla. 6 Anormalidades de laboratorio Grado 3 y 4 (CTC), en estudios clínicos con LMC: resistente o intolerante a la terapia previa con Imatinib.

	LMC fase crónica 100mg una vez al día (n=165)	LMC en fase avanzada 140 mg una vez al día		
		Fase Acelerado (n=157)	Fase Blástica mieloide (n=74)	Fase Blástica linfoide (n=33)
Porcentaje de pacientes (%)				
Parámetros hematológicos *				
Neutropenia	36	58	77	79
Trombocitopenia	24	63	78	85
Anemia	13	47	74	52
Parámetros bioquímicos				
Hipofosfatemia	10	13	12	18
Hipocalemia	2	7	11	15
Hipocalcemia	1	4	9	12
Elevación de SGPT (ALT)	0	2	5	3
Elevación de SGOT (AST)	1	0	4	3
Elevación de bilirrubina	1	1	3	6
Elevación de creatinina	0	2	8	0

Grados de CTC (criterios comunes de toxicidad): neutropenia (Grado 3 ≥ 0.5 - $< 1.0 \times 10^9$ /L, Grado 4 $< 0.5 \times 10^9$ /L); trombocitopenia (Grado 3 ≥ 25 - $< 50 \times 10^9$ /L, Grado 4 $< 25 \times 10^9$ /L); anemia (hemoglobina Grado 3 ≥ 65 - < 80 g/L, Grado 4 < 65 g/L); aumento de creatinina(Grado 3 >3-6 por encima del rango normal), Grade 4 >6 por encima del rango normal); aumento de bilirrubina(Grado 3 >3-10 por encima del rango normal, Grado 4 >10 por encima del rango normal); aumento de SGOT o SGPT (Grado 3 >5-20 por encima del rango normal, Grado 4 >20 por encima del rango normal); hipocalcemia (Grado 3 <7.0-6.0 mg/dl, Grado 4 <6.0 mg/dl); hipofosfatemia (Grade 3 <2.0-1.0 mg/dl, Grade 4 <1.0 mg/dl); hipocalemia (Grado 3 <3.0-2.5 mmol/L, Grado 4 <2.5 mmol/L).

*Parámetros hematológicos para dosis de 100mg una vez al día en LMC en fase crónica reflejados en un mínimo de 60 meses de seguimiento.

Dentro de pacientes con LMC fase crónica con resistencia o intolerancia a la terapia previa con imatinib, las citopenias acumulativas de Grado 3 o 4 fueron



Laboratorios
RICHMOND

6125



FONTRAX®

similares a 2 y 5 años incluyendo: neutropenia (36% vs 36%), trombocitopenia (23% vs 24%), y anemia (13% vs 13%)

Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+)

Un total de 135 pacientes con LLA Ph+ fueron tratados con Dasatinib en estudios clínicos. La duración media del tratamiento fue 3 meses (rango 0,03-31 meses). El perfil de seguridad de pacientes con LLA Ph+ fue similar a aquellos con LMC en fase blástica mieloide. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas incluyen eventos de retención de líquidos como el derrame pleural (24%) y edema superficial (19%), y desordenes gastrointestinales como diarrea (31%), náusea (24%) y vómitos (16%). También fueron reportadas hemorragia (19%), pirexia (17%), rash (16%), y disnea (16%). Las reacciones adversas reportadas más frecuentes incluyen derrame pleural (11%), sangrado gastrointestinal (7%), neutropenia febril (6%), infección (5%), pirexia (4%), neumonía (3%), diarrea (3%), náusea (2%), vómitos (2%) y colitis (2%).

Información adicional de ensayos clínicos

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en pacientes en estudios clínicos con Dasatinib con una frecuencia de $\geq 10\%$, $1\% < 10\%$, $0,1\% < 1\%$, o $< 0,1\%$. Estos eventos están incluidos en la bases de relevancia clínica.

Trastornos gastrointestinales:

- 1% - $< 10\%$: inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, gastritis, colitis (incluyendo colitis neutropénica), trastorno del tejido blando oral
- 0,1% - $< 1\%$: ascitis, disfagia, fisura anal, úlcera gastrointestinal superior, esofagitis, pancreatitis
- $< 0,1\%$: gastroenteropatía perdedora de proteínas, íleo.

Trastornos generales y condiciones de sitio de administración:

- 1% - $< 10\%$: astenia, dolor, dolor de pecho, escalofríos
- 0,1% - $< 1\%$: malestar, intolerancia a la temperatura.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- 1% - $< 10\%$: prurito, alopecia, acné, piel seca, hiperhidrosis, urticaria, dermatitis (incluyendo eczema)
- 0,1% - $< 1\%$: trastorno de la pigmentación, úlceras en la piel, trastornos vesiculares, fotosensibilidad, alteración de las uñas, dermatosis neutrofílica febril aguda, paniculitis, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar.



Laboratorios
RICHMOND

6125



FONTRAX®

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- $\geq 10\%$: tos
- $1\% - <10\%$: infiltración pulmonar, neumonitis, hipertensión pulmonar
- $0,1\% - <1\%$: asma, broncoespasmo
- $<0,1\%$: síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Trastornos del sistema nervioso:

- $1\% - <10\%$: neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia
- $0,1\% - <1\%$: amnesia, temblor, síncope
- $<0,1\%$: convulsiones, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, neuritis óptica, parálisis del nervio VII.

Sangre y del sistema linfático:

- $1\% - <10\%$: pancitopenia
- $<0,1\%$: aplasia pura de glóbulos rojos

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo:

- $1\% - <10\%$: debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmos musculares
- $0,1\% - <1\%$: rabdomiolisis, tendinitis, inflamación muscular.

Investigaciones:

- $1\% - <10\%$: Aumento de peso, pérdida de peso
- $0,1\% - <1\%$: aumento de la creatin fosfoquinasa sanguínea.

Infecciones e infestaciones:

- $1\% - <10\%$: neumonía (incluyendo bacteriana, viral, fúngica), infección/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por el virus herpes, infección enterocolitis, sepsis (incluyendo resultados fatales [0,2%]).

Trastornos metabólicos y nutricionales:

- 1% : trastornos de anorexia, apetito
- $<10\%$: hiperuricemia
- $0,1\% - <1\%$: hipoalbuminemia.

Trastornos cardíacos:

- $1\% - <10\%$: arritmias (incluyendo taquicardia), palpitaciones
- $0,1\% - <1\%$: angina de pecho, cardiomegalia, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo ventricular taquicardia)

32

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

- <0,1%: cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo.

Trastornos oculares:

- 1% - <10%: trastorno visual (incluyendo alteración de la visión, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco
- 0,1% - <1%: conjuntivitis
- <0,1%: la deficiencia visual.

Trastornos vasculares:

- 1% - <10%: enrojecimiento, hipertensión
- 0,1% - <1%: hipotensión, tromboflebitis
- <0,1%: livedo reticularis.

Trastornos psiquiátricos:

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

Trastornos del sistema reproductivo y de mama:

- 0,1% - <1%: ginecomastia, menstruación irregular.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento:

- 1% - <10%: contusión.

Trastornos auditivos y laberínticos:

- 1% - <10%: tinnitus
- 0,1% - <1%: vértigo.

Trastornos hepatobiliares:

- 0,1% - <1%: colestasis, colecistitis, hepatitis.

Trastornos renales y urinarios:

- 0,1% - <1%: frecuencia urinaria, insuficiencia renal, proteinuria.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:

- 0,1% - <1%: síndrome de lisis tumoral.

Trastornos del sistema inmunológico:

- 0,1% - <1%: hipersensibilidad (incluyendo eritema nudoso).

LABORATORIOS RICHMOND
Farm Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

0025
ANMAT
FOLIO Nº
12
MESA DE ENTRADAS
FONTRAX®

Experiencia postmarketing

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de Dasatinib posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible una estimación fiable de la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.

Desordenes cardiacos: fibrilación atrial/ aleteo atrial.

Desordenes vasculares: trombosis/embolismo (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis)

Desordenes respiratorios, torácico, mediastinal: enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar arterial.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia con sobredosis de Dasatinib en los ensayos clínicos se limita a casos aislados. La sobredosis mayor de 280 mg por día por 1 semana se informó en dos pacientes y ambos desarrollaron mielosupresión grave y hemorragia. Desde Dasatinib se asocia con mielosupresión grave, los pacientes que ingirieron más de la dosis recomendada, deben ser estrechamente monitorizados para la mielosupresión y darles el tratamiento de soporte adecuado. La sobredosis aguda en animales, se asoció con cardiotoxicidad.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Envases de 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg de Dasatinib, conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

34

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6125



FONTRAX®

CONSERVACION

Conservar a una temperatura hasta 30°C

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas."*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

*"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"*

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 55.922**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

*"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y
no puede repetirse sin una nueva receta médica."*

"Fecha de revisión última"

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

35

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

6 1 2 5
FONTRAX®



Laboratorios
RICHMOND

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FONTRAX®
DASATINIB 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento


FORMULA CUALICUANTITATIVA


Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Dasatinib (monohidrato)	20 mg
Excipientes: Crospovidona, lactosa monohidrato/celulosa en polvo, Dióxido de silicio coloidal, Talco, Estearil fumarato de sodio, Hipromelosa 2910/5, Polietilenglicol 8000, Dióxido de titanio, Metil parabeno, Lactosa micronizada, Agua purificada	c.s.

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Dasatinib (monohidrato)	50 mg
Excipientes: Crospovidona, lactosa monohidrato/celulosa en polvo, Dióxido de silicio coloidal, Talco, Estearil fumarato de sodio, Hipromelosa 2910/5, Polietilenglicol 8000, Dióxido de titanio, Metil parabeno, Lactosa micronizada, Agua purificada	c.s.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

Cada comprimido recubierto 70 mg contiene:

Dasatinib (monohidrato)	70 mg
Excipientes: Crospovidona, lactosa monohidrato/celulosa en polvo, Dióxido de silicio coloidal, Talco, Estearil fumarato de sodio, Hipromelosa 2910/5, Polietilenglicol 8000, Dióxido de titanio, Metil parabeno, Lactosa micronizada, Agua purificada	c.s.

Cada comprimido recubierto 100 mg contiene:

Dasatinib (monohidrato)	100 mg
Excipientes: Crospovidona, lactosa monohidrato/celulosa en polvo, Dióxido de silicio coloidal, Talco, Estearil fumarato de sodio, Hipromelosa 2910/5, Polietilenglicol 8000, Dióxido de titanio, Metil parabeno, Lactosa micronizada, Agua purificada	c.s.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Puede haber nueva información. Este prospecto no toma el lugar de hablar con su médico sobre su condición médica o tratamiento.

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Marianá Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

6125

FONTRAX®



Laboratorios
RICHMOND

1. ¿QUÉ ES FONTRAX® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

FONTRAX® es un medicamento prescrito usado para tratar adultos que tienen:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de diagnóstico reciente, cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).
- Leucemia mieloide crónica (LMC) que ya no se benefician o no toleraron, otro tratamiento, incluyendo el mesilato de imatinib.
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), que ya no se benefician o no toleraron, otro tratamiento.

No se conoce si Dasatinib es efectivo y seguro en niños menores de 18 años de edad.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER MI MÉDICO ANTES DE EMPEZAR A TOMAR FONTRAX®?

Antes de tomar FONTRAX®, dígame a su médico si usted:

- Tiene problemas con su sistema inmune
- Tiene problemas de hígado
- Tiene problemas cardíacos
- Es intolerante a la glucosa
- Tiene alguna otra condición médica
- Está embarazada o planeando quedar embarazada. FONTRAX® puede dañar a su feto. Las mujeres sexualmente activas en período fértil que toman FONTRAX® deben evitar quedar embarazadas. Hable con su médico inmediatamente si está embarazada o planea quedar embarazada.
- Está amamantando o planea amamantar. No se conoce si FONTRAX® pasa por leche materna o si puede dañar a su bebé. Usted y su médico deben decidir si debe tomar FONTRAX® o amamantar. No puede hacer ambos.

Dígale a su médico sobre las medicinas que toma, incluyendo las medicinas prescritas y las no prescritas, vitaminas, antiácidos y suplementos herbales.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariána Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyra Zini
Apoderada

6125

FONTRAX®



Laboratorios
RICHMOND

Especialmente dígle a su médico si toma:

• **Medicinas que aumentan la cantidad de Dasatinib en la sangre, como son:**

- Ketoconazol
- Intraconazol
- Ritonavir
- Atazanavir sulfato
- Indinavir
- Nelfinavirserzone
- Nefadar
- Saquinavir
- Telitromicina
- Eritromicina
- Claritromicina

• **Medicinas que disminuyen la cantidad de Dasatinib en la sangre, como son:**

- Dexametasona
- Rifampicina
- Fenobarbital
- Fenitoína
- Carbamazepina

• **Medicinas cuyos niveles en sangre cambian al tomar Dasatinib, como son:**

- Ciclosporina
- Alfentanilo
- Fentanilo
- Ranitidina
- Omeprazol
- Pantoprazol sódico
- Esomeprazol
- Rabeprazol
- Lansoprazol

• **Medicinas que neutralizan la acidez estomacal, como son hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio, carbonato de calcio, carbonato de calcio y**

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6725
FONTRAX®



magnesia, deben ser tomados hasta 2 horas antes o 2 horas después de Dasatinib.

Desde que la terapia con Dasatinib puede causar hemorragia, dígame previamente a su médico si está usando anticoagulantes, como es la warfarina sódica o aspirina.

Conozca las drogas que toma. Guarde una lista de las drogas que toma u muéstrele a su médico o farmacéutico cuando toma una nueva droga.

3. CÓMO TOMAR FONTRAX®

Tome FONTRAX® rigurosamente como se lo prescribe su médico.

- Tome FONTRAX® con o sin comida. Trate de tomar FONTRAX® a la misma hora cada día
- Trague los comprimidos de Dasatinib enteros. No los rompa, corte o aplaste las tabletas.
- No debe tomar jugo de uva mientras toma FONTRAX®.
- Su médico debe cambiar su dosis o decirle que deje de tomar Dasatinib temporalmente.
- No cambie su dosis o deje de tomar Dasatinib sin primero hablar con su médico.
- Si usted se olvida de tomar una dosis de FONTRAX®, tome la siguiente dosis a la misma hora. No tome dos dosis a la misma hora. Llame a su médico o farmacéutico si no está seguro de que hacer.
- Si usted toma mucho Dasatinib, llame a su médico o vaya inmediatamente a la guardia más cercana.

4. ¿CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS?

FONTRAX® puede causar serios efectos adversos, incluyendo:

- **Recuento de células rojas bajo:** FONTRAX® puede causar un bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), bajo recuentos de glóbulos blancos (neutropenia), un bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia). Su médico le hará análisis de sangre para examinar su recuento normal de glóbulos rojos-células, durante su tratamiento con FONTRAX®. Llame a su médico de inmediato, si mientras está tomando FONTRAX®, tiene fiebre o cualquier signo de infección.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

• **Hemorragia:** FONTRAX® puede causar hemorragias severas que pueden llevar a la Muerte. Llame inmediatamente a su médico si tiene:

- Hemorragias inusuales o moretones en la piel
- Heces rojo brillante u oscuras.
- Una disminución en su nivel de conciencia, dolor de cabeza, o cambios en el habla.

• **Su cuerpo puede almacenar mucho líquido (retención de líquidos):** En casos severos, se puede acumular líquido en el revestimiento de los pulmones, el saco alrededor del corazón, o en su cavidad estomacal. Llame inmediatamente a su médico si tiene alguno de estos síntomas durante el tratamiento con FONTRAX®:

- Hinchazón en todo el cuerpo
- Aumento de peso
- Dificultad para respirar y tos.

• **Problemas del Corazón.** FONTRAX® puede del causar un ritmo cardíaco anormal, problemas cardiacos o ataques cardiacos. Su médico controlará los niveles de potasio y magnesio en su sangre, y su funcionamiento cardíaco.

• **Hipertensión arterial pulmonar (HAP).** FONTRAX® causar aumento de la presión arterial en los pulmones. HAP puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con FONTRAX®. Llame a su médico inmediatamente si le cuesta respirar, está cansado o tiene inflamación en todo su cuerpo (retención de liquido)

Otros efectos secundarios de la terapia con FONTRAX® incluyen:

- Diarrea
- Cansancio
- Dolor de cabeza
- Vómitos
- Tos
- Dolor muscular
- Erupciones en la Piel
- Debilidad
- Fiebre
- Infecciones
- Náuseas

Dígale a su médico si usted tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6125

FONTRAX®



Estos no son todos los posibles efectos adversos de FONTRAX®. Para obtener más información, consulte a su profesional médico o farmacéutico.

Llame a su médico para advertirle sobre efectos secundarios

5. INFORMACION GENERAL DE FONTRAX®

Los medicamentos a veces se prescriben por razones que no son mencionadas en los folletos de información al paciente. No use FONTRAX® para una condición para la cual no fue prescrita. No le dé FONTRAX® a otra persona, incluso si ésta tiene el mismo problema que usted. Puede hacerle daño.

Si usted quisiera más información, pregúntele a su médico o farmacéutico.

6. CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura hasta 30°C.

Pregúntele a su médico o farmacéutico sobre la forma correcta de desechar FONTRAX® vencido o no utilizado.

Las mujeres que están embarazadas no deben manipular los comprimidos de FONTRAX® aplastados o rotos.

7. PRESENTACIÓN

Envases de 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas."*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

6125
FONTRAX®



MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 55.922

"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"


**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 Nº519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico**

Elaborado en:
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L

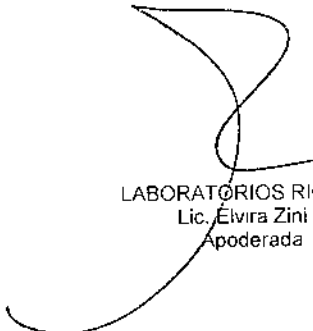
Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Fecha de revisión última ..."



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M N 15581



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada