



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

DISPOSICIÓN Nº

7 8 5 3

BUENOS AIRES, **19 NOV 2014**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005025-12-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS ASPEN S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley Nº 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 1.890/92, 150/92 (T.O. Decreto Nº 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 3º del Decreto Nº 150/92 (T.O. Decreto Nº 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.



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

DISPOSICIÓN N° **7853**

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que asimismo, el referido Instituto informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1490/92 y 1886/14.



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

DISPOSICIÓN N°

7853

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DASAN y nombre/s genérico/s DASATINIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS ASPEN S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º.- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada



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

DISPOSICIÓN Nº **7853**

en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º.- Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-005025-12-5

DISPOSICIÓN Nº

7853


ING. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

7853

Nombre comercial: DASAN

Nombre/s genérico/s: DASATINIB

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., LAPRIDA 43
AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ELABORACIÓN COMPLETA).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASAN 20.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE
ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA
ACELERADA O BLASTICA, CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL
TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO EL MESILATO DE IMATINIB. ESTA ADEMÁS
INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+) Y

Handwritten signature and initials



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

CRISIS BLASTICA LINFOIDE PROCEDENTE DE LMC CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 20 mg de DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 20 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 27 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 2.4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 3.2 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 27 mg, OPADRY II 3.2 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA INFERIOR A 30°C; LUGAR SECO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASAN 50.

Clasificación ATC: L01XE01.



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

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA ACELERADA O BLASTICA, CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO EL MESILATO DE IMATINIB. ESTA ADEMÁS INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+) Y CRISIS BLASTICA LINFOIDE PROCEDENTE DE LMC CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 50 mg de DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 67.5 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 6 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 67.5 mg, OPADRY II 7 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA INFERIOR A 30°C; LUGAR SECO.



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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASAN 70.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA ACELERADA O BLASTICA, CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO EL MESILATO DE IMATINIB. ESTA ADEMAS INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+) Y CRISIS BLASTICA LINFOIDE PROCEDENTE DE LMC CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 70 mg de DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 70 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 94.5 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 8.4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 11.2 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 94.5 mg, OPADRY II 8.4 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL



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

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA INFERIOR A 30°C; LUGAR SECO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASAN 100.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA ACELERADA O BLASTICA, CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO EL MESILATO DE IMATINIB. ESTA ADEMAS INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+) Y CRISIS BLASTICA LINFOIDE PROCEDENTE DE LMC CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 100 mg de DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA



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

135 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 12 mg, CROSCARMELOSA SODICA 16. mg,
LACTOSA MONOHIDRATO 135 mg, OPADRY II 12 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA INFERIOR A 30°C; LUGAR SECO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

7853



Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

7833


ING. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Proyecto de Prospecto



8/53

DASAN
DASATINIB 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg
Comprimidos recubiertos
 Código ATC: L01XE06

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido de 20 mg. contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	20.00 mg
Celulosa microcristalina	27.00 mg
Lactosa monohidrato	27.00 mg
Hidroxipropilcelulosa	2.40 mg
Croscarmelosa sódica	3.20 mg
Estearato de magnesio	0.40 mg
Opadry II	3.20 mg

Cada comprimido de 50 mg. contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	50.00 mg
Celulosa microcristalina	67.50 mg
Lactosa monohidrato	67.50 mg
Hidroxipropilcelulosa	6.00 mg
Croscarmelosa sódica	8.00 mg
Estearato de magnesio	1.00 mg
Opadry II	7.00 mg

Cada comprimido de 70 mg. contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	70.00 mg
Celulosa microcristalina	94.50 mg
Lactosa monohidrato	94.50 mg
Hidroxipropilcelulosa	8.40 mg
Croscarmelosa sódica	11.20 mg
Estearato de magnesio	1.40 mg
Opadry II	8.40 mg

Cada comprimido de 100 mg. contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	100.00 mg
Celulosa microcristalina	135.00 mg
Lactosa monohidrato	135.00 mg
Hidroxipropilcelulosa	12.00 mg
Croscarmelosa sódica	16.00 mg
Estearato de magnesio	2.00 mg
Opadry II	12.00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína tirosina quinasa.

Clasificación ATC: L01XE01

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Dasatinib inhibe la actividad de la quinasa BCR-ABL y de las quinasas de la familia SRC junto con otras quinasas oncogénicas específicas incluyendo c-KIT, los receptores quinasa de las efrinas (EPH) y el receptor del PDGF-. Dasatinib es un inhibidor potente, a concentraciones subnanomolares

Lorena N. Durante
 LORENA N. DURANTE
 Farmacéutica M.N.: 13.291
 Directora Técnica



(0,6-0,8 nM), de la kinasa BCR-ABL. Se une no sólo a la conformación inactiva de la enzima BCR-ABL, sino también a la activa.

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

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

Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) de dasatinib se alcanzaron entre 0,5 a 8 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 difosfatoglucuronosiltransferasa (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 14 metabolitos. Después de una dosis oral única de dasatinib marcado con [C], 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.

7853


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica



7853

INTERACCIONES CLINICAMENTE 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, fenitofina, 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 coadministración 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 coadministración de dasatinib con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides del cornezueto 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.

INDICACIONES

DASAN 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.

DASAN 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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.


POSOLOGÍA DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

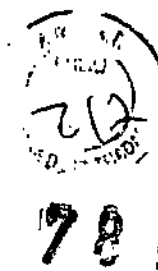
La dosis inicial recomendada de dasatinib para leucemia mieloide crónica (LMC) es de 100 mg administrado oralmente una vez al día, ya sea en la mañana o en la noche. La dosis inicial recomendada de dasatinib para leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada, leucemia mieloide crónica (LMC) en fase 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


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.201
Directora Técnica



ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutin 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, nefinavir, 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 período 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>	<p>1. Interrumpir dasatinib hasta que ANC ≥ 1,0 x 10⁹/L y plaquetas ≥ 50 x 10⁹/L. 2. Reiniciar 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).</p>
		<p>1. Controle 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 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.</p>

* 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 DASAN 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.


 LORENA N. DURANTE
 Farmacéutica M.N: 13.291
 Directora Técnica

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.



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)

3 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 tórax. 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. Veintidós pacientes (< 1%) tuvieron un QTcF > 500 mseg. Dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QTc. Esto incluye



7853

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 antraciclina. 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.

Lactosa Este medicamento contiene. 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:

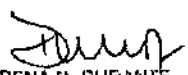
Es probable que la supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas-H2 o inhibidores de la bomba de protones (p. ej., famotidina y omeprazol) reduzca la exposición a dasatinib.

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 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.


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N.: 13.291
Directora Técnica



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.

7853

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 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 hioid), edema y microhepatía.

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=2192)		Fase Crónica ^a (n=1150)	Fase Acelerada (n=602)	Fase Microbiótica (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
Retención de líquido	37	5	8	7	13	7
Edema superficial localizado	20	<1	<1	1	1	<1
Derrame pleural	22	5	4	6	10	6
Otro tipo de retención de líquido	10	3	3	3	6	2
Edema generalizado	3	<1	<1	1	<1	1
Insuficiencia cardíaca congestiva/ Disfunción cardíaca ^a	2	1	2	<1	2	1
Derrame pericárdico	3	1	1	1	2	0
Edema pulmonar	2	1	1	1	1	1
Asia	<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 rubinea ^a	22	1	1	1	1	1
Náuseas	22	1	1	1	2	2
Hemorragia	21	6	2	11	12	6
Hemorragia gastrointestinal	7	4	1	5	5	5
Hemorragia en el sistema nervioso central	1	<1	0	0	0	0
Fatiga	21	2	2	<1	<1	2
Disnea	20	4	5	4	5	2
Dolor musculoesquelético	14	1	2	1	1	<1
Picazón	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 cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, miocardiopatía congestiva, disfunción diastólica, fracción de eyección disminuída, 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
Diarrea	37	2	29	2
Retención de líquido	38	7	43	0
Derrame pleural	23	5	0	0
Edema superficial localizado	17	1	41	0
Edema generalizado	2	0	4	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/ Disfunción cardíaca ^a	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).


LORENA N. QUIJANTE
Farmacéutica M.N.: 13.291
Directora Técnica



7853

b Incluye disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca 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* (n=163)		50 mg BID* (n=167)		70 mg BID* (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	18	0
Effusión pleural	10	2	20	2	16	3	18	2
Edema generalizado	2	0	3	0	0	0	1	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/ Disfunción cardíaca*	0	0	2	1	1	1	4	2
Effusión pericárdica	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
Hemoptoia	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 cardíaca, insuficiencia cardíaca 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 (). 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.

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 5.

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 y LLA Ph+ (n=250)
	Porcentaje (%) de Pacientes			
Parámetros Hematológicos				
Neutropenia	46	58	60	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	

LORENA N. CASAPANTA
 Farmacéutica M.N.: 13.291
 Directora Técnica



7853

Los 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 9.9 Tabla 6. Grados CTC: neutropenia (Grado 3 > 0,5-1,0 x 10⁹ /L, Grado 4 < 0,5 x 10⁹ /L); trombocitopenia (Grado 3 > 10-50 x 9 9 10⁹ /L, Grado 4 < 10 x 10⁹ /L); anemia (hemoglobina > 65-80 g/L, Grado 4 < 65 g/L); creatinina elevada (Grado 3 > 3-6 x límite 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).

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

	100 mg QD (n=185)	140 mg QD ¹ (n=183)	50 mg BID ² (n=167)	70 mg BID ³ (n=167)
Reacción Adversa	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 oxaloacética sérica elevada (serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGOT) (AST)	1	1	0	0
Bilirrubina elevada	1	2	0	1
Creatinina elevada	0	1	0	1

Dosificación inicial de dasatinib no recomendada para LMC en fase crónica.

9.9 Grados CTC: neutropenia (Grado 3 > 0,5-1,0 x 10⁹ /L, Grado 4 < 0,5 x 10⁹ /L); trombocitopenia (Grado 3 > 10-50 x 10⁹ /L, Grado 4 < 10 x 10⁹ /L); anemia (hemoglobina > 65-80 g/L, Grado 4 < 65 g/L); creatinina elevada (Grado 3 > 3-6 x límite 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 Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4656-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

PRESENTACIONES

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


LORENA N. DUPLANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica



**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

7 8 5 3

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Laboratorios Aspen S.A
Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A
Dirección Técnica: Lorena Durante, Farmacéutica
Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda. Prov. de Buenos Aires.

Última revisión


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N.: 13.291
Directora Técnica

LABORATORIOS ASPEN S.A.

DASAN



Proyecto de Rótulos

DASAN 20
DASATINIB 20 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 60 comprimidos recubiertos

Cada comprimido de 20 mg. contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	20.00 mg
Celulosa microcristalina	27.00 mg
Lactosa monohidrato	27.00 mg
Hidroxipropilcelulosa	2.40 mg
Croscarmelosa sódica	3.20 mg
Estearato de magnesio	0.40 mg
Opadry II	3.20 mg

7853

Lote:

Vencimiento:

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTÉ MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Dirección Técnica: Lorena Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda. Prov. de Buenos Aires.


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N.: 13.291
Directora Técnica



Proyecto de Rótulos

DASAN 60
DASATINIB 50 mg
Comprimidos recubiertos

7853

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

Contenido: 60 comprimidos recubiertos

Cada comprimido de 50 mg. contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	50.00 mg
Celulosa microcristalina	67.50 mg
Lactosa monohidrato	67,50 mg
Hidroxipropilcelulosa	6.00 mg
Croscarmelosa sódica	8.00 mg
Estearato de magnesio	1.00 mg
Opadry II	7.00 mg

Lote:

Vencimiento:

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Dirección Técnica: Lorena Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda. Prov. de Buenos Aires.


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica



Proyecto de Rótulos

DASAN 70
DASATINIB 70 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 60 comprimidos recubiertos

Cada comprimido de 70 mg. contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	70.00 mg
Celulosa microcristalina	94.50 mg
Lactosa monohidrato	94.50 mg
Hidroxipropilcelulosa	8.40 mg
Croscarmelosa sódica	11.20 mg
Estearato de magnesio	1.40 mg
Opadry II	8.40 mg

Lote:

Vencimiento:

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

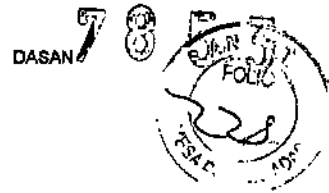
Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 - C.A.B.A

Dirección Técnica: Lorena Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda. Prov. de Buenos Aires.


LORENA H. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica



Proyecto de Rótulos

**DASAN 100
DASATINIB 100 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

Cada comprimido de 100 mg. contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	100.00 mg
Celulosa microcristalina	135.00 mg
Lactosa monohidrato	135.00 mg
Hidroxipropilcelulosa	12.00 mg
Croscarmelosa sódica	16.00 mg
Estearato de magnesio	2.00 mg
Opadry II	12.00 mg

Lote:

Vencimiento:

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 - C.A.B.A

Dirección Técnica: Lorena Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda. Prov. de Buenos Aires.


LORENA D. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica



Información para el paciente

- DASAN 20 mg comprimidos recubiertos
- DASAN 50 mg comprimidos recubiertos
- DASAN 70 mg comprimidos recubiertos
- DASAN 100 mg comprimidos recubiertos

Dasatinib

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es DASAN y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar DASAN
3. Cómo tomar DASAN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de DASAN
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es DASAN y para qué se utiliza

DASAN es un tratamiento para adultos con leucemia mieloide crónica (LMC). La leucemia es un tipo de cáncer de los glóbulos blancos. Estos glóbulos blancos habitualmente ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones. En pacientes con LMC, un tipo de glóbulos blancos denominados granulocitos comienzan a multiplicarse de forma descontrolada. DASAN inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

DASAN es también un tratamiento para adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y LMC blástica linfóide que no obtienen beneficios de tratamientos previos. En pacientes con LLA, un tipo de glóbulos blancos denominados linfocitos se multiplican demasiado rápido y viven demasiado tiempo. DASAN inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar DASAN

DASAN sólo se lo recetará un médico con experiencia en el tratamiento de la leucemia.

No tome DASAN

Miriam *Rojas* Juárez
Farmacéutica

Lorena
LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica



- Si es alérgico a dasatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar DASAN

- si está tomando medicamentos para hacer la sangre más fluida o prevenir los trombos (ver

Uso de DASAN con otros medicamentos)

- si tiene o ha tenido algún problema de hígado o corazón
- si empieza a tener dificultades para respirar, dolor en el pecho o tos mientras toma

DASAN: esto puede ser un signo de retención de líquido en los pulmones o en el pecho (que puede ser más frecuente en pacientes con 65 años o más) o debido a cambios en los vasos sanguíneos que suministran sangre a los pulmones.

Su médico vigilará periódicamente su estado para comprobar si DASAN tiene el efecto deseado.

También se le harán análisis de sangre periódicamente mientras esté recibiendo DASAN.

Niños y adolescentes

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

Pacientes de edad avanzada

Las personas mayores de 65 años pueden tomar las mismas dosis de DASAN que otros adultos.

Toma de DASAN con otros medicamentos

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

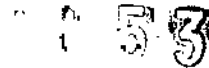
DASAN se transforma principalmente por el hígado. Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de DASAN cuando se toman juntos.

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

- ketoconazol, itraconazol – medicamentos para los hongos
- eritromicina, claritromicina, telitromicina – antibióticos
- ritonavir – un medicamento antiviral
- dexametasona – un corticoide
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital – tratamientos para la epilepsia
- rifampicina – un tratamiento para la tuberculosis
- famotidina, omeprazol – medicamentos que bloquean las secreciones ácidas del estómago
- Hierba de San Juan - un medicamento a base de plantas que se adquiere sin receta para el tratamiento de la depresión y otras enfermedades (también conocido como Hypericum perforatum)

Miriam Patricia Juárez
Apodurada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica



No tome medicamentos que neutralizan los ácidos del estómago (antilácidos como hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio) en las 2 horas antes o 2 horas después de tomar DASAN.

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

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o cree que podría estarlo, informe inmediatamente a su médico. DASAN no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Su médico le informará del riesgo potencial de tomar DASAN durante el embarazo. Se recomienda tanto a los varones como a las mujeres que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con DASAN.

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

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 DASAN puede afectar a su capacidad de conducir o usar máquinas.

DASAN contiene lactosa

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

3. Cómo tomar DASAN

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. DASAN 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.

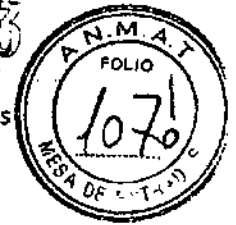
Dependiendo de cómo responda al tratamiento, su médico podrá recetarle una dosis mayor o menor, o incluso interrumpir brevemente el tratamiento. Para tomar dosis mayores o menores usted puede necesitar tomar combinaciones de comprimidos de distintas concentraciones.

Cómo tomar DASAN

Trague los comprimidos enteros. No los fraccione. Pueden tomarse con o sin alimentos.
Instrucciones especiales de manipulación de DASAN

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LÓRENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica



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

Durante cuánto tiempo tomar DASAN

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

Si toma más DASAN del que debe

Si accidentalmente se toma demasiados comprimidos, consulte con su médico inmediatamente.

Puede necesitar atención médica.

Si olvidó tomar DASAN

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis prevista en el momento habitual.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes pueden ser signos de efectos adversos graves:

- si tiene dolor en el pecho, dificultad para respirar, tos y desmayos
- si tiene una hemorragia inesperada o formación de moretones sin lesionarse
- si observa sangre en vómitos, heces o en orina o tiene heces negras
- si desarrolla síntomas de infección, como fiebre, escalofríos intensos

Contacte con su médico inmediatamente si aprecia cualquiera de los anteriores.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Infecciones (causadas por bacterias, virus y hongos)
- Corazón y pulmones: dificultad para respirar, tos
- Problemas digestivos: diarrea, sensación de malestar (náuseas, vómitos)
- Piel, cabello, ojos, generales: erupción cutánea, fiebre, hinchazón en las manos y en los pies, dolor de cabeza, cansancio o debilidad, hemorragias
- Dolor: dolor muscular, dolor abdominal (de tripa)
- Análisis de Laboratorio: recuento bajo de plaquetas, recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia), anemia, líquido alrededor de los pulmones

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

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

Miriam Patricia Juárez Apodaca

Lorena N. Durante
 LORENA N. DURANTE
 Farmacéutica M.N. 13.281
 Directora Técnica

7853



- **Corazón y pulmones:** palpitaciones, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos cardíacos, presión sanguínea elevada, presión sanguínea elevada en las arterias que van a los pulmones
- **Problemas digestivos:** alteraciones del apetito, alteraciones del gusto, distensión o hinchazón de tripa (abdominal), inflamación del colon, estreñimiento, reflujo esofágico, ulceración bucal, pérdida de peso, aumento de peso, gastritis
- **Piel, cabello, ojos, generales:** hormigueos en la piel, picor, sequedad de piel, acné, inflamación de la piel, ruido persistente en los oídos, pérdida del cabello, sudoración excesiva, trastornos visuales (incluyendo visión borrosa y visión distorsionada), sequedad ocular, hematomas, depresión, insomnio, sofocos, mareos, contusiones (moretones), anorexia, somnolencia, edema generalizado
- **Dolor:** dolor en las articulaciones, debilidad muscular, dolor torácico, dolor en los pies y las manos, escalofríos, rigidez de los músculos y las articulaciones, espasmo muscular
- **Análisis de Laboratorio:** líquido alrededor del corazón, líquido en los pulmones, arritmias del corazón, neutropenia febril, deficiencia en todas las células sanguíneas, hemorragia gastrointestinal, niveles elevados de ácido úrico en la sangre

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- **Corazón y pulmones:** ataque al corazón (incluyendo desenlace mortal), inflamación de la membrana que rodea al corazón (bolsa fibrosa), ritmo cardíaco Irregular, dolor en el pecho debido a la pérdida de aporte sanguíneo al corazón (angina), tensión arterial baja, estrechamiento de las vías respiratorias que podría causar dificultades respiratorias, asma
- **Problemas digestivos:** inflamación del páncreas, úlcera péptica, inflamación del tubo digestivo, hinchazón del abdomen (barriga), desgarro en la piel del canal anal, dificultad al tragar, inflamación de la vesícula biliar, bloqueo de los conductos biliares
- **Piel, pelo, ojos, general:** reacciones alérgicas incluyendo sensibilidad, bultos rojos en la piel (eritema nodoso), ansiedad, confusión, altibajos emocionales, impulso sexual bajo, desmayos, temblor, inflamación del ojo que puede causar enrojecimiento o dolor, enfermedad de la piel caracterizada por sensibilidad, enrojecimiento, placas bien definidas con la aparición repentina de fiebre y recuento de glóbulos blancos elevado (dermatosis neutrofílica febril aguda), sensibilidad a la luz, alteraciones en la coloración de la piel, inflamación del tejido graso bajo la piel, úlcera de la piel, ampollas en la piel, alteraciones en las uñas, alteraciones en las manos y los pies, fallo renal, frecuencia urinaria, aumento del tamaño de las mamas en los hombres, menstruación irregular, debilidad general y malestar, intolerancia a la temperatura
- **Dolor:** inflamación de las venas que puede causar enrojecimiento, sensibilización e hinchazón, inflamación de los tendones
- **Cerebro:** pérdida de memoria
- **Exploraciones complementarias:** resultados anormales en análisis de sangre y posiblemente insuficiencia renal causada por productos de desecho del tumor en vías de curación (síndrome de lisis tumoral), niveles bajos de albúmina en sangre, hemorragia cerebral, irregularidad de la actividad eléctrica del corazón, corazón dilatado, inflamación del hígado, proteínas en orina, creatinfosfoquinasa elevada (una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, cerebro y músculos del esqueleto)

Miriam Patricia Juárez
 Apoderada

Dur
 LORENA N. DURANTE
 Farmacóloga M.N. 13.291
 Directora Técnica



Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes)

- **Corazón y pulmones:** dilatación del ventrículo derecho del corazón, inflamación del músculo cardíaco, conjunto de síntomas producidos por el bloqueo del aporte sanguíneo al músculo cardíaco (síndrome coronario agudo)
- **Problemas digestivos:** pérdida de nutrientes vitales como proteínas de su aparato digestivo, obstrucción intestinal
- **Piel, pelo, ojos, generales:** convulsión, inflamación del nervio óptico que puede causar una pérdida de visión completa o parcial, insuficiencia visual, manchas azuladas a violáceas en la piel
- **Cerebro:** derrame cerebral, episodio temporal de insuficiencia neurológica causada por la pérdida de flujo sanguíneo, parálisis del nervio facial
- **Exploraciones complementarias:** producción insuficiente de glóbulos rojos

Otros efectos adversos observados con una frecuencia no conocida incluyen: inflamación de los pulmones, cambios en los vasos sanguíneos que suministran sangre a los pulmones y coágulos de sangre en los vasos sanguíneos.

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

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de DASAN

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de DASAN

Miriam Patricia Juárez
 Apoderada

Lorena N. Durante
 LORENA N. DURANTE
 Farmacéutica M.N. 13.291
 Directora Técnica



- El principio activo es Dasatinib. Cada comprimido recubierto contiene 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg de Dasatinib.

Contenido del envase

DASAN 20 mg: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.
 DASAN 50 mg: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.
 DASAN 70 mg: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.
 DASAN 100 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

*Este folleto resume la información más importante de **Dasan**, para mayor información y ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MEDICO Y/O FARMACEUTICO*

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“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> ó llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: www.aspen-lab.com / farmacovigilancia@aspen-lab.com

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica


 Miriam Patricia Juárez
 Apoderada


 LORENA N. DURANTE
 Farmacéutica M.N. 13.291
 Directora Técnica



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-005025-12-5

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 7853 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. por LABORATORIOS ASPEN S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DASAN

Nombre/s genérico/s: DASATINIB

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., LAPRIDA 43 AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ELABORACIÓN COMPLETA).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASAN 20.

Clasificación ATC: L01XE01.



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

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA ACELERADA O BLASTICA, CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO EL MESILATO DE IMATINIB. ESTA ADEMAS INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+) Y CRISIS BLASTICA LINFOIDE PROCEDENTE DE LMC CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 20 mg de DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 20 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 27 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 2.4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 3.2 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 27 mg, OPADRY II 3.2 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA INFERIOR A 30°C; LUGAR SECO.



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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASAN 50.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA ACELERADA O BLASTICA, CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO EL MESILATO DE IMATINIB. ESTA ADEMAS INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+) Y CRISIS BLASTICA LINFOIDE PROCEDENTE DE LMC CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 50 mg de DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 67.5 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 6 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 67.5 mg, OPADRY II 7 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL



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

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA INFERIOR A 30°C; LUGAR SECO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASAN 70.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA ACELERADA O BLASTICA, CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO EL MESILATO DE IMATINIB. ESTA ADEMÁS INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+) Y CRISIS BLASTICA LINFOIDE PROCEDENTE DE LMC CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 70 mg de DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 70 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA



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

94.5 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 8.4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 11.2 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 94.5 mg, OPADRY II 8.4 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA INFERIOR A 30°C; LUGAR SECO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASAN 100.

Clasificación ATC: L01XE01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA ACELERADA O BLASTICA, CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO EL MESILATO DE IMATINIB. ESTA ADEMÁS INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+) Y CRISIS BLASTICA LINFOIDE PROCEDENTE DE LMC CON RESISTENCIA O



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

INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 100 mg de DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 135 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 12 mg, CROSCARMELOSA SODICA 16. mg, LACTOSA MONOHIDRATO 135 mg, OPADRY II 12 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA INFERIOR A 30°C; LUGAR SECO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS ASPEN S.A. el Certificado N° **57570**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ___ días del mes de **19 NOV 2014** de ____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

7853

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.