



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-6616-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 15 de Agosto de 2019

Referencia: 1-0047-0001-000170-14-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000170-14-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma G.P. PHARM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina y en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma G.P. PHARM S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DASATINIB GP PHARM y nombre/s genérico/s DASATINIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF - 16/07/2019 15:01:50, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF - 16/07/2019 15:01:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF - 16/07/2019 15:01:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION07.PDF - 16/07/2019 15:01:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION09.PDF - 16/07/2019 15:01:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION10.PDF - 16/07/2019 15:01:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF - 16/07/2019 15:01:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF - 16/07/2019 15:01:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION08.PDF - 16/07/2019 15:01:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION09.PDF - 16/07/2019 15:01:50 .

ARTÍCULO 3º.- 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 en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000170-14-8

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.08.15 09:58:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.15 09:58:40 -0300'

INFORMACION PARA EL PACIENTE

DASATINIB GP PHARM. 20
DASATINIB GP PHARM. 50
DASATINIB GP PHARM. 70
DASATINIB GP PHARM. 100
DASATINIB

Comprimidos Recubiertos

Formula; Dasatinib, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry 2 85F28751 White

Este medicamento está sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando a su médico los efectos adversos que Usted pudiera tener.

-Sírvese leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta).

-Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado)

-Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted.

-No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

-Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

-Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una Receta médica Archivada ",

-Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

-Si tiene alguna duda, consulte a su médico

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

QUÉ ES DASATINIB Y PARA QUÉ SE UTILIZA

DASATINIB 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. DASATINIB inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

DASATINIB es también un tratamiento para adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y LMC blástica linfoide 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. DASATINIB inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

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

ANTES DE TOMAR DASATINIB GP PHARM.

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

Comuniqué a su médico si:

- **si es alérgico (hipersensible)** a DASATINIB o a cualquiera de los demás componentes de fórmula

DASATINIB GP PHARM. .

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

Tenga especial cuidado con DASATINIB GP PHARM.

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

- **si tiene o ha tenido algún problema de hígado o corazón**

- **si empieza a tener dificultades para respirar, dolor de pecho o tos** mientras toma DASATINIB GP PHARM. : 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).

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

Si cualquiera de estas situaciones le afecta, informe a su médico. Su médico vigilará periódicamente su estado para comprobar si DASATINIB tiene el efecto deseado. También se le harán análisis de sangre periódicamente mientras esté recibiendo DASATINIB GP PHARM. .

Niños, adolescentes y DASATINIB GP PHARM.

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

Pacientes de edad avanzada y DASATINIB GP PHARM.

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

Uso de otros medicamentos

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

Los siguientes medicamentos no deben usarse durante el tratamiento con DASATINIB GP PHARM. :

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

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

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

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Toma de DASATINIB GP PHARM con alimentos y bebidas

No tome DASATINIB GP PHARM con pomelo o zumo de pomelo

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o piensa que puede estarlo, **informe inmediatamente a su médico.**

DASATINIB no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Su médico le informará del riesgo potencial de tomar DASATINIB durante el embarazo. Se recomienda tanto a los varones como a las mujeres que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con DASATINIB GP PHARM. .

Si está en período de lactancia, informe a su médico. Debe interrumpir la lactancia si está en tratamiento con DASATINIB GP PHARM. .

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

Información importante sobre algunos de los componentes de DASATINIB GP PHARM.

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

CÓMO TOMAR DASATINIB GP PHARM.

Solamente se le recetará por un médico con experiencia en el tratamiento de la leucemia. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. DASATINIB GP PHARM 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.

Los comprimidos deben tomarse 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 puede ser necesario recurrir a la combinación de comprimidos de distintas concentraciones.

Como tomar DASATINIB GP PHARM.

Los comprimidos deben tragarse enteros, sin fraccionarse. Pueden tomarse con o sin alimentos.

Instrucciones especiales de manipulación de DASATINIB GP PHARM.

En el caso poco probable de que los comprimidos se rompan, pero si se rompen las personas que no sean los pacientes, deben usar guantes al manipular DASATINIB GP PHARM. .

Durante cuánto tiempo tomar DASATINIB GP PHARM.

Debe tomar DASATINIB diariamente hasta que su médico le indique que interrumpa el tratamiento.

Asegúrese de tomar DASATINIB durante el tiempo que se le ha recetado.

Si toma más DASATINIB del que debiera

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

Puede necesitar atención médica.

Si olvidó tomar DASATINIB GP PHARM.

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

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Informe a su médico inmediatamente si aprecia cualquiera de los siguientes:

- si tiene dolor de pecho, dificultad para respirar, tos y desmayos
- si tiene una hemorragia inesperada o formación de moretones sin lesionarse
- si observa sangre en vómitos, heces o en orina o tiene heces negras

- si desarrolla síntomas de infección, como fiebre, escalofríos intensos
- si tiene fiebre, dolor en la boca o en la garganta, escozor o descamación de la piel y/o de las mucosas

Contacte con su médico inmediatamente si aprecia cualquiera de los anteriores

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

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

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

- Infecciones: neumonía, infección por herpes virus, infección de las vías respiratorias superiores, infección grave de la sangre o tejidos (incluyendo casos poco frecuentes con desenlaces mortales).*
- *Corazón y pulmones: palpitaciones, latido cardíaco irregular, insuficiencia cardíaca congestiva, músculo cardíaco débil, presión sanguínea elevada, presión sanguínea elevada en los pulmones, tos*
- *Problemas digestivos: alteraciones del apetito, alteraciones del gusto, distensión o hinchazón de tripa (abdominal), inflamación del colon, estreñimiento, reflujo esofágico, ulceración bucal, pérdida de peso, aumento de peso, gastritis*
- *Piel, cabello, ojos, generales: hormigueos en la piel, picor, sequedad de piel, acné, inflamación de la piel, ruido persistente en los oídos, pérdida del cabello, sudoración excesiva, trastornos visuales (incluyendo visión borrosa y visión distorsionada), sequedad ocular, cardenales, depresión, insomnio, sofocos, mareos, contusiones (moratones), anorexia, somnolencia, edema generalizado*
- Dolor: dolor en las articulaciones, debilidad muscular, dolor torácico, dolor en los pies y las manos, escalofríos, rigidez de los músculos y las articulaciones, espasmo muscular

-Análisis de Laboratorio: líquido alrededor del corazón, líquido en los pulmones, arritmias del corazón, neutropenia febril, deficiencia en todas las células *sanguíneas*, *hemorragia gastrointestinal*, *niveles elevados de ácido úrico en la sangre*

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

- Corazón y pulmones: ataque al corazón (incluyendo desenlace mortal), inflamación de la membrana que rodea al corazón (bolsa fibrosa), ritmo cardíaco irregular, dolor en el pecho debido a la pérdida de aporte sanguíneo al corazón (angina), tensión arterial baja, estrechamiento de las vías respiratorias que podría causar dificultades respiratorias, asma, presión sanguínea elevada en las arterias (vasos sanguíneos) que van a los pulmones
- Problemas digestivos: inflamación del páncreas, úlcera péptica, inflamación del tubo digestivo, hinchazón de la barriga (abdomen), desgarró en la piel del canal anal, dificultad al tragar, inflamación de la vesícula biliar, bloqueo de los conductos biliares, reflujo gastroesofágico (el ácido y otros contenidos del estómago vuelven a la garganta)
- Piel, pelo, ojos, general:** reacciones alérgicas incluyendo sensibilidad, bultos rojos en la piel (eritema nodoso), ansiedad, confusión, altibajos emocionales, impulso sexual bajo, desmayos, temblor, inflamación del ojo que puede causar enrojecimiento o dolor, enfermedad de la piel caracterizada por sensibilidad, enrojecimiento, manchas bien definidas con la aparición repentina de fiebre y recuento de glóbulos blancos elevado (dermatosis neutrofílica), pérdida de audición sensibilidad a la luz, alteración visual, aumento de desgarró oculares, alteraciones en la coloración de la piel, inflamación del tejido graso bajo la piel, úlcera de la piel, ampollas en la piel, alteraciones en las uñas, alteraciones en el cabello, alteraciones en las manos y los pies, fallo renal, frecuencia urinaria, aumento del tamaño de las mamas en los hombres, alteraciones en la menstruación, debilidad general y malestar, función tiroidea baja, pérdida de equilibrio mientras se camina, osteonecrosis (una enfermedad donde se reduce el aporte sanguíneo a los huesos que puede causar pérdida y muerte ósea), artritis, hinchazón de la piel en cualquier lugar del cuerpo.
- Dolor: inflamación de las venas que puede causar enrojecimiento, sensibilización e hinchazón, inflamación de los tendones
- Cerebro: pérdida de memoria

- Exploraciones complementarias: resultados anormales en análisis de sangre y posiblemente insuficiencia renal causada por productos de desecho del tumor en vías de curación (síndrome de lisis tumoral), niveles bajos de albúmina en sangre, niveles bajos de linfocitos (tipo de glóbulo blanco) en la sangre niveles elevados de colesterol en sangre, hinchazón de los nódulos linfáticos, hemorragia cerebral, irregularidad de la actividad eléctrica del corazón, corazón dilatado, inflamación del hígado, proteínas en orina, creatinfosfoquinasa elevada (una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, cerebro y músculos del esqueleto), aumento de troponina (enzima que se encuentra principalmente en el corazón y en el músculo esquelético), gammaglutamil transferasa aumentada (enzima que se encuentra principalmente en el hígado).

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

- Corazón y pulmones: dilatación del ventrículo derecho del corazón, inflamación del músculo cardíaco, conjunto de síntomas producidos por el bloqueo del aporte sanguíneo al músculo cardíaco (síndrome coronario agudo), ataque al corazón (interrupción del aporte de sangre al corazón) enfermedad arterial coronaria (del corazón), inflamación del tejido que cubre el corazón y los pulmones, coágulos sanguíneos, coágulos de sangre en los pulmones

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

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

-Cerebro: derrame cerebral, episodio temporal de insuficiencia neurológica causada por la pérdida de flujo sanguíneo, parálisis del nervio facial, demencia

Otros efectos adversos observados (frecuencia no conocida) incluyen:

- Inflamación de los pulmones

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

- Recurrencia (reactivación) de la infección por el virus de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado (una infección del hígado)
- Reacción con fiebre, ampollas en la piel, y ulceración de las mucosas
- Trastornos renales con síntomas tales como edema y resultados anormales de ensayos de laboratorio como proteínas en la orina y bajo nivel de proteínas en sangre

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

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 a través del Sistema de Farmacovigilancia de ANMAT a la dirección: Av. De Mayo 869 Piso 11 C.P: AAD 1084BS, por correo electrónico a: snfvg@anmat.gov.ar , o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Conservación de DASATINIB GP PHARM

Debe mantenerse a temperaturas entre 15 a 30°C, en su envase original

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 la etiqueta del frasco 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 médico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita.

Este medicamento contiene Lactosa

Presentación

Comprimidos recubiertos de 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg en envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos y 500 comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo

“Este medicamento resume la información más importante, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MEDICO “

**Debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin
mediar una nueva receta médica.”**

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIOS GP PHARM SA

Panamá 2121 - Martinez – Pdo de San Isidro- Pcia de Buenos Aires-CP B1640 DKC

Dirección Técnica: Carlos Donolo - Farmacéutico MN 8738

**Elaborado y Acondicionado primario y secundario en Laprida 43 Avellaneda Provincia:
Buenos Aires**

Fecha última revisión...../...../.....



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

10


BRAVER Juan
CUIL 20317522755


DONOLO Carlos
CUIL 20076050555

Proyecto de prospecto
DASATINIB GP PHARM. 20
DASATINIB GP PHARM. 50
DASATINIB GP PHARM. 70
DASATINIB GP PHARM. 100
DASATINIB 20, 50, 70,100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

USO ORAL

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

DASATINIB	100.00 mg
Lactosa monohidrato	135.00 mg
Celulosa microcristalina	135.00 mg
Croscarmelosa sodica	16.00 mg
Hidroxipropilcelulosa	12.00 mg
Estearato de Magnesio	2.00 mg
Opadry 2 85F28751 White	16,00 mg

Cada comprimido recubierto de 70 mg contiene:

DASATINIB	70.00 mg
Lactosa monohidrato	94.50mg
Celulosa microcristalina	94.50 mg
Croscarmelosa sodica	11.20mg
Hidroxipropilcelulosa	8.40mg
Estearato de Magnesio	1.40mg

Opadry 2 85F28751 White	10,00 mg
-------------------------	----------

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

DASATINIB	50.00 mg
Lactosa monohidrato	67.50 mg
Celulosa microcristalina	67.50 mg
Croscarmelosa sodica	8.00 mg
Hidroxipropilcelulosa	6.00 mg
Estearato de Magnesio	1.00 mg
Opadry 2 85F28751 White	8,0 mg

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

DASATINIB	20.00 mg
Lactosa monohidrato	27.00 mg
Celulosa microcristalina	27.00 mg
Croscarmelosa sodica	3.2 mg
Hidroxipropilcelulosa	2.4 mg
Estearato de Magnesio	0.4 mg
Opadry 2 85F28751 White	4,00 mg

Acción terapéutica

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteína quinasa;

Código ATC: L01XE06

Indicación terapéutica

DASATINIB GP PHARM está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

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

Farmacología clínica

Mecanismo de acción

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

In vitro, DASATINIB resultó activo en las líneas de células leucémicas lo que representa variantes de la enfermedad sensible y resistente al mesilato de imatinib. DASATINIB inhibió el crecimiento de líneas de células de leucemia mieloide crónica, LMC, y leucemia linfoblástica aguda, LLA, con sobreexpresión de BCR-ABL. Bajo estas condiciones de los ensayos, DASATINIB pudo superar la resistencia a imatinib originada a partir de las mutaciones de los dominios BCR-ABL quinasa, activación de vías alternativas de señalización con participación de las quinasas de la familia SRC (LYN, HCK), y sobreexpresión de genes de resistencia a fármacos múltiples.

Farmacocinética

Absorción

Se observan concentraciones máximas en plasma (C_{max}) de Dasatinib entre 0,5 y 6 horas (T_{max}) después de la administración oral. Dasatinib muestra aumentos proporcionales a la dosis en el área bajo la curva y características de eliminación lineal en el rango de dosis de 15 a 240 mg/día.

La vida media terminal promedio general de dasatinib es de 3 a 5 horas

Los datos de un ensayo de 54 sujetos sanos que recibieron una dosis única, de 100 mg de dasatinib 30 minutos después de una comida con alto contenido en grasas mostraron un aumento del 14% en el AUC promedio de dasatinib. Los efectos debidos a los alimentos no representan cambios clínicamente relevantes en la exposición al fármaco.

Distribución

En pacientes, dasatinib tiene un volumen de distribución aparente muy grande (2.505 l), lo que sugiere que el fármaco se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. La unión de Dasatinib y su metabolito activo a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue de aproximadamente el 96% y 93% respectivamente, independiente de la concentración en el rango de 100 a 500 ng/ml

Metabolismo

Dasatinib se metaboliza en los seres humanos, principalmente por la enzima 3A4 del citocromo P450 . CYP3A4 fue la enzima primaria responsable de la formación del metabolito activo . Las enzimas uridina difosfato glucoronosiltransferasa (UGT) y monooxigenasa 3 (FMO-3) que contiene flavina también participan de la formación de los metabolitos de Dasatinib

La exposición del metabolito activo, que es equipotente a Dasatinib, representa aproximadamente el 5% de la AUC del Dasatinib .Esto indica que el metabolito activo de Dasatinib probablemente no desempeñe un papel importante en la farmacología observada del medicamento. Dasatinib también presentó varios metabolitos oxidativos inactivos. Dasatinib es un inhibidor débil dependiente del tiempo de CYP3A4. A concentraciones clínicamente relevantes, Dastinib no inhibe CYP1A2, 3A6, 2B6, 2C8, 2C19, 2D6, o 2E1 .Dasatinib no es un inductor de enzimas CYP humanas .

Eliminación

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

Efectos de la edad y género

Los análisis farmacocinéticos de los datos demográficos indican que no hay efectos clínicamente relevantes de edad y género en la farmacocinética de Dasatinib,

Disfunción hepática

La dosis de dasatinib de 50 mg y 20 mg se evaluó en 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y en 7 pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh)

También se evaluaron individuos de control con función hepática normal (n=15) y recibieron una dosis de 70 mg de Dasatinib

La media de la C_{max} y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 47% y 8% respectivamente en aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada comparados con aquellos que tienen una función hepática normal. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave, la media de la C_{max} y del AUC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 43% y un 28% respectivamente comparados con aquellos que tienen una función hepática normal.

Esas diferencias en C_{max} y AUC no son clínicamente relevantes. El ajuste de la dosis no es necesaria en pacientes con disfunción hepática

TOXICOLOGIA NO CLINICA

Carcinogenesis, mutagenesis, Alteración de la Fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración, se administraron dosis orales de Dasatinib de 0, 3,1 y 3 mg/Kg/día a ratas. La dosis mayor dio como resultado un nivel plasmático de exposición al fármaco (AUC) que es aproximadamente el 60% de la exposición humana con 100mg una vez al día.

Dasatinib indujo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas y papilomas de células escamosas en útero y cuello de útero en las hembras que recibieron la dosis alta, y adenoma de próstata en los machos que recibieron la dosis baja.

Dasatinib fue clastogenico al ser probado *in vitro* en las células ováricas de hámster chino, con y sin activación metabólica. Dasatinib no fue mutagenico al ser probado en un ensayo celular bacteriano *in vitro* (prueba Ames) y no fue genotóxico en un estudio de micronúcleo de rata *in vivo*

Dasatinib no afecto el apareamiento ni la fertilidad de ratas machos y hembras a una exposición plasmática al fármaco (AUC) similar a la exposición humana con 100mg por día; sin embargo Dasatinib indujo letalidad embrionaria. En estudios de dosis repetidas , la administración de Dasatinib causo reducción del tamaño y secreción de las vesículas seminales y testículos inmaduros

La administración de Dasatinib provoco inflamación y mineralización uterina en monos , y quistes ováricos e hipertrofia ovárica en roedores .

Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis de inicio recomendada para Leucemia mielode crónica (LMC) es de 100 mg de dasatinib administrado oralmente una vez al día.

La dosis de inicio recomendada para Leucemia mielode crónica (LMC) en fase acelerada, Leucemia mielode crónica en fase mieloblástica o linfoblastica , o en LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) es de 140 mg administrado una vez al día.No se deben triturar o partir los comprimidos recubiertos, deben tragarse enteros. DASATINIB GP PHARM puede tomarse con o sin alimentos ya sea en la mañana o en la noche.

En los estudios clínicos publicados se continuo el tratamiento con Dasatinib , hasta que se observó una progresión de la enfermedad o hasta que ya no era tolerado por el paciente. Se desconoce el efecto de suspender el tratamiento sobre el resultado de la enfermedad a largo plazo después de lograr una respuesta citogénico molecular (incluida la respuesta citogenica completa [CCyR]) o una respuesta molecular mayor (MMR)

Forma de administración

DASATINIB GP PHARM debe ser administrado por vía oral. Los comprimidos recubiertos no deben aplastarse ni fraccionarse para minimizar el riesgo de exposición dérmica, deben tragarse enteros. Los comprimidos pueden tomarse con o sin comida y deben tomarse sistemáticamente o por la mañana o por la noche.

Modificacion de la dosis

Inductores concomitantes potentes de CYP3A4: El uso de inductores concomitantes potentes de CYP3A4 pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib y su uso debe evitarse (por ej; dexametasona , fenitoina , carbamazepina , rifampicina, rifabutina, y fenobarbital) La hierba de San Juan (St John´sWort) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib de forma impredecible y su uso debe evitarse . De acuerdo con los estudios farmacocineticos , en caso que se deba coadministrar un inductor 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 farmacologiccas)

Uso concomitante con inhibidores potentes del citocromo CYP3A4

Los inhibidores de CYP3A4 (ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir , ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol , zumo de pomelo) pueden aumentar la exposición al dasatinib . Si es posible, se recomienda el uso de fármacos alternativos que no produzcan inhibición o al menos que el potencial inhibitorio sea mínimo. De lo contrario, se debe considerar una reducción en la dosis del dasatinib. En base a estudios farmacocinéticos, en aquellos pacientes que reciben 100 mg diarios se debe reducir la dosis a 20 mg al día, mientras que los que reciben 140 mg diarios, la reducción debe ser a 40 mg al día. Se predice que estos ajustes de dosis producen un área bajo la curva dentro del mismo rango observado sin el uso de inhibidores del CYP3A4. Sin embargo no existen datos clínicos con estos ajustes de dosis.

Si DASATINIB GP PHARM no se tolera luego del ajuste de dosis, se debe interrumpir la administración del inhibidor de CYP3A4 o suspender el tratamiento con dasatinib hasta finalizar el uso del inhibidor.

En caso de suspender el tratamiento con el inhibidor de CYP3A4, se debe aguardar, aproximadamente una semana de reposo farmacológico antes de incrementar la dosis del dasatinib.

Incremento gradual de la dosis

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

Ajuste de dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

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

Las directrices para los ajustes de la dosis se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia

LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día)	RAN < $0,5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$.2. Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original.3. Si las plaquetas < $25 \times 10^9/l$ y/o un nuevo descenso del RAN < $0,5 \times 10^9/l$ durante > 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir dosis de modo adicional hasta 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir el tratamiento (para pacientes resistentes o intolerantes al
---	--	--

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

RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica, moderada, grado 2, con dasatinib, se interrumpirá el tratamiento hasta que la reacción adversa se haya resuelto o hasta que haya retornado al nivel basal.

Continuar con la misma dosis si es la primera vez que ocurre y reducir la dosis si es una reacción adversa.

Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica grave, grado 3 ó 4, con dasatinib, el tratamiento debe interrumpirse hasta que la reacción adversa se haya resuelto. Posteriormente, si es conveniente, el tratamiento puede reanudarse, a una dosis reducida, dependiendo de la gravedad inicial de la reacción adversa.

Para pacientes con LMC en fase crónica que hayan recibido 100 mg una vez al

día, se recomienda una reducción de dosis hasta 80 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional desde 80 mg una vez al día hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario. Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) que hayan recibido 140 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 100 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario.

Derrame pleural

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

Población pediátrica

No se ha establecido todavía, la seguridad y eficacia de DASATINIB en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos con DASATINIB en pacientes con función renal reducida (el estudio en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina en suero > 3 veces el límite superior del rango normal, y ensayos en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib excluyó a pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1,5 veces el

límite superior del rango normal). Como el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos representa < 4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

Toxicidad embrio-fetal

Sobre la base de los limitados datos en humanos, dasatinib puede ocasionar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada. Se han informado efectos farmacológicos adversos de dasatinib, que incluyen hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal, con la exposición materna a dasatinib. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo, lo cual puede incluir el uso de un método anticonceptivo durante el tratamiento con dasatinib y durante 30 días luego de la última dosis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de formulación.

Advertencias y Precauciones de empleo

1. Interacciones clínicamente relevantes

Dasatinib es un sustrato y un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4. Por tanto, existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente, que se metabolizan fundamentalmente por CYP3A4 o que modulan su actividad. El uso concomitante de dasatinib y medicamentos o sustancias que inhiban de forma potente el CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, zumo de pomelo) puede aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben dasatinib. El uso concomitante de dasatinib con medicamentos inductores de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contienen *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a dasatinib, incrementando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en pacientes que reciben dasatinib, deberá optarse por la coadministración con medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4.

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática del sustrato de CYP3A4. Por tanto, se debe garantizar precaución cuando se coadministre dasatinib con sustratos de CYP3A4 de margen

terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina). El uso concomitante de dasatinib y antagonistas de la histamina tipo 2 (H2) (p. ej., famotidina), o los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio puede reducir la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la utilización de los antagonistas-H2 o inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, pueden administrarse productos con hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de dasatinib .

Poblaciones especiales

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

Reacciones adversas importantes

Mielosupresión

El tratamiento con dasatinib se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Su incidencia es más temprana y más frecuente en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. En los pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+, deben realizarse hemogramas completos cada semana durante los 2 primeros meses, y posteriormente cada mes o con la frecuencia que le sea indicada clínicamente. En pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante las primeras 12 semanas, después cada 3 meses y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. La mielosupresión es generalmente reversible y normalmente se controla interrumpiendo temporalmente la administración de dasatinib o reduciendo la dosis.

Sangrado

En pacientes con LMC en fase crónica (n = 548), 5 pacientes (1%) que recibieron dasatinib tuvieron hemorragia grado 3 ó 4. En ensayos clínicos en pacientes con LMC en fase avanzada que recibieron la dosis recomendada de Dasatinib. (n = 304) ocurrieron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SNC) en el 1% de los pacientes. Un caso fue mortal y se asoció según los Criterios de Toxicidad Común (CTC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 6% de los pacientes con LMC en fase avanzada

y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con LMC en fase avanzada. La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con sangrados en estos pacientes fueron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4.

Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con Dasatinib. afecta de modo reversible a la activación de plaquetas.

Hay que tener precaución si los pacientes utilizan antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

Retención de líquidos

Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó retención de líquidos grado 3 ó 4 en 13 pacientes (5%) en el grupo de tratamiento con dasatinib y 2 pacientes (1%) en el grupo de tratamiento con imatinib tras un seguimiento mínimo de 60 meses (ver sección 4.8). En todos los pacientes tratados con Dasatinib. con LMC en fase crónica se produjo retención de líquidos grave en 32 pacientes (6%) de los que recibieron

Dasatinib a la dosis recomendada (n = 548). En ensayos clínicos en pacientes con LMC en fase avanzada que recibieron Dasatinib. a la dosis recomendada (n = 304) se notificó retención de líquidos grado 3 ó 4 en el 8% de los pacientes, incluyendo derrame pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y el 1% de los pacientes respectivamente. En estos pacientes se notificó edema pulmonar grado 3 ó 4 e Hipertensión pulmonar en el 1% de los pacientes.

Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de tórax. Los derrames pleurales grado 3 ó 4, pueden requerir toracocentesis y oxigenoterapia. Las reacciones adversas con retención de líquidos se trataron normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides. Pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad que los pacientes jóvenes de experimentar episodios de derrame pleural, disnea, tos, derrame pericárdico e insuficiencia cardíaca congestiva, y deben ser monitorizados cuidadosamente.

Hipertensión arterial pulmonar (HTPA)

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

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

Prolongación de QT

Los datos *in vitro* sugieren que dasatinib tiene capacidad de prolongar la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QT) En 258 pacientes tratados con dasatinib y 258 pacientes tratados con imatinib tras un seguimiento mínimo de 60 meses, en el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó en 1 paciente (< 1%) en cada grupo una prolongación QTc como una reacción adversa. La mediana de cambio en el QTcF desde el nivel basal fue de 3,0 mseg en los pacientes tratados con dasatinib comparados con los 8,2 mseg en los pacientes tratados con imatinib. Un paciente (< 1%) en cada grupo experimentó un QTcF > 500 mseg. En 865 pacientes con leucemia, tratados con dasatinib en estudios clínicos Fase II, 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 con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, que recibieron dasatinib en los ensayos clínicos, 15 (1%) pacientes presentaron prolongación QTc como una reacción adversa. Veintiún de estos pacientes (1%) tuvieron un QTcF > 500 mseg.

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

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

Reacciones adversas cardíacas

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

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

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

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Dasatinib. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en

una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Dasatinib, se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCION FARMACOLOGICA

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib

Los estudios in vitro indican que dasatinib es un sustrato de CYP3A4. El uso simultáneo de dasatinib con medicamentos o sustancias que pueden inhibir el CYP3A4 (p.ej.: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, zumo de pomelo) 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%. 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 40 mg de omeprazol durante 4 días, en el estado de equilibrio, redujo el AUC de dasatinib en un 43% y la C_{max} en un 42%. Debe valorarse el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas-H2 o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciban tratamiento con 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_{max} 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 concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un ensayo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de dasatinib aumentó el AUC y la C_{max} de la simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4 un 20% y 37% respectivamente. No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de dasatinib. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides ergóticos [ergotamina, dihidroergotamina]) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo dasatinib.

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los datos que se detallan a continuación corresponden a la exposición a DASATINIB en 2.712 pacientes en ensayos clínicos incluyendo 324 pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico y 2.388 pacientes con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib. La mediana de duración del tratamiento en 2.712 pacientes tratados con DASATINIB fue de 19,2 meses (rango 0- 93,2 meses).

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, con un mínimo de 5 años de seguimiento, la mediana de duración del tratamiento fue aproximadamente 60 meses para ambos, DASATINIB (rango de 0,03-72,7 meses) e imatinib (rango de 0,3-74,6 meses). La mediana de la duración del tratamiento en 1.618 pacientes con LMC en fase crónica fue de 29 meses (rango de 0 -92,9 meses). En 1.094 pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ , la mediana de la duración del tratamiento para pacientes fue de 6,2 meses (rango de 0-9,32 meses).

De los 2.712 pacientes tratados, el 18% tenían ≥ 65 años, mientras que el 5% tenían ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes tratados con DASATINIB experimentaron reacciones adversas en algún momento. En la población total de 2.712 pacientes tratados con DASATINIB, 520 (19%) experimentaron reacciones adversas que condujeron a la suspensión del tratamiento. La mayoría de las reacciones fueron de grado leve a moderado.

En el ensayo Fase III, en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, el tratamiento se interrumpió por reacciones adversas en el 5% de los pacientes tratados con DASATINIB y en el 4% de los pacientes tratados con imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 60 meses de seguimiento, las tasas acumuladas de suspensión fueron del 14 % y del 7 % respectivamente. Entre los 1.618 pacientes tratados con DASATINIB con LMC en fase crónica, se notificaron reacciones adversas que condujeron a la suspensión del tratamiento en 329 (20,3%)

pacientes y entre los 1.094 pacientes tratados con DASATINIB con fase avanzada de la enfermedad, se notificaron reacciones adversas que condujeron a la suspensión del tratamiento en 191(17,5%) pacientes.

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

Basadas en un seguimiento mínimo de 12 meses, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con DASATINIB con LMC en

fase crónica de nuevo diagnóstico fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural) (19%), diarrea (17%), cefalea (12%), erupción cutánea (11%), dolor musculoesquelético (11%), náuseas (8%), fatiga (8%), mialgia (6%), vómitos (5%) e inflamación muscular (4%).

Tras un seguimiento mínimo de 60 meses, las tasas acumuladas de erupción cutánea (14%), dolor músculo esquelético (14%), cefalea (13%), fatiga (11%) náuseas (10%), mialgias (7%), vómitos (5%), e inflamación muscular o espasmos (5%) se incrementaron \leq 3%. Las tasas acumuladas de retención de líquidos y diarrea fueron del 39% y del 22% respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en pacientes en tratamiento con DASATINIB con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), diarrea, cefalea, náuseas, erupción cutánea, disnea, hemorragias, fatiga, dolor músculo esquelético, infección, vómitos, tos, dolor abdominal y fiebre.

Neutropenia febril relacionada con el tratamiento se notificó en un 5% de los pacientes tratados con DASATINIB con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.

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

Listado de reacciones adversas

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

Listado de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no-específica)

Frecuentes: neumonía (incluyendo bacteriana, vírica, y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes, enterocolitis, sepsis (incluyendo casos poco frecuentes con desenlaces mortales)

No conocida: reactivación del virus de la hepatitis B

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: mielosupresión (incluyendo anemia, neutropenia, trombocitopenia)

Frecuentes: neutropenia febril

Poco frecuentes: linfadenoptía, linfopenia

Raras: aplasia pura de serie roja

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: hipotiroidismo

Raras: hipertiroidismo, tiroiditis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: alteraciones del apetito^a, hiperuricemia

Poco frecuentes: síndrome de lisis tumoral, deshidratación, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia

Raras: diabetes mellitus

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, insomnio

Poco frecuentes: ansiedad, estado confusional, alteración de la carga emocional, disminución de la libido

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Frecuentes: neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia

Poco frecuentes: sangrado del SNC*^b, síncope, temblor, amnesia, alteraciones del equilibrio

Raras: accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, neuritis óptica, parálisis del VII par, demencia, ataxia

Trastornos oculares

Frecuentes: alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco

Poco frecuentes: insuficiencia visual, conjuntivitis, fotofobia, incremento del lagrimeo

Trastornos del oído y el laberinto

Frecuentes: tinnitus

Poco frecuentes: pérdida de audición, vértigo

Trastornos Cardíacos

Frecuentes: insuficiencia cardiaca congestiva/insuficiencia cardíaca*^c, derrame pericárdico*, arritmia (incluyendo taquicardia), palpitaciones

Poco frecuentes: infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal)*, electrocardiograma con intervalo QT prolongado*, pericarditis, arritmia ventricular

(incluyendo taquicardia ventricular), angina de pecho, cardiomegalia, electrocardiograma con onda T anormal, incremento de la troponina
Raras conocidas pulmonares, miocarditis, síndrome coronario agudo, parada cardíaca electrocardiograma con prolongación del intervalo PR, enfermedad arterial coronaria, pleuropericarditis

No conocida fibrilación auricular/flutter auricular

Trastornos Vasculares

Muy frecuentes hemorragia*_d

Frecuentes hipertensión, rubor

Poco frecuentes hipotensión, tromboflebitis

Raras trombosis venosa profunda, embolismo, livedo reticularis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes derrame pleural*, disnea

Frecuentes edema pulmonar*, hipertensión pulmonar*, infiltración pulmonar, neumonitis, tos

Poco frecuentes hipertensión arterial pulmonar, broncoespasmo, asma

Raras embolismo pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo

No conocida enfermedad intersticial pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal

Frecuentes hemorragia gastrointestinal*, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, alteraciones de la mucosa oral

Poco frecuentes pancreatitis (incluyendo pancreatitis aguda), úlcera del tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis*, fisura anal, disfagia, enfermedad por reflujo gastroesofágico

Raras: gastroenteropatía con pérdida de proteínas, íleo, fistula anal

No conocida: hemorragia gastrointestinal mortal*

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: hepatitis, colecistitis, colestasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: erupción cutánea

Frecuentes: alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de la piel, urticaria, hiperhidrosis

Poco frecuentes: dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, alteraciones de la pigmentación, paniculitis, úlcera cutánea, ampollas cutáneas, alteraciones en las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, alteraciones del cabello

Raras: vasculitis leucocitoclástica, fibrosis cutánea

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson,

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: dolor musculo esquelético

Frecuentes: artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculo esquelética, espasmo muscular

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: insuficiencia renal (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria

Embarazo, puerperio y alteraciones perinatales

Raras: aborto

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: ginecomastia, alteraciones de la menstruación

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: edema periférico, fatiga, pirexia, edema facial^h

Frecuentes: astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizado^{*i}, escalofríos

Poco frecuentes: malestar, otros edemas superficiales^j

Raras: alteraciones de la marcha

Exploraciones complementarias

Frecuentes: pérdida de peso, aumento de peso

Poco frecuentes: aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre aumento de la gamma-glutamil transferasa

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: contusión

Aclaraciones:

^a Incluye disminución del apetito, saciedad temprana, aumento del apetito

^b Incluye hemorragia en el sistema nervioso central, hematoma cerebral, hemorragia cerebral, hematoma extradural, hemorragia intracraneal, derrame cerebral, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural y hemorragia subdural.

^c Incluye aumento del péptido natriurético cerebral, insuficiencia ventricular, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia ventricular derecha, fallo cardíaco, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva, insuficiencia diastólica, descenso de la fracción de eyección y fallo ventricular, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia ventricular derecha e hipoquinesia ventricular.

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

^e Incluye erupción medicamentosa, eritema, eritema multiforme, eritrosis, erupción cutánea exfoliativa, eritema generalizado, erupción genital, miliaria, milio, psoriasis pustular miliaria, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapulosa, erupción papulosa, erupción pruriginosa, erupción pustular, erupción vesicular, exfoliación cutánea, irritación de la piel erupción cutánea tóxica, urticaria vesiculosa y erupción vasculítica.

^f Se han notificado casos individuales de síndrome Stevens-Johnson en la fase de postcomercialización. No se pudo determinar si estas reacciones adversas mucocutáneas fueron directamente relacionadas con DASATINIB o con medicamento concomitante

^g Edema gestacional, edema localizado, edema periférico.

^h Edema conjuntival, edema ocular, tumefacción ocular, edema palpebral, edema facial, edema labial, edema macular, edema bucal, edema orbital, edema periorbital, tumefacción facial.

i Sobrecarga líquida, retención de líquidos, edema gastrointestinal, edema generalizado, edema, edema debido a enfermedad cardíaca, derrame perinéfrico, edema posterior a un procedimiento, edema visceral.
j Tumefacción genital, edema en el lugar de la incisión, edema genital, edema peneano, tumefacción peneana, edema escrotal, tumefacción cutánea, tumefacción testicular, tumefacción vulvovaginal.
* Para detalles adicionales, ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

El tratamiento con DASATINIB se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Su incidencia es más temprana y más frecuente en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica.

Sangrado

Se han notificado hemorragias relacionadas con el tratamiento en pacientes que tomaban DASATINIB, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC grado 3 ó 4 .

Retención de líquidos

Reacciones adversas variadas como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como "retención de líquidos". En un ensayo con pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico tras un seguimiento mínimo de 60 meses, la retención de líquidos relacionada con dasatinib incluyó derrame pleural (28%), edema superficial (14%), hipertensión pulmonar (5%), edema generalizado (4%) y derrame pericárdico (4%).

Fallo cardíaco congestivo/insuficiencia cardíaca y edema pulmonar se notificaron en < 2% de pacientes.

La tasa acumulativa de derrame pleural relacionado con dasatinib (todos los grados) a lo largo del tiempo fue del 10% a 12 meses, 14% a 24 meses, 19% a 36 meses, 24% a 48 meses y 28% a 60 meses.

Un total de 46 pacientes tratados con dasatinib tuvieron derrame pleural recurrente. Diecisiete pacientes tuvieron 2 reacciones adversas separadas, 6 tuvieron 3 reacciones adversas, 18 tuvieron 4 a 8 reacciones adversas y 5 tuvieron >8 episodios de derrame pleural. La mediana del tiempo del primer derrame pleural relacionado con dasatinib, grado 1 o 2 fue de 114 semanas (rango: 4 a 299 semanas).

Menos del 10% de los pacientes tuvieron derrame pleural grave (grado 3 o 4) relacionado con dasatinib. La mediana del tiempo hasta la primera incidencia de derrame pleural de grado ≥ 3 relacionado con dasatinib fue de 117 semanas (rango: 114 a 274 semanas). La mediana de duración del derrame pleural relacionado con dasatinib (todos los grados) fue 283 días (~ 40 semanas).

El derrame pleural fue generalmente reversible y se manejó suspendiendo el tratamiento con DASATINIB y utilizando diuréticos u otras medidas de soporte adecuadas .

Entre los pacientes tratados con dasatinib con derrame pleural relacionado con él, (n=73), 45 (62%) tuvieron interrupciones de la dosis y 30 (41%) tuvieron reducciones de dosis. Adicionalmente, 34 (47%) recibieron diuréticos , 23 (32%) recibieron corticosteroides y 20(27%) recibió ambos corticosteroides y diuréticos. A nueve (12%) de pacientes se les realizó una toracocentesis terapéutica. Seis por ciento de pacientes tratados con dasatinib interrumpieron el tratamiento debido a derrame pleural relacionado. El derrame pleural no impidió a los pacientes obtener una respuesta. Entre los pacientes tratados con dasatinib con derrame pleural, un 96% alcanzó una RCyC , un 82% alcanzó RMM y un 50% alcanzó una RM4,5 a pesar de las interrupciones y ajustes de dosis. avanzada o LLA Ph+.

Hipertensión Pulmonar Arterial (HTPA)

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

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

Prolongación QT

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, un paciente (< 1%) de los pacientes tratados con DASATINIB y un paciente (< 1%) de los pacientes tratados con imatinib tuvieron un QTcF > 500 mseg tras un seguimiento mínimo de 12 meses. No se notificó un QTcF > 500 mseg en ningún paciente adicional tras un seguimiento mínimo de 60 meses.

En 5 estudios Fase II, en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se obtuvieron repetidamente ECGs en condiciones basales y a tiempos pre-especificados durante el tratamiento de 865 pacientes que recibieron 70 mg de DASATINIB dos veces al día. Estos ECGs fueron valorados de forma centralizada. El intervalo QT se corrigió por la frecuencia cardíaca mediante el método Fridericia. Para todos los valores post-administración recogidos durante el día 8, el cambio medio respecto a los valores basales del intervalo QTcF estuvo entre 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg. De los 2.182 pacientes que recibieron DASATINIB en los ensayos clínicos, en 15 (1%) pacientes se

notificó como reacción adversa la prolongación QTc informado como una reacción adversa. Veintiún pacientes (1%) presentaron un QTcF > 500 mseg .

Reacciones adversas cardíacas

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

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

En el ensayo Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib (mediana de la duración del tratamiento de 30 meses), la incidencia de derrame pleural e insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, fue menor en pacientes tratados con 100 mg de DASATINIB una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg de DASATINIB dos veces al día. También se notificó mielosupresión con menor frecuencia en el grupo de tratamiento que recibió la pauta posológica de 100 mg una vez al día (ver normalidades en Pruebas de laboratorio a continuación). La mediana de duración del tratamiento en el grupo de 100 mg una vez al día fue de 37 meses (rango: 1-91 meses). Las tasas acumuladas de reacciones adversas seleccionadas que se notificaron en el grupo de tratamiento con la pauta posológica de 100 mg una vez al día como dosis de inicio recomendada se muestran en la Tabla 2

Tabla 2: Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico fase 3 de optimización de dosis (LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib)^a

	Mínimo 2 años de seguimiento		Mínimo 5 años de seguimiento		Mínimo 7 años de seguimiento	
	Todos los grados	Grado 3 / 4	Todos los grados	Grado 3 / 4	Todos los grados	Grado 3 / 4
Término preferido	Porcentaje (%) de pacientes					
Diarrea	27	2	28	2	28	2
Retención de	34	4	42	6	48	7

líquidos						
Edema superficial	18	0	21	0	22	0
Derrame pleural	18	2	24	4	28	5
Edema generalizado	3	0	4	0	4	0
Derrame pericárdico	2	1	2	1	3	1
Hipertensión pulmonar	0	0	0	0	2	1
Hemorragia	11	1	11	1	12	1
Sangrado	2	1	2	1	2	1
Gastrointestinal						

^aResultados notificados en el ensayo Fase 3 de optimización de dosis, en la población (n= 165) con la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez al día .

En el ensayo Fase III de optimización de dosis en pacientes con LMC en fases avanzadas y LLA Ph+, la mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses para LMC en fase acelerada, 3 meses para LMC en crisis mieloide blástica, 4 meses para LMC en crisis linfóide blástica y 3 meses para LLA Ph+. Las reacciones adversas seleccionadas que se notificaron con la dosis inicial recomendada de 140 mg una vez al día se muestran en la Tabla 3. La pauta posológica de 70 mg dos veces al día también se estudió. La pauta posológica de 140 mg una vez al día mostró un perfil de eficacia comparable a la pauta posológica de 70 mg dos veces al día pero un perfil de seguridad más favorable.

Tabla 3: Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico fase III de optimización de dosis: fase avanzada de LMC y LLA Ph +^a

140 mg una vez al día n = 304		
	Todos los grados	Grado 3 / 4
Término preferido	Porcentaje (%) de pacientes	
Diarrea	28	3
Retención de líquidos	33	7
Edema superficial	15	<1
Derrame pleural	20	6
Edema generalizado	2	0
Insuficiencia cardiaca	1	0
congestiva /insuficiencia		

cardiaca ^b		
Derrame pericárdico	2	1
Edema pulmonar	1	1
Hemorragia	23	8
Sangrado gastrointestinal	8	6

^a Resultados notificados del ensayo Fase 3 de optimización de dosis con la dosis inicial recomendada de 140 mg una vez al día en la población (n=304) al final de los 2 años de seguimiento del ensayo.

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

Anomalías en las Pruebas de laboratorio

Hematología

En el ensayo Fase III en pacientes con LCM en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificaron las siguientes anomalías en las pruebas de laboratorio grado 3 ó 4 tras un seguimiento mínimo de 12 meses en pacientes que estaban tomando DASATINIB: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%), y anemia (10%). Después de un mínimo de 60 meses de seguimiento, las tasas acumuladas de neutropenia, trombocitopenia y anemia fueron del 29%, 22% y 13%, respectivamente.

En pacientes tratados con DASATINIB con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico que experimentaron mielosupresión grado 3 ó 4, generalmente se produjo recuperación después de una breve suspensión de la dosis y/o reducción, y la suspensión permanente del tratamiento se produjo en el 1,6% de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa acumulada de suspensión permanente del tratamiento debido a mielosupresión grado 3 ó 4 fue del 2,3%.

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

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

	Fase crónica (n= 165) ^b	Fase acelerada (n = 157) ^c	Fase blastica mieloide (n =74) ^c	Fase blastica linfoide y LLA Ph+ (n= 168) ^c
	Porcentaje (%) de pacientes			

Parámetros hematológicos *				
Neutropenia	36	58	77	76
Trombocitopenia	23	63	78	74
Anemia	13	47	74	44

^a Resultados del ensayo Fase 3 de optimización de dosis notificados al final de los 2 años de seguimiento del ensayo.

^b CA180-034 resultados del ensayo con la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez al día.

^c CA180-035 resultados del ensayo con la dosis inicial recomendada de 140 mg una vez al día.

CTC grados: neutropenia (Grado 3 $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 0.5 \times 10^9/l$); trombocitopenia (Grade 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, Grade 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemia (hemoglobina Grado 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, Grade 4 < 65 g/l).

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

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

Bioquímica

En un ensayo en LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó hipofosfatemia grado 3 ó 4 en un 4% de los pacientes tratados con DASATINIB, y una elevación de las transaminasas grado 3 ó 4, elevación de creatinina y de bilirrubina se notificaron en $< 1\%$ de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa acumulada de hipofosfatemia grado 3 ó 4 fue del 7%, elevaciones de grado 3 ó 4 de creatinina y bilirrubina fue del 1% y elevaciones de las transaminasas grado 3 ó 4 permanecieron en el 1%. No hubo suspensión en el tratamiento con DASATINIB debido a estos parámetros bioquímicos de laboratorio.

2 años de seguimiento

Se comunicaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 en $< 1\%$ de los pacientes con LMC en fase crónica, (resistente o intolerante a imatinib), pero se notificaron elevaciones con frecuencias más elevadas del 1 al 7% de los pacientes con fases avanzadas de LMC y LLA Ph+.

Habitualmente se controlaron mediante reducción de la dosis o suspensión del tratamiento. En el ensayo Fase III de optimización de la dosis, estudio en fase crónica de LMC, elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 fueron

notificadas en $\leq 1\%$ de los pacientes con incidencia baja similar en los cuatro grupos tratados. En el ensayo Fase III de optimización de dosis en fase avanzada de LMC y LLA Ph+ elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 se notificaron en el 1% al 5% de los pacientes de los grupos tratados. Aproximadamente un 5% de los pacientes tratados con DASATINIB, que tenían niveles basales normales de calcio, experimentaron hipocalcemia transitoria grado 3 ó 4 en algún momento del ensayo. En general, no se asoció la disminución de calcio con síntomas clínicos. Los pacientes que desarrollaron hipocalcemia grado 3 ó 4 con frecuencia se recuperaban con la administración de suplementos orales. En pacientes con todas las fases de LMC se comunicaron casos de hipofosfatemia, hipocalcemia e hipopotasemia grado 3 ó 4 pero se detectó un incremento de la frecuencia en los pacientes con LMC en crisis blástica mieloide o crisis blástica linfóide y LLA Ph+. Aumentos de la creatinina grado 3 ó 4 se notificaron en $< 1\%$ de los pacientes con LMC en fase crónica con un aumento de la frecuencia del 1 al 4% en los pacientes con LMC en fase avanzada.

Poblaciones especiales

Mientras el perfil de seguridad de DASATINIB en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años de edad y mayores tienen mayor probabilidad de experimentar las reacciones adversas comúnmente notificadas como fatiga, derrame pleural, disnea, tos, hemorragia en el tracto gastrointestinal inferior y alteraciones del apetito y mayor probabilidad de experimentar reacciones adversas menos frecuentemente notificada como distensión abdominal, mareos, derrame pericárdico, fallo cardíaco congestivo y disminución de peso, por lo que deben monitorizarse cuidadosamente .

Reacciones adversas post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido identificadas durante el uso luego de la aprobación comercial. A causa de que se reportan voluntariamente y no es posible definir el tamaño de la población expuesta, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento.

Infecciones: reactivación de la hepatitis B

Desórdenes cardíacos: fibrilación atrial/

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos: enfermedad pulmonar intersticial

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo: síndrome Stevens-Johnson

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

En base a datos limitados en humanos, se sospecha que dasatinib puede causar malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo, incluyendo defectos en el tubo neural y efectos farmacológicos perjudiciales en el feto tales como: hidropesía fetal, leucopenia y trombocitopenia fetal, con la exposición materna a Dasatinib.

En diversos estudios de reproducción animal en ratas se ha demostrado un incremento de la mortalidad durante la organogénesis, así como también en el periodo fetal y en los neonatos. Se observaron malformaciones esqueléticas en un número limitado de embriones sobrevivientes de ratas y conejos, en múltiples sitios (escápula, humero, fémur, radio, costillas y clavícula), reducida osificación, edema y microhepatia. Estos hallazgos ocurrieron a concentraciones plasmáticas de dasatinib inferiores a las que habitualmente se exponen pacientes tratados con este fármaco.

Se debe advertir a la mujer embarazada acerca del potencial del riesgo para el feto

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

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Se han reportado transferencia placentaria de dasatinib. Dasatinib ha sido medido en plasma fetal y líquido amniótico en concentraciones comprobables con aquellas en el plasma materno. Se ha reportado hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal con la exposición materna de Dasatinib. Estos efectos farmacológicos adversos en el feto son similares a las reacciones adversas observadas en pacientes adultos, y pueden causar daño fetal o muerte neonatal.

Datos

Datos en humanos

Sobre la base de experiencia recogida en humanos, se sospecha que Dasatinib causa malformaciones congénitas, incluidos defectos en el tubo neural, y efectos farmacológicos nocivos en el feto cuando se administra durante el embarazo.

Datos en animales

En estudios no clínicos, se observó toxicidad embrionofetal en ratas y en conejos tratados con concentraciones plasmáticas menores a las observadas en humanos.

tratados con dosis terapéuticas de dasatinib . Se observó muerte fetal en ratas . Tanto en ratas como en conejos, las dosis más bajas de dasatinib evaluadas (ratas 2,5 mg/Kg/día [15mg/m²] y conejos : 0,5 mg/Kg/día] provocaron toxicidades embriofetales . Estas dosis produjeron un AUC materno de 105 ng.hr/ml y 44 ng.hr/ml (0,1 veces el AUC humano) en ratas y conejos, respectivamente . Las toxicidades embriofetales incluyeron malformaciones esqueléticas en varios lugares (omoplato, humero, fémur, radio, costillas y clavícula) reducción de la osificación (en el esternón, el tórax, en las vértebras lumbares y sacras, las falanges de las patas delanteras , la pelvis y el hioides) edema y microhepatia . En un estudio de desarrollo pre y post-natal realizado en ratas, la administración de dasatinib desde el día de gestación (GD) 16 hasta el día de lactancia (LD) 20, del GD 21 al LD 20, o del LD4 al LD20 causó una extensa mortalidad de la cría a exposiciones maternas por debajo de las exposiciones en pacientes tratados con Dasatinib en la dosis recomendada en la etiqueta .

Lactancia

No se dispone de datos sobre la presencia de dasatinib en la leche humana. Se desconoce además los efectos que dasatinib pueda tener sobre el niño lactante y en la producción de leche. Sin embargo, en las ratas se evidenció que dasatinib , es excretado en la leche.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el niño lactante no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con dasatinib ni durante 2 semanas después de la última dosis.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con DASATINIB

Mujeres y hombres en edad fértil

Anticoncepción

Mujeres

Dasatinib puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas [ver uso en poblaciones específicas] Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo , lo cual puede incluir el uso de un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Dasatinib y durante 30 días luego de la última dosis

Infertilidad

Sobre la base de los datos en animales, Dasatinib puede causar daño en los tejidos reproductores de hombres y mujeres

Uso pediátrica

No se ha establecido todavía, la seguridad y eficacia de dasatinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Uso Geriatrico

No se hallaron diferencias en la Respuesta Citogenica Completa confirmada (cCCyR) y la MMR entre los pacientes de mayor y menor edad. De los 2712 pacientes que participaron de los estudios clínicos con Dasatinib , 617 (23%) tenían 65 años de edad o más , y 123 (5%) tenían 75 años de edad o mas . Aunque el perfil de seguridad de Dasatinib en la población geriátrica fue similar al de la población más joven, los pacientes de 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar las reacciones adversas comúnmente reportadas de fatiga, derrame pleural, diarrea, disnea, tos, hemorragia gastrointestinal inferior y alteración del apetito , y son más proclives a experimentar las reacciones adversas reportadas con menor frecuencia de distensión abdominal , mareos, derrame pericárdico , insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión , edema pulmonar y descenso de peso, y deben ser monitoreados de cerca

Disfunción hepática

El efecto de la disfunción hepática sobre la farmacocinética del Dasatinib se evaluó en voluntarios sanos con función hepática normal y en pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y grave (clase C de Child-Pugh) . En comparación con voluntarios sanos con función hepática normal, los parámetros farmacocineticos normalizados según la dosis disminuyeron en pacientes con disfunción hepática

No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática.

DASATINIB GP PHARM debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos, hasta la actualidad, con dasatinib en pacientes con disfunción renal. Menos del 4% de Dasatinib y sus metabolitos se excretan por el riñón

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

La influencia de DASATINIB GP PHARM sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. 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.

Sobredosis

La experiencia referente a la sobredosis de dasatinib en los ensayos clínicos está limitada a casos aislados. La sobredosis más alta de 280 mg por día durante una semana se notificó en dos pacientes y ambos desarrollaron un descenso significativo en el recuento de plaquetas. Considerando que dasatinib se asocia con mielosupresión grado 3 ó 4, los pacientes que ingieran una dosis mayor de la recomendada deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de mielosupresión y ser 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) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 654-6648/658-7777.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debido a su mecanismo de acción, DASATINIBGP PHARM puede perjudicar el desarrollo fetal; por consiguiente, las mujeres embarazadas o que pudieran estarlo no deben manipular DASATINIBGP PHARM sin protección, p.ej., guantes.

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

Conservación

Debe mantenerse a temperaturas entre 15 a 30°C, en su envase original

Este medicamento contiene Lactosa

Recuerde que este medicamento se encuentra bajo un Plan de Gestión de Riesgos y que es importante que Usted notifique los eventos adversos asociados al uso de DASATINIB al Laboratorio GP Pharm SA, especialmente aquellos SERIOS y los INESPERADOS.

Presentación

Comprimidos recubiertos de 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg en envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos y 500 comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia de ANMAT a la dirección: Av. De Mayo 869 Piso 11 C.P: AAD 1084BS, por correo electrónico a: snfvg@anmat.gov.ar , o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:

LABORATORIOS GP PHARM SA

Panamá 2121 - Martinez – Pdo de San Isidro- Pcia de Buenos Aires-CP B1640 DKC

Dirección Técnica: Carlos Donolo - Farmacéutico MN 8738

Elaborado y Acondicionado primario y secundario en Laprida 43 Avellaneda Provincia: Buenos Aires

Fecha última revisión...../...../.....



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


BRAVER Juan
CUIL 20317522755


DONOLO Carlos
CUIL 20076050555

34

**PROYECTO DE ROTULO
DASATINIB GP PHARM.
DASATINIB 20 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Contenido: 30 comprimidos

Conservación: Debe mantenerse a temperaturas entre 15 a 30°C, en su envase original

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:.....

Lote Nro.:

Vencimiento:

LABORATORIOS GP PHARM SA

Panamá 2121 - Martínez – Pdo de San Isidro- Pcia de Buenos Aires-CP B1640

DKC

Dirección Técnica: Carlos Donolo - Farmacéutico MN 8738

*Elaborado y Acondicionado primario y secundario en Laprida 43 Avellaneda
Provincia: Buenos Aires*

Nota: igual texto para la presentación de 60 comprimidos recubiertos y 500 comprimidos
comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

12


anmat
BRAVER Juan
CUIL 20317522755


anmat
DONOLO Carlos
CUIL 20076050555

**PROYECTO DE ROTULO
DASATINIB GP PHARM.
DASATINIB 50 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Contenido: 30 comprimidos

Conservación: Debe mantenerse a temperaturas entre 15 a 30°C, en su envase original

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:.....

Lote Nro.:

Vencimiento:

LABORATORIOS GP PHARM SA

Panamá 2121 - Martinez – Pdo de San Isidro- Pcia de Buenos Aires-CP B1640

DKC

Dirección Técnica: Carlos Donolo - Farmacéutico MN 8738

*Elaborado y Acondicionado primario y secundario en Laprida 43 Avellaneda
Provincia: Buenos Aires*

Nota: igual texto para la presentación de 60 comprimidos recubiertos. y 500 comprimidos comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

11


anmat
BRAVER Juan
CUIL 20317522755


anmat
DONOLO Carlos
CUIL 20076050555

**PROYECTO DE ROTULO
DASATINIB GP PHARM.
DASATINIB 70 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Contenido: 30 comprimidos

Conservación: Debe mantenerse a temperaturas entre 15 a 30°C, en su envase original

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:.....

Lote Nro.:

Vencimiento:

LABORATORIOS GP PHARM SA

Panamá 2121 - Martínez – Pdo de San Isidro- Pcia de Buenos Aires-CP B1640

DKC

Dirección Técnica: Carlos Donolo - Farmacéutico MN 8738

***Elaborado y Acondicionado primario y secundario en Laprida 43 Avellaneda
Provincia: Buenos Aires***

Nota: igual texto para la presentación de 60 comprimidos recubiertos. y 500 comprimidos
comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

10


BRAVER Juan
CUIL 20317522755


DONOLO Carlos
CUIL 20076050555

**PROYECTO DE ROTULO
DASATINIB GP PHARM.
DASATINIB 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Contenido: 30 comprimidos

Conservación: Debe mantenerse a temperaturas entre 15 a 30°C, en su envase original

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS
NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD CERTIFICADO N°:.....

lote Nro.:

Vencimiento:

LABORATORIOS GP PHARM SA

Panamá 2121 - Martinez – Pdo de San Isidro- Pcia de Buenos Aires-CP B1640

DKC

Dirección Técnica: Carlos Donolo - Farmacéutico MN 8738

*Elaborado y Acondicionado primario y secundario en Laprida 43 Avellaneda
Provincia: Buenos Aires*

*Nota: Igual texto para 60 comprimidos recubiertos y 500 comprimidos comprimidos
recubiertos para uso hospitalario exclusivo*



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

9


anmat
BRAVER Juan
CUIL 20317522755


anmat
DONOLO Carlos
CUIL 20076050555

PROYECTO DE ESTUCHE
DASATINIB GP PHARM.
DASATINIB 20 mg
COMPRESIDOS RECUBIERTOS
USO ORAL

Industria Argentina **VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido de 20 mg contiene:

DASATINIB	20.00 mg
Lactosa monohidrato	27.00 mg
Celulosa microcristalina	27.00 mg
Croscarmelosa sodica	3.2 mg
Hidroxipropilcelulosa	2.4 mg
Estearato de Magnesio	0.4 mg
Opadry 2 85F28751 White	4,00 mg

Presentación: 1 frasco con 30 comprimidos recubiertos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Debe mantenerse a temperaturas entre 15 a 30°C, en su envase original

Contiene lactosa

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

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS
NIÑOS**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD CERTIFICADO N°:.....

Lote Nro.:

Vencimiento:

LABORATORIOS GP PHARM SA

Panamá 2121 - Martinez - Pdo de San Isidro- Pcia de Buenos Aires-CP B1640

DKC

Dirección Técnica: Carlos Donolo - Farmacéutico MN 8738

*Elaborado y Acondicionado primario y secundario en Laprida 43 Avellaneda
Provincia: Buenos Aires*

Nota: igual texto para la presentación de 60 comprimidos recubiertos y 500 comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

8


anmat
BRAVER Juan
CUIL 20317522755


anmat
DONOLO Carlos
CUIL 20076050555

PROYECTO DE ESTUCHE
DASATINIB GP PHARM.
DASATINIB 50 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
USO ORAL

Industria Argentina **VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**
FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido de 50 mg contiene:

DASATINIB	50.00 mg
Lactosa monohidrato	67.50 mg
Celulosa microcristalina	67.50 mg
Croscarmelosa sodica	8.00 mg
Hidroxipropilcelulosa	6.00 mg
Estearato de Magnesio	1.00 mg
Opadry 2 85F28751 White	8,00 mg

Presentación : 1 frasco con 30 comprimidos recubiertos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Debe mantenerse a temperaturas entre 15 a 30°C, en su envase original

Contiene lactosa

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD CERTIFICADO N°:.....

Lote Nro.:

Vencimiento:

LABORATORIOS GP PHARM SA

Panamá 2121 - Martínez - Pdo de San Isidro- Pcia de Buenos Aires-CP B1640

DKC

Dirección Técnica: Carlos Donolo - Farmacéutico MN 8738

*Elaborado y Acondicionado primario y secundario en Laprida 43 Avellaneda
Provincia: Buenos Aires*

Nota: igual texto para la presentación de 60 comprimidos recubiertos y 500 comprimidos
comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

6


anmat
BRAVER Juan
CUIL 20317522755


anmat
DONOLO Carlos
CUIL 20076050555

PROYECTO DE ESTUCHE
DASATINIB GP PHARM.
DASATINIB 70 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
USO ORAL

Industria Argentina **VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**
FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido de 70 mg contiene:

DASATINIB	70.00 mg
Lactosa monohidrato	94.50mg
Celulosa microcristalina	94.50 mg
Croscarmelosa sodica	11.20mg
Hidroxipropilcelulosa	8.40mg
Estearato de Magnesio	1.40mg
Opadry 2 85F28751 White	10,00 mg

Presentación: 1 frasco con 30 comprimidos recubiertos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Debe mantenerse a temperaturas entre 15 a 30°C, en su envase original

Contiene lactosa

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD CERTIFICADO N°:.....

Lote Nro

Vencimiento:

LABORATORIOS GP PHARM SA

Panamá 2121 - Martinez – Pdo de San Isidro- Pcia de Buenos Aires-CP B1640

DKC

Dirección Técnica: Carlos Donolo - Farmacéutico MN 8738

***Elaborado y Acondicionado primario y secundario en Laprida 43 Avellaneda
Provincia: Buenos Aires***

Nota : igual texto para la presentación de 60 comprimidos recubiertos y 500
comprimidos comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

4


BRAVER Juan
CUIL 20317522755


DONOLO Carlos
CUIL 20076050555

Proyecto de estuche
DASATINIB GP PHARM.
DASATINIB 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

USO ORAL

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

DASATINIB	100.00 mg
Lactosa monohidrato	135.00 mg
Celulosa microcristalina	135.00 mg
Croscarmelosa sodica	16.00 mg
Hidroxipropilcelulosa	12.00 mg
Estearato de Magnesio	2.00 mg
Opadry 2 85F28751 White	16,00 mg

Presentación: 1 frasco con 30 comprimidos recubiertos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Debe mantenerse a temperaturas entre 15 a 30°C, en su envase original

Contiene lactosa

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°:.....

Lote Nro.:

Vencimiento:

1

LABORATORIOS GP PHARM SA

Panamá 2121 - Martinez – Pdo de San Isidro- Pcia de Buenos Aires-CP B1640

DKC

Dirección Técnica: Carlos Donolo - Farmacéutico MN 8738

***Elaborado y Acondicionado primario y secundario en Laprida 43 Avellaneda
Provincia: Buenos Aires***

Nota: Igual texto para frasco conteniendo 60 comprimidos y 500 comprimidos
comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

2


BRAVER Juan
CUIL 20317522755


DONOLO Carlos
CUIL 20076050555



Buenos Aires, 15 DE AGOSTO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 6616

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59049

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: G.P. PHARM S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7045

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DASATINIB GP PHARM

Nombre Genérico (IFA/s): DASATINIB

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

DASATINIB 50 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 67,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 67,5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 8 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1
OPADRY 2 85F28751 WHITE 8 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD INACTÍNICO CON TAPA Y DESECANTE

Contenido por envase primario: FRASCO PEAD INACTÍNICO CON TAPA Y DESECANTE CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 50MG Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 50 MG Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Presentaciones: 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE06

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: DASATINIB GP PHARM está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con: - Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). - Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib. - Leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfóide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: DASATINIB GP PHARM

Nombre Genérico (IFA/s): DASATINIB

Concentración: 70 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
DASATINIB 70 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO 94,5 mg NÚCLEO CELULOSA MICROCRISTALINA 94,5 mg NÚCLEO CROSCARMELOSA SODICA 11,2 mg NÚCLEO HIDROXIPROPILCELULOSA 8,4 mg NÚCLEO ESTEARATO DE MAGNESIO 1,4 mg NÚCLEO OPADRY 2 85F28751 WHITE 10 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD INACTÍNICO CON TAPA Y DESECANTE

Contenido por envase primario: 1 FRASCO PEAD INACTÍNICO CON TAPA Y DESECANTE CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 70 MG Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 70 MG Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Presentaciones: 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE06

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: DASATINIB GP PHARM está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con: - Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). - Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib. - Leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfóide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S**Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:****a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: DASATINIB GP PHARM

Nombre Genérico (IFA/s): DASATINIB

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

DASATINIB 100 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 135 mg NÚCLEO
CELULOSA MICROCRISTALINA 135 mg NÚCLEO
CROSCARMELOSA SODICA 16 mg NÚCLEO
HIDROXIPROPILCELULOSA 12 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO
OPADRY 2 85F28751 WHITE 16 mg CUBIERTA 1

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD INACTÍNICO CON TAPA Y DESECANTE

Contenido por envase primario: 1 FRASCO PEAD INACTÍNICO CON TAPA Y DESECANTE, CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 100 MG Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 100 MG Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Presentaciones: 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE06

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: DASATINIB GP PHARM está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con: - Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). - Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib. - Leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: DASATINIB GP PHARM

Nombre Genérico (IFA/s): DASATINIB

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

DASATINIB 20 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 27 mg NÚCLEO
CELULOSA MICROCRISTALINA 27 mg NÚCLEO
CROSCARMELOSA SÓDICA 3,2 mg NÚCLEO
HIDROXIPROPILCELULOSA 2,4 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,4 mg NÚCLEO
OPADRY 2 85F28751 WHITE 4 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD INACTÍNICO CON TAPA Y DESECANTE

Contenido por envase primario: 1 FRASCO PEAD INACTÍNICO CON TAPA Y DESECANTE CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 20 MG Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 20 MG Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Presentaciones: 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE06

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: DASATINIB GP PHARM está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con: - Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). - Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib. - Leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfóide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-0001-000170-14-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA