



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº

7622

BUENOS AIRES, 01 DIC 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018606-09-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

6

97



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° **7622**

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

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

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN Nº **7622**

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DASATINIB RICHMOND y nombre/s genérico/s DASATINIB MONOHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº

57
K



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° **7622**


1.2.1 , por LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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

07 .
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los





2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN Nº **7622**

finés de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-018606-09-3

DISPOSICIÓN Nº: **7622**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **7622**

Nombre comercial: DASATINIB RICHMOND

Nombre/s genérico/s: DASATINIB MONOHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO 844/56 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, AZCUENAGA 3944/54 VILLA LYNCH BUENOS AIRES, CORONEL CHILAVERT 1124/26 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

5
Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASATINIB RICHMOND .

Clasificación ATC: L01XE06 .
9/



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

7622

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

Concentración/es: 20 MG de DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 20 MG.Excipientes:

TALCO 2.85 MG, DIOXIDO DE TITANIO 0.85 MG, METILPARABENO 0.02

MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.5 MG, AGUA PURIFICADA C.S.

21 MG, POLIETILENGLICOL 8000 0.35 MG, CROSPVIDONA 4.5 MG,

ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1 MG, CELLACTOSE 80 71.26 MG,

LACTOSA MICRONIZADA 21 MG, HIPROMELOSA 2910/5 1.29 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

7622

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

Presentación: ENVASES X 30, ENVASES X 60

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: DASATINIB RICHMOND .

Clasificación ATC: L01XE06 .

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

Handwritten signature



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

7622

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

Concentración/es: 50 MG de DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 50 MG.Excipientes:

TALCO 6.85 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.85 MG, METILPARABENO 0.04

MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.25 MG, AGUA PURIFICADA C.S.

47 MG, POLIETILENGLICOL 8000 0.77 MG, CROSPVIDONA 11.25 MG,

ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 2.5 MG, CELLACTOSE 80 178.15 MG,

LACTOSA MICRONIZADA 1.4 MG, HIPROMELOSA 2910/5 2.83 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: ENVASES X 30, ENVASES X 60

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

7622

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [3].

Nombre Comercial: DASATINIB RICHMOND .

Clasificación ATC: L01XE06 .

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

Concentración/es: 70 MG de DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

07. Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 70 MG.Excipientes:

TALCO 9.22 MG, DIOXIDO DE TITANIO 2.22 MG, METILPARABENO 0.05

MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.75 MG, AGUA PURIFICADA C.S.

56 MG, POLIETILENGLICOL 8000 0.93 MG, CROSPVIDONA 15.75 MG,

8



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

7622

ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 3.5 MG, CELLACTOSE 80 249.41 MG,
LACTOSA MICRONIZADA 1.68 MG, HIPROMELOSA 2910/5 3.4 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: ENVASES X 30, ENVASES X 60

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [4].

Nombre Comercial: DASATINIB RICHMOND .

Clasificación ATC: L01XE06 .

Indicación/es autorizada/s : INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE
ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE
CRONICA, ACELERADA O BLASTICA, CON RESISTENCIA O
INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO EL MESILATO DE

0.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

7622

IMATINIB.ADEMAS ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+) Y CRISIS BLASTICA LINFOIDE PROCEDENTE DE LMC CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 100 MG de DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 100 MG.Excipientes:

TALCO 13.18 MG, DIOXIDO DE TITANIO 3.18 MG, METILPARABENO

0.08 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.5 MG, AGUA PURIFICADA

C.S. 80 MG, POLIETILENGLICOL 8000 1.33 MG, CROSPVIDONA 22.5

MG, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 5 MG, CELLACTOSE 80 356.30

MG, LACTOSA MICRONIZADA 2.4 MG, HIPROMELOSA 2910/5 4.85 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: ENVASES X 30, ENVASES X 60

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5.



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

7622


Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **7622**

8


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

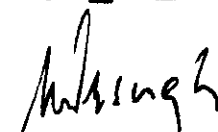


*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N° **7 6 2 2**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND



7622

4. PROYECTO DE RÓTULO

DASATINIB RICHMOND
DASATINIB 20 mg

COMPRESIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Dasatinib monohidrato	20,74 mg
Crospovidona	4,50 mg
Cellactose 80	71,26 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,50 mg
Talco	2,00 mg
Estearil fumarato de sodio	1,00 mg
Total núcleo	100 mg
Hipromelosa 2910/5	1,29 mg
Polietilenglicol 8000	0,35 mg
Talco	0,85 mg
Dióxido de titanio	0,85 mg
Metilparabeno	0,02 mg
Lactosa micronizada	21,00 mg
Agua purificada	21,00 mg
Total cubierta	4,00 mg
Total comprimido recubierto	104,00 mg

Posología:

Ver prospecto adjunto

Conservación:

En su envase original, a temperatura ambiente inferior a 30° C.

Presentación:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

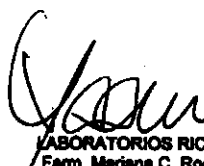
MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Cap. Fed. (C1427CIU)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

60

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apojerada



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND



7622

Elaborado en:
Laboratorios Donato, Zurlo y CIA S.R.L., Virgilio 844 Capital Federal.

Acondicionado en:
Laboratorios Argenpack S.A., Azcuénaga 3944 (ex-calle 8 n° 191) Villa Lynch,
San Martín, Provincia de Buenos Aires.

Acondicionador alternativo: Laboratorio Arcano S.A., Coronel Martiniano Chilavert
1124, Capital Federal

Nota: Igual texto para la presentación de 60 comprimidos.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

61


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Açoderada



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND



7622

PROYECTO DE RÓTULO

**DASATINIB RICHMOND
DASATINIB 50 mg**

COMPRESIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Dasatinib monohidrato	51,85 mg
Crospovidona	11,25 mg
Celactose 80	178,15 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,25 mg
Talco	5,00 mg
Estearil fumarato de sodio	2,50 mg
Total núcleo	250,00 mg
Hipromelosa 2910/5	2,83 mg
Polietilenglicol 8000	0,77 mg
Talco	1,85 mg
Dióxido de titanio	1,85 mg
Metilparabeno	0,04 mg
Lactosa micronizada	1,40 mg
Agua purificada	47,00 mg
Total cubierta	8,75 mg
Total comprimido recubierto	258,75 mg

Posología:

Ver prospecto adjunto

Conservación:

En su envase original, a temperatura ambiente inferior a 30° C.

Presentación:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Cap. Fed. (C1427CIU)

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

62


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



DASATINIB RICHMOND



7622

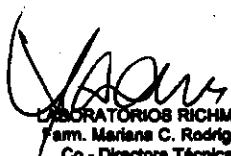
"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

Elaborado en:
Laboratorios Donato, Zurlo y CIA S.R.L, Virgilio 844 Capital Federal.


Acondicionados en:
Laboratorios Argenpack S.A., Azcuénaga 3944 (ex-calle 8 n° 191) Villa Lynch,
San Martín, Provincia de Buenos Aires.

Acondicionador alternativo: Laboratorio Arcano S.A., Coronel Martiniano Chilavert
1124, Capital Federal

Nota: Igual texto para la presentación de 60 comprimidos.


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.551

63


LABORATORIOS RICHMOND
Evisa Zini
Apoderada

PROYECTO DE RÓTULO

**DASATINIB RICHMOND
DASATINIB 70 mg**

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto de 70 mg contiene:

Dasatinib monohidrato	72,59 mg
Crospovidona	15,75 mg
Cellactose 80	249,41 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,75 mg
Talco	7,00 mg
Estearil fumarato de sodio	3,50 mg
Total núcleo	350,00 mg
Hipromelosa 2910/5	3,40 mg
Polietilenglicol 8000	0,93 mg
Talco	2,22 mg
Dióxido de titanio	2,22 mg
Metilparabeno	0,05 mg
Lactosa micronizada	1,68 mg
Agua purificada	56,00 mg
Total cubierta	10,5 mg
Total comprimido recubierto	360,5 mg

Posología:

Ver prospecto adjunto

Conservación:

En su envase original, a temperatura ambiente inferior a 30° C.

Presentación:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

LABORATORIOS RICHMOND SACIF, Elcano 4938, Cap. Fed. (C1427CIU)

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.


**Laboratorios
RICHMOND**

DASATINIB RICHMOND



7622

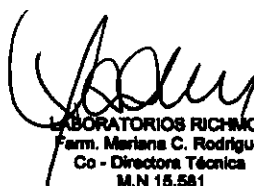
"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

Elaborado en:
Laboratorios Donato, Zurlo y CIA S.R.L, Virgilio 844 Capital Federal.

Acondicionado en:
Laboratorios Argenpack S.A., Azcuénaga 3944 (ex-calle 8 n° 191) Villa Lynch,
San Martín, Provincia de Buenos Aires.

Acondicionador alternativo: Laboratorio Arcano S.A., Coronel Martiniano Chilavert
1124, Capital Federal

Nota: Igual texto para la presentación de 60 comprimidos.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

65


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

PROYECTO DE RÓTULO

DASATINIB RICHMOND
DASATINIB 100 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Dasatinib monohidrato	103,70 mg
Crospovidona	22,50 mg
Cellactose 80	356,30 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	2,50 mg
Talco	10,00 mg
Estearil fumarato de sodio	5,00 mg
Total núcleo	500,00 mg
Hipromelosa 2910/5	4,85 mg
Polietilenglicol 8000	1,33 mg
Talco	3,18 mg
Dióxido de titanio	3,18 mg
Metilparabeno	0,08 mg
Lactosa micronizada	2,40 mg
Agua purificada	80,00 mg
Total cubierta	15,00 mg
Total comprimido recubierto	515,00 mg

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

En su envase original, a temperatura ambiente inferior a 30° C.

Presentación:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

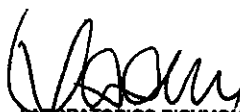
MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Cap. Fed. (C1427CIU)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 16.581



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND



7622

Elaborado en:
Laboratorios Donato, Zurlo y CIA S.R.L, Virgilio 844 Capital Federal.

Acondicionado en:
Laboratorios Argenpack S.A., Azcuénaga 3944 (ex-calle 8 n° 191) Villa Lynch,
San Martín, Provincia de Buenos Aires.

Acondicionador alternativo: Laboratorio Arcano S.A., Coronel Martiniano Chilavert
1124, Capital Federal

Nota: Igual texto para la presentación de 60 comprimidos.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

67


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

5. PROYECTO DE PROSPECTO

DASATINIB RICHMOND
DASATINIB 20, 50, 70, 100 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Dasatinib monohidrato	20,74 mg
Crospovidona	4,50 mg
Cellactose 80	71,26 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,50 mg
Talco	2,00 mg
Estearil fumarato de sodio	1,00 mg
Total núcleo	100 mg
Hipromelosa 2910/5	1,29 mg
Poliethylenglicol 8000	0,35 mg
Talco	0,85 mg
Dióxido de titanio	0,85 mg
Metilparabeno	0,02 mg
Lactosa micronizada	21,00 mg
Agua purificada	21,00 mg
Total cubierta	4,00 mg
Total comprimido recubierto	104,00 mg

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Dasatinib monohidrato	51,85 mg
Crospovidona	11,25 mg
Cellactose 80	178,15 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,25 mg
Talco	5,00 mg
Estearil fumarato de sodio	2,50 mg
Total núcleo	250,00 mg
Hipromelosa 2910/5	2,83 mg
Poliethylenglicol 8000	0,77 mg
Talco	1,85 mg
Dióxido de titanio	1,85 mg
Metilparabeno	0,04 mg
Lactosa micronizada	1,40 mg
Agua purificada	47,00 mg
Total cubierta	5,75 mg
Total comprimido recubierto	258,75 mg



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND



7622

Cada comprimido recubierto de 70 mg contiene:

Dasatinib monohidrato	72,59 mg
Crospovidona	15,75 mg
Cellactose 80	249,41 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,75 mg
Talco	7,00 mg
Estearil fumarato de sodio	3,50 mg
Total núcleo	350,00 mg
Hipromelosa 2910/5	3,40 mg
Polietilenglicol 8000	0,93 mg
Talco	2,22 mg
Dióxido de titanio	2,22 mg
Metilparabeno	0,05 mg
Lactosa micronizada	1,68 mg
Agua purificada	56,00 mg
Total cubierta	10,5 mg
Total comprimido recubierto	360,5 mg

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Dasatinib monohidrato	103,70 mg
Crospovidona	22,50 mg
Cellactose 80	356,30 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	2,50 mg
Talco	10,00 mg
Estearil fumarato de sodio	5,00 mg
Total núcleo	500,00 mg
Hipromelosa 2910/5	4,85 mg
Polietilenglicol 8000	1,33 mg
Talco	3,18 mg
Dióxido de titanio	3,18 mg
Metilparabeno	0,08 mg
Lactosa micronizada	2,40 mg
Agua purificada	80,00 mg
Total cubierta	15,00 mg
Total comprimido recubierto	515,00 mg

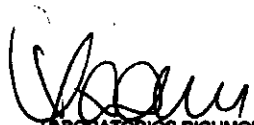
ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

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

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


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Enzo Zini
Apoderada

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLOGICA

Dasatinib inhibe la actividad de la quinasa BCR-ABL y de las quinasas de la familia SRC junto con otras quinasas oncogénicas específicas incluyendo c-KIT, los receptores quinasa de las efrinas (EPH) y el receptor del PDGF- β . Dasatinib es un inhibidor potente, a concentraciones subnanomolares (0,6-0,8 nM), de la quinasa BCR-ABL. Se une no sólo a la conformación inactiva de la enzima BCRABL, sino también a la activa.

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

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

Ensayos clínicos

En el ensayo clínico fase I, se observaron respuestas hematológicas y citogenéticas en todas las fases de LMC y en LLA Ph+ en los primeros 84 pacientes tratados y seguidos hasta 27 meses. Las respuestas fueron duraderas en todas las fases de la LMC y en la LLA Ph+.

Un total de 2.182 pacientes fueron evaluados en ensayos clínicos, de los cuales el 25% eran \geq 65 años y el 5% eran \geq 75 años. No se han estudiado todavía la seguridad y la eficacia de dasatinib en pacientes pediátricos.

Ensayos clínicos Fase II en la LMC:

Se han realizado cuatro ensayos clínicos de fase II con un único grupo de estudio, no controlados y abiertos para determinar la seguridad y la eficacia de dasatinib en pacientes con LMC en fase crónica, acelerada o blástica mieloide, que eran resistentes o intolerantes a imatinib. Un ensayo aleatorizado no comparativo se realizó con pacientes que se encontraban en la fase crónica y habían fracasado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de imatinib. La dosis inicial de dasatinib fue de 70 mg dos veces al día. Se permitieron modificaciones de la dosis para mejorar la actividad o para el manejo de la toxicidad (*Ver Posología/Dosificación-Modo de administración*).

La eficacia de dasatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética.

La duración de la respuesta y las tasas estimadas de supervivencia aportan una evidencia adicional del beneficio clínico de dasatinib.

LMC en fase crónica:

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

1- Se realizó un ensayo multicéntrico abierto, aleatorizado, en pacientes que habían fallado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de imatinib. Los



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND



7622

pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir tratamiento con dasatinib (70 mg dos veces al día) o imatinib (400 mg dos veces al día). Se permitieron cambios al grupo de tratamiento alternativo si los pacientes mostraban pruebas de progresión de la enfermedad o intolerancia que no pudiese controlarse mediante modificación de la dosis. La variable primaria fue RCyM a 12 semanas. Se dispone de resultados de 150 pacientes: 101 asignados aleatoriamente a tratamiento con dasatinib y 49 a imatinib (todos resistentes a imatinib).

La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la randomización fue de 64 meses en el grupo de dasatinib y 52 meses en el grupo de imatinib. Todos los pacientes habían sido pretratados con diversas líneas terapéuticas. El 93% de la población global de pacientes había alcanzado una respuesta hematológica completa (RHC) previa con imatinib. El 28% y el 29% de los pacientes aleatorizados a dasatinib e imatinib, respectivamente, habían alcanzado una RCyM previa con imatinib.

La mediana de la duración del tratamiento fue de 23 meses para dasatinib (con un 44% de los pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha) y 3 meses para imatinib (con 10% de pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha). El 93% de los pacientes del grupo de dasatinib y el 82% de los pacientes del grupo de imatinib, alcanzaron una RHC antes de cambiar de grupo de tratamiento.

A los 3 meses, se obtuvo una RCyM con mayor frecuencia en el grupo tratado con dasatinib (36%) que en el grupo tratado con imatinib (29%). Es destacable que en el 22% de los pacientes se comunicó respuesta citogenética completa (RCyC) en el grupo tratado con dasatinib, mientras que sólo se alcanzó RCyC en el 8% del grupo tratado con imatinib. Con un tratamiento más largo y seguimiento (mediana de 24 meses) RCyM se alcanzó en un 53% de los pacientes tratados con dasatinib (RCyC en un 44%) y en un 33% de pacientes tratados con imatinib (RCyC en un 18%) antes de cambiar de grupo de tratamiento. Entre los pacientes que habían recibido 400 mg antes de entrar en el ensayo, RCyM se alcanzó en un 61% de pacientes en el grupo de dasatinib y un 50% en el grupo de imatinib.

Basado en los estimados de Kaplan-Meier, la proporción de pacientes que mantuvieron RCyM durante 1 año fue del 92% (IC del 95%: [85%-100%]) para dasatinib (RCyC 97%, IC del 95%: [92%-100%]) y un 74% (IC del 95%: [49%-100%]) para imatinib (RCyC 100%). La proporción de pacientes que mantuvieron RCyM durante 18 meses fue del 90% (IC del 95%: [82%-98%]) para dasatinib (RCyC del 94%, (IC del 95%: [87%-100%]) y 74% (IC del 95%: [49%-100%]) para imatinib (RCyC 100%).

Basado en los estimados de Kaplan-Meier, la proporción de pacientes que tuvieron supervivencia libre de progresión (SLP) durante 1 año fue del 91% (IC del 95%: [85%-97%]) para dasatinib y un 73% (IC del 95%: [54%-91%]) para imatinib. La proporción de pacientes que tuvieron SLP a los 2 años fue del 86% (IC del 95%: [78%-93%]) para dasatinib y 65% (IC del 95%: [43%-87%]) para imatinib.

Un total de un 43% de los pacientes tratados con dasatinib y un 82% de los tratados con imatinib presentaron fracaso del tratamiento, definido como progresión de la enfermedad o cambio al otro tratamiento (falta de respuesta, intolerancia al medicamento en estudio, etc.).

La tasa de respuesta molecular mayor (definida como ratio de transcritos BCR-ABL/ control \leq 0,1% por RQ-PCR en muestras de sangre periférica) antes del cambio fue del 29% para dasatinib y un 12% para imatinib.

2- Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib (p.ej. pacientes que experimentaron una toxicidad significativa durante el tratamiento con imatinib que impedía la continuación del mismo).

Un total de 387 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (288 resistentes y 99 intolerantes). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 61 meses. La mayoría de los pacientes (53%)


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Marilena C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

habían recibido tratamiento previo con imatinib durante más de 3 años. La mayoría de los pacientes resistentes (72%) habían recibido > 600 mg de imatinib. Además del imatinib, el 35% de los pacientes habían recibido previamente quimioterapia citostática, 65% habían recibido tratamiento con interferón y 10% un trasplante de células madre. Un 38% de los pacientes tenían mutaciones basales conocidas relacionadas con la resistencia a imatinib. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 24 meses con un 51% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. En la tabla 5 se presentan los resultados de eficacia. RCyM se alcanzó en un 55% de los pacientes resistentes a imatinib y en un 82% de los pacientes intolerantes a imatinib. Con un mínimo de 24 meses de seguimiento, 21 de 240 pacientes que alcanzaron una RCyM tuvieron progresión y la mediana de duración de la RCyM no fue alcanzada. Basado en los estimados de Kaplan-Meier, un 95% (IC del 95%: [92%-98%]) de los pacientes mantuvieron RCyM durante 1 año y el 88% (IC del 95%: [83%-93%]) mantuvieron RCyM durante

2 años. La proporción de pacientes que mantuvieron RCyC durante 1 año fue del 97% (IC del 95%: [94%-99%]) y durante 2 años fue del 90% (IC del 95%: [86%-95%]). El 42% de los pacientes resistentes a imatinib con RCyM anterior a imatinib (n= 188) alcanzó una RCyM con dasatinib.

Hubo 45 mutaciones BCR-ABL diferentes en un 38% de los pacientes incluidos en este ensayo. La respuesta hematológica completa o RCyM se alcanzó en pacientes que portan una gran variedad de mutaciones BCR-ABL asociadas con la resistencia a imatinib excepto T315I. Las tasas de RCyM a los dos años fueron similares a aquellos pacientes que tenían una mutación basal BCR-ABL, mutación Ploop, o que no tenían mutación (63%, 61% y 62% respectivamente).

Entre los pacientes resistentes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 88% (IC del 95%: [84%- 92%]) a 1 año y un 75% (IC del 95%: [69%-81%]) a los 2 años. Entre los pacientes intolerantes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 98% (IC del 95%: [95%-100%]) a 1 año y del 94% (IC del 95%: [88%-99%]) a los 2 años.

La tasa de respuesta molecular mayor a 24 meses fue del 45% (35% para pacientes resistentes a imatinib y un 74% para pacientes intolerantes a imatinib)

LMC en fase acelerada:

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 174 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (161 resistentes y 13 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 82 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 14 meses con un 31% de los pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 41 pacientes con una RCyC) fue del 46% a los 24 meses. En la tabla 5 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en crisis blástica mieloide:

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 109 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (99 resistentes y 10 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 48 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 3,5 meses con un 12% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 19 pacientes con una RCyC) fue del 68% a los 24 meses. En la tabla 5 se presentan los resultados de eficacia adicional.



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND

7622



Ensayos clínicos en LMC en crisis blástica linfóide y LLA Ph+:

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes con LMC en crisis blástica linfóide o LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib. Un total de 48 pacientes con LMC blástica linfóide recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (42 resistentes y 6 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 28 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 3 meses con un 2% de pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 22 pacientes tratados con una RCyC) fue del 50% a los 24 meses. Además, 46 pacientes con LLA Ph+ recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (44 resistentes y 2 intolerantes a imatinib). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 18 meses. La mediana de la duración del tratamiento con dasatinib fue de 3 meses con un 7% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 25 pacientes tratados con una RCyC) fue del 52% a los 24 meses. En la tabla 5 se presentan los resultados de eficacia. Además se puede destacar que las respuestas hematológicas mayores (RHM) fueron alcanzadas rápidamente (la mayoría dentro de los 35 días desde la primera administración de dasatinib en los pacientes con LMC en crisis blástica linfóide y dentro de los 55 días en los pacientes con LLA (Ph+).

Tabla 4 - Eficacia de dasatinib en Ensayos Clínicos Fase II grupo único único*

	Crónica (n= 387)	Acelerada (n= 174)	Blástica Mielóide (n= 109)	Blástica Linfóide (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Tasa de respuesta hematológica^b (%)					
RHMa(95% CI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41%(27-57)
RHC(95% CI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Duración de MaHR (%; estimados Kaplan-Meier)					
1 año	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 años	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Respuesta citogenética^c (%)					
RCyM(IC 95%)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57%(41-71)
RCyC (IC 95%)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Supervivencia (%; estimados Kaplan-Meier)					
Libre de Progresión					
1 año	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 años	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Global					
1 año	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 años	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

* Números en negrita son los resultados de las variables primarias.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.561

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Acelerada

^b criterios de respuesta hematológica (todas las respuestas confirmadas después de 4 semanas): respuesta hematológica mayor (RHMa) = respuesta hematológica completa (RHC) + no evidencia de leucemia (NEL). RHC (LCM crónica: glóbulos blancos \leq institucional LSN, plaquetas $< 450.000/mm^3$, no hay blastos ni promielocitos en sangre periférica, $< 5\%$ mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica $< 20\%$, y no implicación extramedularmente. RHC(CML/Ph+ ALL avanzada): glóbulos blancos \leq institucional LSN, ANC $\geq 1.000/mm^3$, plaquetas $\geq 100.000/mm^3$, ni blastos ni promielocitos en sangre periférica, blastos en médula ósea $\leq 5\%$, $< 5\%$ mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica $< 20\%$, y no implicación extramedularmente.

NEL: mismo criterio que para RHC pero ANC $\geq 500/mm^3$ y $< 1.000/mm^3$, o plaquetas $\geq 20.000/mm^3$ y $\leq 100.000/mm^3$.

^c Criterios de respuesta citogenética completa (0% Ph+ metafases) o parcial ($> 0\%-35\%$). MCyR (0%-35%) combinan ambas respuesta completa y parcial.

n/a = no aplicable IC = intervalo de confianza LSN = límite superior del rango normal.

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

Ensayos clínicos de Fase III

Dos ensayos abiertos, aleatorizados, se han llevado a cabo para evaluar la eficacia de dasatinib administrado una vez al día comparado con dasatinib administrado dos veces al día. Los resultados descritos abajo se basan en un mínimo de 24 meses de seguimiento después del comienzo del tratamiento con dasatinib.

1.- En el ensayo de LMC en fase crónica la variable principal de eficacia fue la RCyM de los pacientes resistentes a imatinib. La variable de eficacia secundaria fue la tasa de RCyM alcanzada según la dosis diaria total en los pacientes resistentes a imatinib. Otras variables secundarias de eficacia incluyeron la duración de la RCyM, la SLP (supervivencia libre de progresión) y la supervivencia global. Un total de 670 pacientes, de los que 497 eran resistentes a imatinib, fueron aleatorizados a dasatinib 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y 70 mg dos veces al día. La mediana de duración del tratamiento fue de 22 meses (rango $< 1-31$ meses).

La eficacia fue patente en todas las ramas del tratamiento con dasatinib siendo la eficacia comparable (no-inferior) con la toma una vez al día frente a la toma dos veces al día en términos de la variable principal de eficacia (diferencia en tasa de RCyM de 1,9%; IC 95% [-8,8%-10,6%]). En cuanto a la variable secundaria de eficacia de este ensayo se demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) entre la dosis de 100 mg/día y la de 140 mg/día (diferencia en RCyM -0,2%; IC del 95% [-8,9%- 8,5%]). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5 - Eficacia de dasatinib en el ensayo de optimización de dosis de Fase III en LMC en fase crónica

	100 mg una vez al día n = 167	50 mg dos veces al día n = 168	140 mg una vez al día n = 167	70 mg dos veces al día n = 168
Todos los pacientes	n = 167	n = 168	n = 167	n = 168
Pacientes resistentes a imatinib	n = 124	n = 124	n = 123	n = 128
Tasas de respuesta hematológica ^a (%) (95% IC)				
RHC	92% (86-95)	92% (87-96)	87% (81-92)	88% (82-93)
Respuesta citogenética ^b (%) (95% IC)				
RCyM				



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND

7622



Todos los pacientes	83% (56-71)	81% (54-89)	83% (55-70)	81% (54-89)
Pacientes resistentes Imatinib	59% (50-68)	56% (47-65)	58% (49-67)	57% (48-66)
RCyC				
Todos los pacientes	50% (42-58)	50% (42-58)	50% (42-58)	54% (46-61)
Pacientes resistentes Imatinib	44% (35-53)	42% (33-52)	42% (33-52)	48% (39-57)
Respuesta Molecular Mayor^c (%) (95% IC)				
Todos los pacientes	69% (58-79)	70% (59-80)	72% (60-82)	66% (54-76)
Pacientes resistentes Imatinib	72% (58-83)	69% (54-81)	63% (48-76)	64% (50-76)
Supervivencia (%) (95% IC); Estimados Kaplan-Meier)				
Libre de progresión				
1 año				
Todos los pacientes	90% (86-95)	86% (81-92)	88% (82-93)	87% (82-93)
Pacientes resistentes Imatinib	88% (82-94)	84% (77-91)	86% (80-93)	85% (78-91)
2 Años				
Todos los pacientes	80% (73-87)	76% (68-83)	75% (67-82)	76% (68-83)
Pacientes resistentes Imatinib	77% (68-85)	73% (64-82)	68% (59-78)	72% (63-81)
Supervivencia global				
1 año				
Todos los pacientes	96% (93-99)	96% (93-99)	96% (93-99)	94% (90-98)
Pacientes resistentes Imatinib	94% (90-98)	95% (91-99)	97% (93-100)	92% (87-97)
2 años				
Todos los pacientes	91% (86-96)	90% (86-95)	94% (90-97)	88% (82-93)
Pacientes resistentes Imatinib	89% (84-95)	89% (83-94)	94% (89-98)	84% (78-91)

^a Criterios de respuesta hematológica (todas las respuestas confirmadas después de 4 semanas):

RHC (respuesta hematológica completa) (LMC crónica): Recuento de glóbulos blancos \leq institucional, LSN, plaquetas $< 450.000/mm^3$, no blastos o promielocitos en sangre periférica $< 5\%$ mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basofílos en sangre periférica $< 20\%$, y no infiltración extramedular.

^b Criterios de Respuesta Citogenética: completa (0% Ph+ metafases) o parcial ($> 0\%$ -35%). RCyM (0%-35%) que combina tanto respuesta completa como parcial.

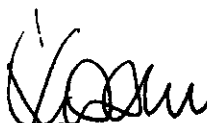
^c Criterios de Respuesta Molecular Mayor: definida como BCR-ABL/control transcripciones $\leq 0,1\%$ por RQ-PCR en muestras de sangre periférica. La Respuesta Molecular se evaluó en un subgrupo de pacientes evaluados que tuvieron una RCyC.

Basados en los Estimados de Kaplan-Meier, la proporción de pacientes tratados con dasatinib 100 mg una vez al día que mantuvieron una RCyM durante 18 meses fue del 93% (IC del 95%: [88%-98%]) y del 88% (IC del 95%: [81%-95%]) para pacientes tratados con dasatinib 70 mg dos veces al día.

La eficacia también se evaluó en pacientes que eran intolerantes a Imatinib. En esta población de pacientes que recibieron 100 mg una vez al día, RCyM se alcanzó en un 77%, RCyC en un 67%, y respuesta molecular mayor en un 64%. Basados en los Estimados de Kaplan-Meier, todos los pacientes intolerantes a Imatinib (100%) mantuvieron una RCyM durante 1 año y un 92% (IC del 95% [80%-100%]) mantuvieron una RCyM durante 18 meses. La tasa estimada de SLP en esta población fue del 97% (IC del 95% [92%-100%]) a 1 año y un 87% (IC del 95% [76%-99%]) a 2 años. La tasa estimada de supervivencia global fue del 100% a 1 año y del 95% (IC del 95% [88%-100%]) a 2 años.

2.- En un ensayo en fases avanzadas de la LMC y LLA Ph+, la variable principal fue RHM. Un total de 611 se aleatorizaron a dasatinib 140 mg/día o 70 mg dos veces al día. La mediana de duración del tratamiento fue aproximadamente de 6 meses (rango 0,03-31 meses).

La pauta posológica con "una vez al día" demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) a la obtenida con "dos veces al día" respecto a la variable principal (diferencia en RHM 0,8%; IC 95% [-7,1% - 8,7%]). Las tasas de respuesta se presentan en la Tabla 3.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariela C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

75

LABORATORIOS RICHMOND
Eliza Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND



7622

Tabla 3- Eficacia de dasatinib en Ensayos de Fase III de Optimización de Dosis: Fase Avanzada de LMC y LLA Ph+

	140 mg una vez al día				70 mg dos veces al día			
	Acelerada (n= 158)	Blástica Mieloide (n= 75)	Bástica Linfoide (n= 33)	Ph+ALL (n= 40)	Acelerada (n= 158)	Blástica Mieloide (n= 74)	Bástica Linfoide (n= 28)	LLA Ph++ (n= 44)
RHMa ^a (95% IC)	66% (59-74)	28% (18-40)	42% (26-61)	38% (23-54)	68% (60-75)	28% (19-40)	32% (16-52)	32% (19-48)
RHCa (95% IC)	47% (40-58)	17% (10-28)	21% (9-39)	33% (19-49)	52% (44-60)	18% (10-28)	14% (4-33)	25% (13-40)
NELa (95% IC)	19% (13-26)	11% (5-20)	21% (9-39)	5% (1-17)	16% (11-23)	11% (5-20)	18% (6-37)	7% (1-19)
RCyM ^b (95% IC)	39% (31-47)	28% (18-40)	52% (34-69)	70% (54-83)	43% (35-51)	30% (20-42)	46% (28-66)	52% (37-68)
RCyC (95% IC)	32% (25-40)	17% (10-28)	39% (23-58)	50% (34-68)	33% (26-41)	23% (14-34)	43% (25-63)	39% (24-55)

a Criterios de Respuesta Hematológica (todas las respuestas confirmadas después de 4 semanas):

Respuesta Hematológica Mayor

(RHMa) = respuesta hematológica completa (RHC) + no evidencia de leucemia (NEL).

RHC: Recuento de glóbulos blancos \leq LSN institucional, ANC \geq 1.000/mm³, plaquetas \geq 100.000/mm³, sin blastos o promielocitos en sangre periférica, blastos de médula ósea \leq 5%, $<$ 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica $<$ 20%, y no infiltración extramedular.

NEL: mismo criterio como para RHC pero ANC \geq 500/mm³, y $<$ 1.000/mm³, o plaquetas \geq 20.000/mm³ y \leq 100.000/mm³.

b RCyM combina ambas respuestas completa (0% Ph+ metafase) y parcial ($>$ 0%-35%).

IC = intervalo de confianza LSN = Límite superior del rango normal.

La mediana de la duración de la RHMa en pacientes con fase acelerada de LMC no se alcanzó para ningún grupo; la mediana de la SLP fue de 25 y 26 meses para el grupo de 140 mg una vez al día y para el de 70 mg dos veces al día respectivamente; y la mediana de la supervivencia global no se alcanzó para el grupo de 140 mg una vez al día y fue de 31 meses para el grupo de 70 mg dos veces al día.

En pacientes con crisis blástica mieloide de LCM, la mediana de la duración de RHMa fue de 8 y 9 meses para el grupo de 140 mg una vez al día y para el de 70 mg dos veces al día respectivamente; la mediana de la SLP fue de 4 meses para ambos grupos; y la mediana de la supervivencia global fue de 8 meses en ambos grupos. En pacientes con crisis blástica linfoide de LCM, la mediana de la duración de RHMa fue de 5 y 8 meses para el grupo de 140 mg una vez al día y para el de 70 mg dos veces al día respectivamente; la mediana de la SLP fue de 5 meses para ambos grupos; y la mediana de la supervivencia global fue de 11 y 9 meses respectivamente.

Farmacocinética

Se ha evaluado la farmacocinética de dasatinib en 229 sujetos sanos adultos y en 84 pacientes.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND

7622



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

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

-Metabolismo: Dasatinib se metaboliza ampliamente en los seres humanos por múltiples enzimas implicadas en la transformación de los metabolitos. En sujetos sanos que recibieron 100 mg de dasatinib marcado con ¹⁴C la fracción de dasatinib inalterada representó el 29% de la radiactividad circulante en el plasma. La concentración plasmática y la actividad medida *in vitro* indican que es poco probable que los metabolitos de dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacología observada del producto. El CYP3A4 es una enzima importante responsable del metabolismo de dasatinib.

-Eliminación: La eliminación se produce predominantemente por las heces, principalmente como metabolitos. Después de una dosis oral única de dasatinib marcado con ¹⁴C, aproximadamente el 89% de la dosis se eliminó en 10 días recuperándose un 4% y 85% de la radioactividad en orina y heces, respectivamente. La fracción inalterada de dasatinib representó el 0,1% y el 19% de la dosis en orina y heces, respectivamente, mientras que el resto de la dosis se eliminó como metabolitos.

-Insuficiencia hepática y renal: El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dosis única de dasatinib se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática moderada que recibieron una dosis de 50 mg y en 5 pacientes con insuficiencia hepática grave que recibieron una dosis de 20 mg y se compararon con voluntarios sanos que recibieron una dosis de 70 mg de dasatinib. La media de la C_{máx} y del AUC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 47% y un 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_{máx} 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 (*ver Posología/Dosificación-Modo de administración y Advertencias*).

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND



7622

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

Duración del tratamiento: en ensayos clínicos, el tratamiento con dasatinib se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ya no se tolerara por el paciente. No se ha investigado el efecto de la interrupción del tratamiento después de conseguirse una respuesta citogenética completa (RCyC).

Para alcanzar la dosis recomendada, dasatinib está disponible como comprimidos recubiertos con película de 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg. Se recomienda el incremento o la reducción de la dosis en base a la respuesta del paciente y a la tolerabilidad.

Escalado de dosis

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

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

En los ensayos clínicos, la mielosupresión requirió una reducción de la dosis o la interrupción temporal o permanente del tratamiento en estudio. Se realizaron transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos en los pacientes 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 4*.

Tabla 4 - Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia

LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día)	RAN* < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	1) Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 50 x 10 ⁹ /l 2) Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original. 3) Si las plaquetas < 25 x 10 ⁹ /l y/o un nuevo descenso del RAN < 0,5 x 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 (segundo episodio) o interrumpir el tratamiento (tercer episodio).
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	1) Descartar que la citopenia esté relacionada con la enfermedad (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 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 20 x 10 ⁹ /l y reanudar a la dosis inicial original.



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND



7622

	<p>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).</p> <p>4) Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 180 mg una vez al día.</p>
--	--

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Reacciones adversas no hematológicas:

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

Pacientes pediátricos

No está recomendado el uso de dasatinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (Ver *Características farmacológicas/Propiedades-Acción Farmacológica*).

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

Pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada. Sin embargo, dasatinib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (Ver *Advertencias y Características farmacológicas/Propiedades-Farmacocinética*).

Insuficiencia renal

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


CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

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


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.981

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND

7622



modulan su actividad (*Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

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

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 (*Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

El uso simultáneo de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática del sustrato de CYP3A4. Por tanto, es obligado prestar especial atención a la coadministración de dasatinib con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina) (*Ver Precauciones-Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

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 (*Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Poblaciones especiales

En base a los hallazgos de un estudio farmacocinético a dosis única, los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada (*Ver Posología/Dosificación-Modo de administración y Características farmacológicas*). Debido a las limitaciones de este estudio clínico, se recomienda precaución al administrar dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática (*Ver Posología/Dosificación-Modo de administración*).

Reacciones adversas importantes

Mielosupresión

El tratamiento con dasatinib se asocia a anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. Deberán realizarse hemogramas completos cada semana durante los 2 primeros meses, y posteriormente cada mes o con la frecuencia que le sea indicada clínicamente. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló interrumpiendo temporalmente la administración de dasatinib o reduciendo la dosis (*Ver Posología/Dosificación-Modo de administración y Reacciones adversas*).

En un ensayo de Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica, se detectó mielosupresión grado 3 ó 4 con más frecuencia en los


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.561

80

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
ApoDERADA



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND

7622



pacientes tratados con 70 mg dos veces al día que en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día.

Sangrado

En todos los ensayos clínicos, se produjeron hemorragias en el sistema nervioso central (SNC) en < 1% de los pacientes. Nueve casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron, según los Criterios de Toxicidad Común (CTC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo hemorragia digestiva grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes que generalmente requirieron interrupción del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes. La mayoría de los sangrados relacionados fueron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4 (*Ver Reacciones adversas*). Adicionalmente, los estudios de función plaquetar *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con dasatinib afecta de modo reversible a la activación de plaquetas. En los ensayos clínicos iniciales de dasatinib se excluyó a aquellos pacientes que tomaban medicamentos antiagregantes o anticoagulantes. En ensayos posteriores, se permitió el uso de anticoagulantes, ácido acetilsalicílico y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) junto con dasatinib si el recuento de plaquetas era > 50.000-75.000/mm³. Hay que tener precaución si los pacientes utilizan antiagregantes o anticoagulantes.

Retención de líquidos

Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En todos los ensayos clínicos, se informó de una retención grado 3 ó 4 en el 10% de los pacientes, e incluyó derrames pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y el 1% de los pacientes respectivamente. En < 1% de los pacientes se notificó ascitis y edema generalizado grado 3 ó 4. En el 1% de los pacientes se presentó edema pulmonar grado 3 ó 4. Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de tórax. Los derrames pleurales graves pueden requerir toracocentesis y oxigenoterapia. La retención de líquidos se trató normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides. A pesar de que el perfil de seguridad de dasatinib en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar episodios de retención de líquidos y deben ser monitorizados cuidadosamente. La retención de líquidos se notificó menos frecuentemente en pacientes tratados con una pauta posológica de una vez al día comparados con pautas de dos veces al día en dos ensayos de fase III de optimización de dosis (*Ver Reacciones adversas*).

Prolongación de QT

Los datos *in vitro* sugieren que dasatinib tiene capacidad de prolongar la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QT) En ensayos clínicos de fase II en 865 pacientes con leucemia, tratados con dasatinib, el cambio medio del intervalo QTc respecto a los valores basales, aplicando el método de Fridericia (QTcF) fue de 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg (*Ver Reacciones adversas*). De los 2.182 pacientes que recibieron dasatinib en los ensayos clínicos, 14 (< 1%) pacientes presentaron prolongación QTc como una reacción adversa. Veintiún pacientes (< 1%) tuvieron un QTcF > 500 mseg. Dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QTc. Esto incluye pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de QT largo, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que induzcan prolongación de QT y pacientes en tratamiento con dosis altas acumulativas de


LABORATORIOS RICHMOND
Esm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

81


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Aporada



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND



7622

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

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

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

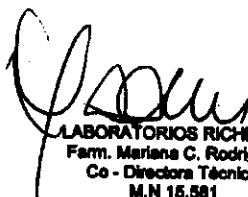
En base a los estudios *in vitro*, a concentraciones clínicamente relevantes, la unión de dasatinib a las proteínas plasmáticas es del 96% aproximadamente. No se han realizado estudios para evaluar la interacción de dasatinib con otros medicamentos que se unan a proteínas. Se desconoce el potencial de desplazamiento y su importancia clínica.

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

-Antagonistas de receptores histamina-2 e inhibidores de la bomba de protones: Es probable que la supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas-H2 o inhibidores de la bomba de protones (p. ej., famotidina y omeprazol) reduzca la exposición a dasatinib.

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

-Antiácidos: Los datos preclínicos demuestran que la solubilidad de dasatinib es pH-dependiente. En sujetos sanos, el uso simultáneo de antiácidos con hidróxido de aluminio/magnesio y dasatinib redujo el AUC de una dosis única de dasatinib un 55% y la $C_{máx}$ un 58%. Sin embargo, cuando los antiácidos se administraron 2 horas antes de una dosis única de dasatinib, no se observaron cambios relevantes en la concentración o la exposición a dasatinib. Así pues, los antiácidos deben administrarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de dasatinib (Ver Advertencias).


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

82


LABORATORIOS RICHMOND
Elyra Zini
Aptoderada



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND

7622



-Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por dasatinib: El uso simultáneo de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un ensayo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de dasatinib aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4 un 20% y 37% respectivamente. No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de dasatinib. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides del cornezuolo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina)) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo dasatinib (*Ver Advertencias*). La información *in vitro* indica un riesgo potencial de interacción con sustratos CYP2C8, tales como glitazonas.

Toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

El perfil de seguridad preclínico de dasatinib fue valorado en una batería de estudios *in vitro* e *in vivo* en ratones, ratas, monos y conejos.

Las principales formas de toxicidad se presentaron en los sistemas gastrointestinal, hematopoyético y linfoide.

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


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

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

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

Dasatinib no afectó la fertilidad tanto de machos como de hembras en un estudio convencional de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, pero provocó letalidad embrionaria a niveles de dosis que se aproximan a la exposición clínica en humanos. Asimismo, en estudios de desarrollo embrionario fetal, dasatinib provocó letalidad fetal asociada con disminución en el tamaño de las ratas recién nacidas y alteraciones esqueléticas en el feto tanto en las ratas como en las conejas gestantes. Estos efectos se produjeron tanto en ratas como en conejas a dosis que no producían toxicidad materna e indica que dasatinib es un tóxico reproductivo selectivo desde la implantación hasta que se completa la organogénesis.

En ratones, la inmunodepresión inducida por dasatinib se relacionó con la dosis y se controló eficazmente mediante reducción de la dosis y/o cambios en la pauta posológica. Dasatinib tuvo potencial fototóxico en un estudio de fototoxicidad de captación de rojo neutro *in vitro* en fibroblastos de ratón. Se consideró que dasatinib no era fotofónico *in vivo* después de una única administración por vía


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

83


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

oral a ratones hembra sin pelo con un nivel de exposición de hasta 3 veces la exposición en humanos después de la administración de las dosis terapéuticas recomendadas (basadas en el área bajo la curva, AUC).

No se han realizado estudios de carcinogénesis con dasatinib.

Empleo en embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de dasatinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver *Precauciones- Toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad*). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Dasatinib no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente debe ser informada del posible riesgo para el feto. Se desconoce el efecto de dasatinib sobre los espermatozoides, por lo que tanto, los hombres como las mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Empleo en lactancia

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

Empleo en pediatría

No está recomendado el uso de dasatinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (Ver *Características farmacológicas/Propiedades, Acción farmacológica*).

Empleo en ancianos

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

Empleo en insuficiencia hepática

Ver *Posología/Dosificación-Modo de administración*.

Empleo en insuficiencia renal

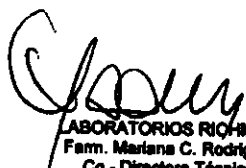
Ver *Posología/Dosificación-Modo de administración*.

Efectos en la capacidad para conducir y el uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deben ser informados de que pueden sufrir alguna reacción adversa como mareos o visión borrosa durante el tratamiento con dasatinib. Por lo tanto, se les debe recomendar que cuando conduzcan un coche o manejen máquinas lo hagan con precaución.

REACCIONES ADVERSAS

La información detallada más abajo corresponde a la exposición a dasatinib de 2.182 pacientes tratados en ensayos clínicos con un mínimo de 24 meses de seguimiento (con una dosis inicial de 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 70 mg dos veces al día). De los 2.182 pacientes tratados, un 25% de los pacientes tenían 65 años o más, mientras que el 5% de


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 18.581



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND



7622

los pacientes tenían 75 años o más. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15 meses (rango de 0,03-31 meses).

La mayoría de los pacientes tratados con dasatinib experimentaron alguna reacción adversa en algún momento. La mayoría de las reacciones fueron de grado leve a moderado. El tratamiento se interrumpió por reacciones adversas en el 14% de los pacientes con LMC en fase crónica, en el 15% con LMC en fase acelerada, en el 15% con LMC en crisis blástica mieloide, en el 8% con LMC en crisis blástica linfóide y en el 8% con LLA Ph+. En los ensayos de Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica, la tasa de interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg dos veces al día (8% y 15%, respectivamente); las tasas de interrupción y reducción de dosis también fueron menores en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg dos veces al día. También se notificaron interrupciones y reducciones de dosis menos frecuentes en pacientes con LMC en fases avanzadas y LLA Ph+ tratados con 140 mg una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg dos veces al día.

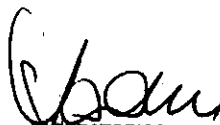
La mayoría de los pacientes intolerantes a imatinib con LMC en fase crónica toleraron el tratamiento con dasatinib. En ensayos clínicos en LMC fase crónica, 10 de los 214 pacientes con intolerancia a imatinib presentaron la misma toxicidad no hematológica grado 3-4 con dasatinib que tuvieron con imatinib. 8 de los 10 pacientes se manejaron con reducción de dosis y fueron capaces de continuar el tratamiento con dasatinib.

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

Reacciones adversas variadas como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como "retención de líquidos". El uso de dasatinib se asocia con casos de retención de líquidos grado 3 ó 4 en el 10% de los pacientes. Se notificaron casos de derrame pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y 1% de los pacientes, respectivamente. La ascitis grado 3 ó 4 y el edema generalizado fueron notificados, en cada caso, en < 1%. En el 1% de los pacientes se notificó un edema pulmonar grado 3 ó 4. Los casos de retención de líquidos fueron tratados con medidas adecuadas de soporte que incluyeron la administración de diuréticos o tratamientos cortos con esteroides. A pesar de que el perfil de seguridad de dasatinib en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar episodios de retención de líquidos y deben ser monitorizados cuidadosamente (*Ver Advertencias*).

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos relacionados con el tratamiento en pacientes que tomaban dasatinib, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC grado 3 ó 4 (*Ver Advertencias*). Se produjeron hemorragias graves del SNC en < 1% de los pacientes; nueve casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron con trombocitopenia grado 4 según los CTC. Se notificaron casos de hemorragia digestiva grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes que generalmente requirieron interrupción del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes.

La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos estuvieron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4. Adicionalmente, los estudios de función plaquetar *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con dasatinib afecta de modo reversible a la activación de plaquetas (*Ver Advertencias*).


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 16.581

85


LABORATORIOS RICHMOND
Elyra Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND

7622



El tratamiento con dasatinib está asociado con anemia, neutropenia y trombocitopenia, su aparición es más frecuente en pacientes con LMC en fases avanzadas o con LLA Ph+ que en los pacientes con LMC en fase crónica (Ver *Advertencias*).

En los ensayos clínicos, se recomendó que el tratamiento con imatinib fuese discontinuado al menos 7 días antes de empezar el tratamiento con dasatinib.

Las siguientes reacciones adversas excluyendo anomalías de laboratorio se notificaron en pacientes tratados con dasatinib (Tabla 5) durante los ensayos clínicos. Estas reacciones se presentan clasificadas por órganos y frecuencias. Se definen las frecuencias como: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y *raras* ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5 - Resumen de Reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
<i>Muy frecuentes</i>	Infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no específica)
<i>Frecuentes</i>	Sepsis (incluyendo las de resultado mortal), neumonía (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones / inflamación del tracto respiratorio superior, infección viral herpética, enterocolitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incluidos quistes y pólipos)	
<i>Poco frecuentes</i>	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Frecuentes</i>	Neutropenia febril, pancitopenia
<i>Raras</i>	Aplasia pura de serie roja
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Poco frecuentes</i>	Hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Frecuentes</i>	Anorexia, alteraciones del apetito, hiperuricemia
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes</i>	Depresión, insomnio
<i>Poco frecuentes</i>	Ansiedad, estado confusional, labilidad emocional, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes</i>	Dolor de cabeza
<i>Frecuentes</i>	Neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia
<i>Poco frecuentes</i>	Hemorragia SNC ^a , síncope, temblores, amnesia
<i>Raras</i>	Accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones
Trastornos oculares	
<i>Frecuentes</i>	Alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco
<i>Poco frecuentes</i>	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Frecuentes</i>	Tinnitus
<i>Poco frecuentes</i>	Vértigo
Trastornos cardíacos	
<i>Frecuentes</i>	Insuficiencia cardíaca congestiva / insuficiencia cardíaca ^b , derrame pericárdico, arritmias (incluyendo taquicardia), palpitaciones
<i>Poco frecuentes</i>	Infarto de miocardio, QT prolongado en electrocardiograma, pericarditis, arritmia ventricular

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.561



	(incluyendo taquicardia ventricular), angina pectoris, cardiomegalia
Raras	Cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hemorragia ^c
Frecuentes	Hipertensión, rubor
Poco frecuentes	Hipotensión, tromboflebitis
Raras	Livedo reticularis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Derrame pleural, disnea, tos
Frecuentes	Edema pulmonar, hipertensión pulmonar, infiltración pulmonar, neumonitis
Poco frecuentes	Brocoespasmo, asma
Raras	Síndrome de distrés respiratorio agudo
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 las mucosas orales
Poco frecuentes	Pancreatitis, úlceras en el tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis, fisura anal, disfagia
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Hepatitis, colestasis
Raras	Colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Rash cutáneo ^d
Frecuentes	Alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de piel, urticaria, hiperhidrosis
Poco frecuentes	Dermatosis neutrofílica febril aguda, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación, panielitis, úlceras en la piel; ampollas en la piel, alteraciones en las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
Frecuentes	Artralgia, mialgia, inflamación muscular, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética
Poco frecuentes	Rabdomiólisis
Raras	Tendinitis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Insuficiencia renal, frecuencia urinaria, proteinuria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Ginecomastia, menstruación irregular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
Muy frecuentes	Retención de líquidos, fatiga, edema superficial ^e , pirexia
Frecuentes	Astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizado, escalofríos
Poco frecuentes	Malestar, intolerancia a la temperatura
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Pérdida de peso, aumento de peso



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND



7622

Poco frecuentes	Incremento de la creatin-fosfoquinasa en sangre
Lesiones traumáticas, Intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Contusión

^a Incluye hematoma cerebral, hemorragia cerebral, hematoma extradural, hemorragia intracraneal, derrame cerebral, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural y hemorragia subdural.

^b Incluye insuficiencia ventricular, fallo cardíaco, fallo cardíaco congestivo, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva, insuficiencia diastólica, descenso de la fracción de eyección y fallo ventricular.

^c 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.

^d Incluye erupción medicamentosa, eritema, eritema multiforme, eritrosis, erupción cutánea exfoliativa, erupción micótica, eritema generalizado, erupción genital, exantema maculoso, mfilo, 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 y urticaria vesicular.

^e Incluye tumefacción auricular, edema conjuntival, edema ocular, tumefacción ocular, edema palpebral, edema facial, edema gestacional, edema labial, edema localizado, edema macular, edema genital, edema bucal, edema periférico, edema orbitario, edema peneano, edema periorbitario, edema con fóvea, edema escrotal, tumefacción facial y edema lingual.

En el ensayo de Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica (mediana de la duración del tratamiento, de 22 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 (Tabla 6a). También se notificó mielosupresión con menor frecuencia en los que recibieron dosis de 100 mg una vez al día (ver Anormalidades en Pruebas de Laboratorio a continuación).

Tabla 6^a - Reacciones Adversas comunicadas en el ensayo Fase III de optimización de dosis: LMC Fase Crónica

Reacción adversa	100 mg una vez al día n = 165		140 mg una vez al día n = 163		50 mg dos veces al día N = 167		70 mg dos veces al día n = 167	
	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4
	Porcentaje (%) de Pacientes							
Diarrea	25	1	29	4	31	2	27	4
Retención de líquidos	30	4	40	7	35	5	38	10
Edema superficial	17	0	17	1	18	0	19	1
Derrame pleural	14	2	25	5	23	4	23	5
Edema generalizado	3	0	5	0	0	0	<1	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/ Insuficiencia cardíaca	0	0	4	1	1	1	5	2
Derrame pericárdico	2	1	6	2	5	2	2	1
Edema pulmonar	0	0	0	0	1	1	3	1
Hipertensión pulmonar	0	0	<1	0	1	0	1	1

[Signature]
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND

7622



Hemorragia								
Hemorragia gastrointestinal	2	1	2	0	5	3	4	2

En el ensayo de Fase III de optimización de dosis en pacientes con LMC en fases avanzadas y LLA Ph+, (mediana de la duración del tratamiento 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+), la retención de líquidos (derrame pleural y derrame pericárdico) se notificó menos frecuentemente en pacientes tratados con 140 mg de dasatinib una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg dos veces al día (Tabla 6b).

Tabla 6b - Reacciones Adversas comunicadas en el ensayo Fase III de optimización de dosis: LMC en Fases Avanzadas y LLA Ph+

Reacción adversa	140 mg una vez al día n = 304		70 mg dos veces al día n = 305	
	Todos los Grados	Grados 3 / 4	Todos los Grados	Grados 3 / 4
	Porcentaje (%) de Pacientes			
Diarrea	28	3	29	4
Retención de líquidos	32	6	43	11
Edema superficial	15	0	19	1
Derrame pleural	20	6	32	7
Edema generalizado	2	0	3	1
Insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca	1	0	2	1
Derrame pericárdico	2	1	6	2
Edema pulmonar	1	1	3	1
Ascitis	0	0	1	0
Hipertensión pulmonar 0 0 1 0	0	0	1	0
Hemorragia				
Hemorragia gastrointestinal	8	6	12	6

Anormalidades en pruebas de laboratorio

Hematología

En la LMC, 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 7.

Tabla 7- Alteraciones hematológicas de laboratorio grados 3 y 4 en ensayos clínicos según los criterios comunes de toxicidad (CTC)

Parámetros Hematológicos	Fase crónica * (n= 1.150)	Fase acelerada (n= 502)	Crisis blástica mieloide (n= 260)	Crisis blástica linfóide y LLA Ph+ (n= 250)
	Porcentaje (%) de pacientes			
Neutropenia	47	69	80	78
Trombocitopenia	41	72	81	78
Anemia	19	55	75	48

* los datos de la fase crónica incluyen pacientes tratados con cualquier dosis de dasatinib.

CTC grados: neutropenia (grado 3 $\geq 0,5-1,0 \times 10^9 / l$), grado 4 $< 0,5 \times 10^9 / l$) trombocitopenia (grado 3 $\geq 10-50 \times 10^9 / l$, grado 4 $< 10 \times 10^9 / l$) anemia (hemoglobina grado 3 $\geq 65-80 g/l$, grado 4 $< 65 g/l$).

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

7622

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

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:

Se comunicaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 en < 1% de los pacientes con LMC en fase crónica o acelerada, 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 interrupción del tratamiento. En el ensayo Fase III de optimización de la dosis, las elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 fueron notificadas en \leq 1% de los pacientes con LMC en fase crónica, con incidencia similar en los cuatro grupos tratados; en los pacientes con LMC en fases avanzadas y LLA Ph+ las elevaciones se comunicaron en el 2% y 4%.

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 y un aumento de la frecuencia del 1 al 4% en los pacientes con LMC en fase avanzada.

Electrocardiograma:

En 5 ensayos clínicos de Fase II en pacientes con leucemia, se obtuvieron, repetidamente ECGs en condiciones basales y a tiempos pre-especificados durante el tratamiento de 865 pacientes tratados con 70 mg de dasatinib 2 veces al día. Estos ECGs fueron valorados de forma centralizada. El intervalo QT fue corregido para la frecuencia cardíaca mediante el método de Fridericia. Para todos los valores postadministración recogidos durante el día 8, el cambio medio respecto a los valores basales del intervalo QTcF estuvo entre 4-8 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 14 (< 1%) pacientes se notificó como reacción adversa la prolongación QTc informado como una reacción adversa. Veintiún pacientes (< 1%) presentaron un QTcF > 500 mseg (*Ver Advertencias*).

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia referente a la sobredosis de dasatinib en los ensayos clínicos está limitada a casos aislados. Los informes muestran que la mayor dosis administrada



Laboratorios
RICHMOND

DASATINIB RICHMOND

7622



fue de 280 mg por día durante una semana y que no se asoció a síntomas clínicos. Considerando que dasatinib se asocia con mielosupresión grave (ver *Advertencias*), los pacientes que hayan tomado una dosis mayor de la recomendada deben ser monitorizados cuidadosamente para la aparición de mielosupresión y tratados con la terapia de soporte adecuadas.

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

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez. Tel: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas. Tel: (011) 4658-7777/4854-6648

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

En su envase original, a temperatura ambiente inferior a 30° C.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Eicano 4938. Cap. Fed. (C1427CIU)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

Elaborado en:

Laboratorios Donato, Zurlo y CIA S.R.L, Virgilio 844 Capital Federal.

Acondicionado en:


Laboratorios Argenpack S.A., Azcuénaga 3944 (ex-calle 8 n° 191) Villa Lynch,
San Martín, Provincia de Buenos Aires.

Acondicionador alternativo: Laboratorio Arcano S.A., Coronel Martiniano Chilavert
1124, Capital Federal

Fecha de última revisión:/...../.....


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.661

91


LABORATORIOS RICHMOND
Elyra Zini
Apoderada



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-018606-09-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7622, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

✓ Nombre comercial DASATINIB RICHMOND

Nombre/s genérico/s DASATINIB MONOHIDRATO

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO 844/56 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, AZCUENAGA 3944/54 VILLA LYNCH BUENOS AIRES, CORONEL CHILAVERT 1124/26 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Industria: ARGENTINA.
M



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASATINIB RICHMOND .

Clasificación ATC: L01XE06 .

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

Concentración/es: 20 MG de DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s:
DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 20 MG.Excipientes: TALCO 2.85



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

MG, DIOXIDO DE TITANIO 0.85 MG, METILPARABENO 0.02 MG,
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.5 MG, AGUA PURIFICADA C.S. 21
MG, POLIETILENGLICOL 8000 0.35 MG, CROSPVIDONA 4.5 MG,
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1 MG, CELLACTOSE 80 71.26 MG,
LACTOSA MICRONIZADA 21 MG, HIPROMELOSA 2910/5 1.29 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES X 30, ENVASES X 60

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 30 °C..

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: DASATINIB RICHMOND .

Clasificación ATC: L01XE06 .



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

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

Concentración/es: 50 MG de DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 50 MG.Excipientes: TALCO 6.85 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.85 MG, METILPARABENO 0.04 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.25 MG, AGUA PURIFICADA C.S. 47 MG, POLIETILENGLICOL 8000 0.77 MG, CROSPVIDONA 11.25 MG, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 2.5 MG, CELLACTOSE 80 178.15 MG, LACTOSA MICRONIZADA 1.4 MG, HIPROMELOSA 2910/5 2.83 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

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

Presentación: ENVASES X 30, ENVASES X 60

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 30 °C..

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [3].

Nombre Comercial: DASATINIB RICHMOND .

Clasificación ATC: L01XE06 .

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



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

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

Concentración/es: 70 MG de DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s:
DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 70 MG.Excipientes: TALCO 9.22
MG, DIOXIDO DE TITANIO 2.22 MG, METILPARABENO 0.05 MG,
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.75 MG, AGUA PURIFICADA C.S. 56
MG, POLIETILENGLICOL 8000 0.93 MG, CROSPVIDONA 15.75 MG,
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 3.5 MG, CELLACTOSE 80 249.41 MG,
LACTOSA MICRONIZADA 1.68 MG, HIPROMELOSA 2910/5 3.4 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES X 30, ENVASES X 60

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 30 °C..

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [4].

Nombre Comercial: DASATINIB RICHMOND .

Clasificación ATC: L01XE06 .

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

Concentración/es: 100 MG de DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s:
DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 100 MG.Excipientes: TALCO 13.18
MG, DIOXIDO DE TITANIO 3.18 MG, METILPARABENO 0.08 MG,
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.5 MG, AGUA PURIFICADA C.S. 80
MG, POLIETILENGLICOL 8000 1.33 MG, CROSPVIDONA 22.5 MG,



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 5 MG, CELLACTOSE 80 356.30 MG,
LACTOSA MICRONIZADA 2.4 MG, HIPROMELOSA 2910/5 4.85 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES X 30, ENVASES X 60

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 30 °C..

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. el Certificado N°

► ~~55922~~, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes
de 01 DIC 2010 de _____, siendo su vigencia por cinco (5)
años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

7 6 2 2

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.