



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

DISPOSICIÓN N° 8690

BUENOS AIRES, 22 DIC 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020755-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LITEDA / DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg, aprobada por Certificado N° 55.457.

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

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



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

DISPOSICIÓN N°

**8690**

Que a fojas 172 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LITEDA / DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg - 50 mg - 70 mg - 100 mg, aprobada por Certificado N° 55.457 y Disposición N° 1437/10, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 121 a 171.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1437/10 los prospectos autorizados por las fojas 121 a 137, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



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

DISPOSICIÓN N° **8690**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.457 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020755-11-7

DISPOSICIÓN N°

**8690**

js

*[Handwritten signature]*  
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.*

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**8690**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.457 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1437/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-020020-09-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 1437/10.-	Prospectos de fs. 121 a 171, corresponde desglosar de fs. 121 a 137.-

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



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.457 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **22 DIC 2011**, del mes de .....

Expediente N° 1-0047-0000-020755-11-7

DISPOSICIÓN N° **8690**

js

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

9



**LITEDA  
DASATINIB**

**Comprimidos recubiertos 20 mg - 50 mg - 70 mg - 100 mg**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Dasatinib	20,000 mg
Polvo de celulosa	46,700 mg
Lactosa	30,000 mg
Croscarmelosa sódica	1,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,800 mg
Estearato de magnesio	1,000 mg
Opadry blanco	3,000 mg

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Dasatinib	50,000 mg
Polvo de celulosa	116,750 mg
Lactosa	75,000 mg
Croscarmelosa sódica	3,750 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,000 mg
Estearato de magnesio	2,500 mg
Opadry blanco	7,500 mg

Cada comprimido recubierto de 70 mg contiene:

Dasatinib	70,000 mg
Polvo de celulosa	163,450 mg
Lactosa	105,000 mg
Croscarmelosa sódica	5,250 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,800 mg
Estearato de magnesio	3,500 mg
Opadry blanco	10,500 mg

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Dasatinib	100,000 mg
Polvo de celulosa	233,500 mg
Lactosa	150,000 mg
Croscarmelosa sódica	7,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,000 mg
Estearato de magnesio	5,000 mg
Opadry blanco	15,000 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inhibidor de múltiples tirosina quinasas

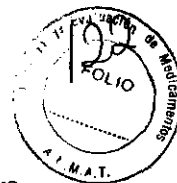
Código ATC: L01XE06

50

5

*Sofia M. Abusap*  
MONTE VERDE S.A.  
SOFIA M. ABUSAP  
Co-Directora Técnica  
Mat. Nac. 14143

*M*  
**MONTE VERDE S.A.**  
Ma. del Carmen Mastandrea  
APODERADA



## INDICACIONES

Dasatinib está indicado en el tratamiento de:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positiva (Ph +) en fase crónica recién diagnosticada. La eficacia de dasatinib se basa en la respuesta citogenética y las mayores tasas de respuesta molecular. El estudio está en curso y otros datos serán necesarios para determinar resultados a largo plazo.
- LMC Ph + en fase crónica acelerada o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.
- Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph +) con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

### Acción farmacológica:

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

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

In vivo, en experimentos independientes usando modelos murinos de LMC, 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.

### Farmacocinética:

**Absorción:** Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) de dasatinib se alcanzaron entre 0,5 a 6 horas ( $T_{máx}$ ) después de la administración oral. Dasatinib muestra aumentos del AUC proporcionales a la dosis y una cinética de eliminación lineal en un rango de dosis de 15 mg a 240 mg/día. La vida media terminal promedio de dasatinib es de 3-5 horas.

Los datos de un estudio de 54 individuos sanos a los cuales se les administró una dosis única de 100 mg de dasatinib 30 minutos después de consumir una comida de alto contenido en grasa, mostraron un aumento del 14% en el AUC media de dasatinib. Los efectos de la comida que se observaron no fueron clínicamente relevantes.

**Distribución:** En pacientes, dasatinib tiene un volumen de distribución aparente muy grande (2.505 l), lo que sugiere que el fármaco se distribuye ampliamente por el espacio extravascular. Basándose en los resultados de ensayos in vitro la unión a proteínas plasmáticas de dasatinib a las concentraciones clínicas relevantes es del 93% al 96% y no fue dependiente de la concentración a lo largo del rango de 100 - 500 ng / ml.

MONTE VERDE S.A.  
SOFIA M. ABUSAP  
Co-Directora Técnica  
Mat. Nac. 14143  
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.  
Ma. del Carmen Mastandrea  
APODERADA



**Metabolismo:** Dasatinib es ampliamente metabolizado en humanos, principalmente por la enzima 3A4 del citocromo P450. La enzima CYP3A4 fue la principal responsable de la formación del metabolito activo. Las enzimas flavina 3-monooxigenasa (FMO-3) y uridina difosfoglucoronosiltransferasa (UGT) también participan en la formación de metabolitos del dasatinib. En microsomas del hígado humano, el dasatinib fue un inhibidor tiempo dependiente débil de la CYP3A4.

La exposición del metabolito activo, equipotente a dasatinib representa aproximadamente el 5% del AUC de dasatinib. Esto indica que es improbable que el metabolito activo de dasatinib tenga un papel importante en la farmacología observada de la droga. Dasatinib también tuvo otros metabolitos oxidativos inactivos.

**Eliminación:** La eliminación se produce predominantemente por las heces, principalmente como metabolitos.

Después de una dosis oral única de dasatinib marcado con [ $^{14}\text{C}$ ], se recuperó 4% y 85% de la radioactividad en orina y heces, respectivamente. En 10 días la fracción inalterada de dasatinib representó el 0,1% y el 19% de la dosis en orina y heces, respectivamente, mientras que el resto de la dosis se eliminó como metabolitos.

**Poblaciones especiales:**

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

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

**Deterioro de la función hepática:**

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

**Deterioro de la función renal:**

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

**Interacciones clínicamente relevantes:**

Dasatinib es un sustrato y un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4. Por tanto, existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente, que se metabolizan fundamentalmente por CYP3A4 o que modulan su actividad.

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

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



deberá optarse por la coadministración con medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4.

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

El uso concomitante de dasatinib y antagonistas de la histamina tipo 2 (H<sub>2</sub>) (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 H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, pueden administrarse productos con hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio hasta 2 horas antes ó 2 horas después de la administración de dasatinib.

## POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada de dasatinib para leucemia mieloide crónica (LMC) es de 100 mg administrado oralmente una vez al día. La dosis inicial recomendada de dasatinib para leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada, leucemia mieloide crónica (LMC) en fase mieloblástica o linfoblástica, o LLA Ph+ es de 140 mg administrado oralmente una vez al día. Los comprimidos recubiertos no se deben partir o triturar, se deben tomar enteros. Dasatinib puede tomarse con o sin alimento, tanto a la mañana como a la noche.

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

### Modificación de la dosis:

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

**Inhibidores potentes de CYP3A4 concomitantes:** Los inhibidores de CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib. El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib y su uso debe evitarse.

Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con un potencial nulo o mínimo de inhibición de enzimas. Si se debe administrar dasatinib con un inhibidor de CYP3A4 potente, se debe considerar una disminución de la dosis hasta 20 mg diarios. Si no se toleran 20 mg/día, el uso



de inhibidores potentes de CYP3A4 debe interrumpirse, o bien dasatinib debe suspenderse hasta que el tratamiento con el inhibidor haya terminado. Cuando se interrumpa el uso de los inhibidores potentes, debe permitirse un período de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis de dasatinib (Ver interacciones farmacológicas).

### Incremento gradual de la dosis:

En estudios clínicos de pacientes adultos con LMC y LLA Ph+, se permitió el incremento gradual de la dosis a 140 mg una vez al día (LMC en fase crónica) o 180 mg una vez al día (LMC en fase avanzada y la LLA Ph+) en pacientes que no habían alcanzado respuestas hematológicas o citogénicas a la dosis inicial recomendada.

### Ajustes de la dosis para reacciones adversas:

#### Mielosupresión

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

**Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Neutropenia y Trombocitopenia**

LMC en Fase Crónica (dosis inicial 100 mg una vez al día)	ANC* $<0,5 \times 10^9/L$ o Plaquetas $<50 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrumpir dasatinib hasta que ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/L</math> y plaquetas <math>\geq 50 \times 10^9/L</math>.</li> <li>2. Reanudar el tratamiento con dasatinib a la dosis inicial original si la recuperación ocurre en <math>\leq 7</math> días.</li> <li>3. Si las plaquetas son <math>&lt;25 \times 10^9/L</math> u ocurre recurrencia de ANC <math>&lt;0,5 \times 10^9/L</math> durante <math>&gt;7</math> días, repetir el paso 1 y reanudar el dasatinib con una dosis reducida de 80 mg una vez al día en caso de un segundo episodio. En caso de un tercer episodio, reducir la dosis a 50 mg una vez al día (en pacientes recién diagnosticados) o interrumpir dasatinib (en pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo, incluido imatinib).</li> </ol>
LMC en Fase Acelerada, LMC en Fase Blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 140 mg una vez al día)	ANC $<0,5 \times 10^9/L$ o Plaquetas $<10 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Controlar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula).</li> <li>2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, interrumpir dasatinib hasta que ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/L</math> y plaquetas <math>\geq 20 \times 10^9/L</math> y reanudar a la dosis inicial original.</li> <li>3. Si hay recurrencia de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar con dasatinib a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) o 80 mg una vez al día (tercer episodio).</li> <li>4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considerar la posibilidad de un incremento gradual de la dosis hasta 180 mg una vez al día.</li> </ol>

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

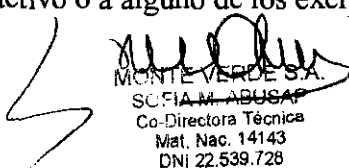
### Reacciones adversas no hematológicas:

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

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### ADVERTENCIAS:

  
MONTE VERDE S.A.  
SOFIA M. ABUSA  
Co-Directora Técnica  
Mat. Nac. 14143  
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.  
Ma. del Carmen Mastandrea  
APODERADA

**Mielosupresión:**

El tratamiento con dasatinib se asocia a anemia, neutropenia y trombocitopenia severas (NCI CTC grado 3 o 4). Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. En un estudio de optimización de la dosis en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib y LMC en fase crónica, la mielosupresión grado 3 ó 4 se informó con menos frecuencia en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día que en los pacientes tratados con otros regímenes de dosificación.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos semanalmente durante los primeros 2 meses y posteriormente cada mes, o según esté clínicamente indicado. La mielosupresión fue generalmente reversible y generalmente mejoró con la suspensión temporal de dasatinib o la reducción de su dosis.

**Sangrado:**

Además de causar trombocitopenia en sujetos humanos, dasatinib provocó disfunción plaquetaria *in vitro*.

En todos los ensayos clínicos, se produjeron hemorragias en el sistema nervioso central (SNC), incluyendo casos fatales, que ocurrieron en el 1% de los pacientes. Casos de hemorragia gastrointestinal grave, incluyendo casos mortales, ocurrieron en el 4% de los pacientes, que generalmente requirieron interrupción del tratamiento y transfusiones. Otros casos de hemorragia grave se produjeron en el 2% de los pacientes. La mayoría de los eventos hemorrágicos se asociaron con trombocitopenia grave.


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  $>50.000-75.000/\text{mm}^3$ . Hay que tener precaución si los pacientes utilizan antiagregantes o anticoagulantes.

**Retención de líquidos:**

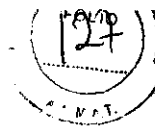
Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En todos los ensayos clínicos, se informó retención de líquido severa en más del 10% de los pacientes. Ascitis y edema generalizado se notificaron en  $<1\%$  de los pacientes. Edema pulmonar severo en el 1% de los pacientes. Los pacientes que presenten síntomas que sugieran derrame pleural, como disnea o tos seca, deben ser evaluados mediante radiografía de tórax. Los derrames pleurales pueden requerir toracocentesis y oxigenoterapia. Los eventos fueron normalmente tratados con medidas de apoyo que incluyen diuréticos o ciclos cortos de esteroides. En los estudios de optimización de la dosis, los eventos de retención de líquidos fueron menos frecuentes con la administración una vez al día que con otros regímenes de dosificación.

**Prolongación de QT:**

Los datos *in vitro* sugieren que dasatinib tiene capacidad de prolongar la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QT). De los 2.440 pacientes con LMC tratados con dasatinib en los ensayos clínicos, 15 pacientes ( $<1\%$ ) tuvieron prolongación del intervalo QTc informado como una reacción adversa. Veintidós pacientes (1%) tuvieron un QTcF  $>500$  ms. En 865 pacientes con leucemia tratados con dasatinib en cinco estudios de fase 2 de un solo brazo, los cambios en el QTcF máximo medio (límite superior del IC 90%) desde el inicio varió de 7,0 ms a 13,4 ms.

  
MONTE VERDE S.A.  
SOFIA M. ABUSAP  
Co-Directora Técnica  
Mat. Nac. 14143  
RNI 22 539.728

  
MONTE VERDE S.A.  
Ma. del Carmen Mastandrea  
APODERADA



Se debe administrar dasatinib con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación del QTc. Esto incluye pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome de QT largo congénito, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que llevan a la prolongación del intervalo QT, o altas dosis acumuladas de terapia con antraciclinas. La hipopotasemia o hipomagnesemia se deben corregir antes de la administración de dasatinib.

### **Insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda e infarto de miocardio:**

Se notificaron reacciones adversas cardíacas en el 5,8% de 258 pacientes que tomaban dasatinib en estudios clínicos, incluyendo 1.6% de los pacientes con cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción diastólica, infarto de miocardio fatal y disfunción ventricular izquierda. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos o síntomas consistentes con disfunción cardíaca e instaurar el tratamiento adecuado.

### **Hipertensión pulmonar:**

Dasatinib puede aumentar el riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar (HAP), que puede ocurrir en cualquier momento después del inicio, incluso después de más de un año de tratamiento. Las manifestaciones incluyen disnea, fatiga, hipoxia y retención de líquidos. La HAP puede ser reversible con la suspensión de dasatinib. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de la enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar y durante el tratamiento con dasatinib. Si se confirma la presencia de HAP, debe suspenderse el tratamiento con dasatinib de forma permanente.

### **Embarazo:**

Dasatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios preclínicos, y a concentraciones plasmáticas inferiores a las dosis terapéuticas de dasatinib utilizadas en humanos, se ha observado toxicidad embrio-fetal, incluyendo malformaciones del esqueleto, en ratas y conejos. No hay estudios adecuados y bien controlados de dasatinib en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas para evitar quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con dasatinib.

### **Lactosa:**

Este medicamento contiene 150 mg de lactosa en la dosis diaria de 100 mg y 210 mg de lactosa en una dosis diaria de 140 mg. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

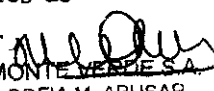
## **PRECAUCIONES**

### **Pacientes pediátricos:**

No está recomendado el uso de dasatinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

### **Pacientes de edad avanzada:**

En el estudio de LMC en fase crónica recién diagnosticada, 25 pacientes (10%) tenían 65 años de edad o más y 7 pacientes (3%) tenían 75 años de edad o más. De los 2182 pacientes en estudios clínicos de dasatinib con resistencia o intolerancia previa a imatinib, 547 (25%) tenían 65 años de edad o más y 105 (5%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre los pacientes mayores y menores. En comparación con los

  
MONTE VERDE S.A.  
SOFIA M. ABUSAP  
Co-Directora Técnica  
Mex. Nac. 14143  
DNI 22.539.728

**MONTE VERDE S.A.**  
vía. del Camión Mastandrea  
ARODERADA

pacientes menores de 65 años de edad, los pacientes mayores de 65 años de edad son más propensos a sufrir toxicidad.



### **Insuficiencia hepática:**

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de dasatinib fue evaluado en voluntarios sanos con una función hepática normal y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y grave (Child-Pugh clase C). En comparación con los voluntarios sanos con función hepática normal, los parámetros farmacocinéticos se redujeron en los pacientes con insuficiencia hepática.

Si bien no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda tener precaución al administrar dasatinib a estos pacientes.

### **Insuficiencia renal:**

No se han realizado ensayos clínicos con dasatinib en pacientes con función renal reducida. 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.

### **Interacciones:**

- Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib:

Los estudios *in vitro* indican que dasatinib es un sustrato de CYP3A4. El uso simultáneo de dasatinib con medicamentos que pueden inhibir la CYP3A4 (p.ej.: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) puede aumentar la exposición a dasatinib.

El uso concomitante de dasatinib y medicamentos que inhiben al CYP3A4 puede aumentar la exposición a dasatinib y debe ser evitado. En los pacientes que recibieron tratamiento con dasatinib, se debe realizar una estrecha vigilancia de la toxicidad y se debe considerar una reducción de la dosis si la administración sistémica de inhibidores potentes de CYP3A4, no se puede evitar.

- 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 H<sub>2</sub> 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%. El uso concomitante de los antagonistas H<sub>2</sub> o inhibidores de la

  
MONTE VERDE S.A.  
SOFIA M. ABUSAP  
Co-Directora Técnica  
Mat. Nac. 14143  
C.O. 22.539.728

  
MONTE VERDE S.A.  
Ma. del Carmen Mastandrea  
APODERADA

bomba de protones con dasatinib, no se recomienda. Debe ser considerado el uso de antiácidos (por lo menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de dasatinib) en lugar de los antagonistas H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciben tratamiento con dasatinib.



### **Antiácidos:**

Los datos preclínicos demuestran que la solubilidad de dasatinib es dependiente del pH. 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<sub>máx</sub> un 58%. Sin embargo, cuando los antiácidos se administraron 2 horas antes de una dosis única de dasatinib, no se observaron cambios relevantes en la concentración o la exposición a dasatinib. Así pues, los antiácidos deben administrarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de dasatinib.

### **Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por dasatinib**

El uso simultáneo de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un ensayo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de dasatinib aumentó el AUC y la C<sub>máx</sub> 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., alfentanilo, astemizol, terfenadina, cisaprida, ciclosporina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus, bepridil o alcaloides del cornezuelo del centeno como ergotamina y dihidroergotamina) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo dasatinib.

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

### **Embarazo:**

#### **Categoría D de la FDA**

Dasatinib puede ocasionar daño al feto al ser administrado a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados de dasatinib en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos, a concentraciones plasmáticas inferiores a las dosis terapéuticas en seres humanos, se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. En las ratas se observó muerte fetal. Tanto en ratas como en conejos, las dosis más bajas de dasatinib probadas (rata: 2,5 mg/Kg/día [15 mg/m<sup>2</sup>/día] y conejo: 0,5 mg/Kg/día [6 mg/m<sup>2</sup>/día]) generaron toxicidad embrio-fetal.

Estas dosis produjeron AUC materna de 105 ng·h/mL (0,3 veces la AUC humana en hembras a una dosis de 70 mg dos veces al día) y 44 ng·h/mL (0,1 veces la AUC humana) en ratas y conejos respectivamente. La toxicidad embrio-fetal incluyó malformaciones esqueléticas en múltiples sitios (omóplato, húmero, fémur, radio, costillas, clavícula), osificación reducida (esternón; vértebras torácicas, lumbares y sacras; falanges de las extremidades delanteras, pelvis y hueso hioide), edema y microhepatía.

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

### **Lactancia:**

Se desconoce si dasatinib se excreta en la leche humana. Debido a que otros fármacos se excretan en la leche humana y debido a la potencialidad de reacciones adversas graves al dasatinib en lactantes, se debe decidir si se

  
MONTE VERDE S.A.  
SOFIA M. ABUSAP  
Co-Directora Técnica  
Mat. Nac. 14143  
D.M. 2559.728

  
MONTE VERDE S.A.  
Ma. del Carmen Mastandrea  
APONERANA



interrumpirá el amamantamiento o el uso del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

### REACCIONES ADVERSAS

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a dasatinib en los estudios clínicos que incluyeron 258 pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica y en 2182 pacientes con resistencia o intolerancia a imatinib con LMC o LLA Ph +.


En los estudios de pacientes con LMC crónica de diagnóstico reciente, la duración media del tratamiento fue de 18 meses, la mediana de la dosis media diaria fue de 99 mg.

En los estudios de pacientes con LMC o LLA Ph + resistentes o intolerantes a imatinib, el mínimo de seguimiento fue de 2 años (con dosis iniciales de 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 70 mg dos veces al día). Entre los pacientes con LMC en fase crónica y resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, la duración media del tratamiento con dasatinib 100 mg una vez al día fue de 24 meses (rango, 1-33 meses). La duración media del tratamiento con dasatinib 140 mg una vez al día fue de 15 meses (rango de 0,03-36 meses) para la fase acelerada de LMC, de 3 meses (rango de 0,03 a 29 meses) para LMC en fase mieloblástica, y de 3 meses (rango 0,1 a 10 meses ) para la LMC linfoblástica.

La mayoría de los pacientes tratados con dasatinib experimentaron reacciones adversas al fármaco en algún momento. Se discontinuó el uso del fármaco por las reacciones adversas al mismo en el 6% de los pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada. Entre los pacientes con resistencia o intolerancia previa al tratamiento con imatinib, las tasas de interrupción a causa de las reacciones adversas fueron del 15% en LMC en fase crónica, el 16% en la fase acelerada de LMC, el 15% en LMC en fase mieloblástica, un 8% en la fase linfoblástica de la LMC, y 8% en LLA Ph +. En un estudio de optimización de la dosis en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib y LMC en fase crónica, la tasa de interrupción a causa de las reacciones adversas fue menor en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día que en los pacientes tratados con otros regímenes de dosificación (10% y 16%, respectivamente).

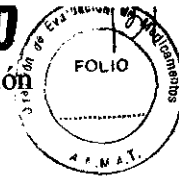
Las reacciones adversas más frecuentes observadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes en fase crónica de la LMC de nuevo diagnóstico incluyeron: mielosupresión, retención de líquidos (efusión pleural, edema localizado superficial, edema generalizado), diarrea, dolor de cabeza, dolor músculo-esquelético, y erupción cutánea. Los derrames pleurales fueron reportados en 31 pacientes (ver Tabla 2).

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes con resistencia o intolerancia previa al tratamiento con imatinib incluyeron

  
 MONTE VERDE S.A.  
 SOFIA M. ABUSAP  
 So-Directora Técnica  
 Mat. Nac. 14143  
 DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.  
 Ma. del Carmen Mastandrea

mielosupresión, retención de líquidos, diarrea, cefalea, disnea, erupción cutánea, fatiga, náuseas y hemorragia.



La mayor frecuencia de reacciones adversas graves en pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica incluyeron: derrame pleural (2%), hemorragia (2%), insuficiencia cardíaca congestiva (1%) y fiebre (1%). La mayor frecuencia de reacciones adversas graves en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib incluyeron: derrame pleural (11%), sangrado gastrointestinal (4%), neutropenia febril (4%), disnea (3%), neumonía (3%), pirexia (3%), diarrea (3%), infección (2%), insuficiencia cardíaca congestiva, falla/disfunción cardíaca (2%), derrame pericárdico (1%) y hemorragia del sistema nervioso central (1%).

**Leucemia Mieloide Crónica (LMC):**

Las reacciones adversas (con exclusión de las anomalías de laboratorio) que se comunicaron en al menos el 10% de los pacientes se muestran en la Tabla 2 para los pacientes recién diagnosticados con LMC en fase crónica y en la Tabla 3 para pacientes con LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.

**Tabla 2: Reacciones adversas informadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes recién diagnosticados con LMC en fase crónica**

Reacción Adversa	Todos los grados		Grado 3/4	
	Dasatinib (n=258)	Imatinib (n=258)	Dasatinib (n=258)	Imatinib (n=258)
Retención de líquido	23	43	1	1
- Derrame pleural	12	0	<1	0
- Edema superficial localizado	10	36	0	<1
- Edema generalizado	3	7	0	0
- Insuficiencia cardíaca congestiva/Disfunción cardíaca <sup>a</sup>	2	1	<1	<1
- Derrame pericárdico	2	<1	<1	0
- Hipertensión pulmonar	1	0	0	0
- Edema pulmonar	<1	0	0	0
Diarrea	18	19	<1	1
Cefaleas	12	10	0	0
Dolor músculo-esquelético	12	16	0	<1
Erupción cutánea <sup>b</sup>	11	17	0	1
Náuseas	9	21	0	0
Fatiga	8	11	<1	0
Mialgia	6	12	0	0
Hemorragia <sup>c</sup>	6	5	1	1
- Hemorragia gastrointestinal	2	4	8	9
- Otros sangrados <sup>d</sup>	5	5	0	1
- Hemorragia en el sistema nervioso central	0	<1	0	<1
Vómitos	5	10	0	0
Inflamación muscular	4	19	0	<1

<sup>a</sup> Incluye insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, disfunción diastólica, disminución de la fracción de eyección y disfunción ventricular izquierda.

<sup>b</sup> Incluye eritema, eritema multiforme, rash, rash generalizado, rash macular, rash popular, exfoliación cutánea, rash vesicular.

<sup>c</sup> Reacciones adversas de especial interés con una frecuencia <10%.

<sup>d</sup> Incluye hemorragia conjuntival, otorragia, equimosis, epistaxis, hemorragia ocular, hemorragia gingival, hematoma, hematuria, hemoptisis, hematoma intraabdominal, petequias, hemorragia escleral, hemorragia uterina y hemorragia vaginal.

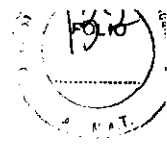
*[Signature]*  
**MONTE VERDE S.A.**  
 SOFIA M. ABUSAP  
 Co-Directora Técnica  
 Mat. Nac. 14143  
 DNI 22.539.728

**Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes con LMC resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib**

Reacción Adversa	100 mg una vez al día				140 mg una vez al día			
	Crónica (n=165)		Acelerada (n=157)		Mieloide blástica (n=74)		Linfoide blástica (n=33)	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Porcentaje (%) de Pacientes								

**MONTE VERDE S.A.**  
 Ma. del Carmen Mastandrea





82690

Retención de líquido	34	4	35	8	34	7	21	6
-Edema superficial localizado	18	0	18	1	14	0	0	0
-Derrame pleural	18	2	21	7	20	7	21	6
-Edema generalizado	3	0	1	0	3	0	0	0
-Derrame pericárdico	2	1	3	1	0	0	0	0
-Insuficiencia cardíaca congestiva / Disfunción cardíaca <sup>a</sup>	0	0	0	0	4	0	0	0
-Edema pulmonar	0	0	1	0	4	3	0	0
Cefalea	33	1	27	1	18	1	15	3
Diarrea	27	2	31	3	20	5	18	0
Fatiga	24	2	19	2	20	1	9	3
Disnea	20	2	20	3	15	3	3	3
Dolor músculo esquelético	19	2	11	0	8	1	0	0
Náuseas	18	1	19	1	23	1	21	3
Rash cutáneo <sup>b</sup>	17	2	15	0	16	1	21	0
Mialgia	13	0	7	1	7	1	3	0
Artralgia	12	1	10	0	5	1	0	0
Infección (bacteriana, viral, micótica y no especificada)	12	1	10	6	14	7	9	0
Dolor abdominal	12	1	6	0	8	3	3	0
Hemorragia	11	1	26	7	19	9	24	9
-Hemorragia gastrointestinal	2	1	8	6	9	7	9	3
-Hemorragia del SNC	0	0	1	1	0	0	3	3
Vómitos	7	1	11	1	12	0	15	0
Pirexia	5	1	11	2	18	3	6	0
Neutropenia febril	1	1	4	4	12	12	12	12

<sup>a</sup> Incluye la disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, miocardiopatía congestiva, disfunción diastólica, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia ventricular.

<sup>b</sup> Incluye erupción medicamentosa, eritema, eritema multiforme, eritrosis, erupción exfoliativa, eritema generalizado, erupción genital, rash, milia, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción cutánea generalizada, erupción macular, rash maculopapular, rash papular, prurito, rash pustuloso, exfoliación de la piel, irritación de la piel, urticaria vesiculosa, y erupción vesicular.

**Anormalías de laboratorio:**

La mielosupresión fue observada con frecuencia en todas las poblaciones de pacientes. La frecuencia de neutropenia de grado 3 ó 4, trombocitopenia y anemia fue mayor en los pacientes con LMC en fase avanzada que en los pacientes con LMC en fase crónica (tablas 4 y 5). La mielosupresión fue reportada en pacientes con valores de referencia de laboratorio normales, así como en pacientes con alteraciones de laboratorio pre-existentes.

En los pacientes que experimentaron mielosupresión grave, la recuperación generalmente ocurrió después de la interrupción o la reducción de la dosis, la interrupción permanente del tratamiento en el 2% de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica y el 5% de los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.

Las elevaciones de las transaminasas o bilirrubina, la hipocalcemia, hipopotasemia e hipofosfatemia de grado 3 y 4 fueron reportadas en pacientes en todas las fases de la LMC, pero se reportaron con mayor frecuencia en pacientes en fase mieloide o linfoide blásticas de LMC. Las elevaciones de las transaminasas o bilirrubina fueron manejadas por lo general con la reducción o la interrupción de la dosis. Los pacientes que desarrollan hipocalcemia grado

*Sofia M. Abusap*  
 MONTE VERDE S.A.  
 Sofia M. ABUSAP  
 Cof. Directora Técnica  
 Mat. Nac. 14143  
 CNI 22.539.728

*S*

MONTE VERDE S.A.  
 Ma. del Carmen Mastandrea  
 APDDERADA

3 ó 4 durante el curso de la terapia con dasatinib a menudo se recuperaron con los suplementos de calcio oral.

8690



Las anomalías de laboratorio en pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica se muestran en la Tabla 4. No hubo interrupciones de la terapia con dasatinib en esta población de pacientes debido a los parámetros de laboratorio químico.

**Tabla 4: anomalías de laboratorio de grado 3/4 CTC en pacientes con LMC en fase crónica recién diagnosticada**

	Dasatinib (n=258)	Imatinib (n=258)
	Porcentaje (%) de Pacientes	
<b>Parámetros Hematológicos</b>		
Neutropenia	22	20
Trombocitopenia	19	10
Anemia	11	7
<b>Parámetros Bioquímicos</b>		
Hipofosfatemia	5	24
Hipopotasemia	0	2
Hipocalcemia	3	2
Transaminasa glutámica pirúvica sérica elevada (ALT)	<1	1
Transaminasa glutámica oxaloacética sérica elevada (AST)	<1	1
Bilirrubina elevada	1	0
Creatinina elevada	<1	1

**Grados CTC:** neutropenia (de grado 3  $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ , Grado 4  $< 0,5 \times 10^9/L$ ), trombocitopenia (grado 3  $\geq 25 - < 50 \times 10^9/L$ , Grado 4  $< 25 \times 10^9/L$ ), anemia (hemoglobina de grado 3  $\geq 65 - < 80 \text{ g/L}$ , Grado 4  $< 65 \text{ g/L}$ ), elevación de la creatinina (Grado 3  $> 6,3 \times$  límite superior del rango normal (LSN), Grado 4  $> 6 \times$  LSN), bilirrubina elevada (Grado 3  $> 3,10 \times$  LSN, Grado 4  $> 10 \times$  LSN), elevados SGOT o SGPT (Grado 3  $> 5,20 \times$  LSN, Grado 4  $> 20 \times$  LSN), hipocalcemia (Grado 3  $< 7,0-6,0 \text{ mg/dL}$ , Grado 4  $< 6,0 \text{ mg/dL}$ ), hipofosfatemia (Grado 3  $< 2,0-1,0 \text{ mg/dL}$ , Grado 4  $< 1,0 \text{ mg/dL}$ ), hipopotasemia (Grado 3  $< 3,0-2,5 \text{ mmol/L}$ , Grado 4  $< 2,5 \text{ mmol/L}$ ).

Las anomalías de laboratorio en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib que recibieron la dosis inicial recomendada de dasatinib se muestran según la fase de la enfermedad en la Tabla 5.

**Tabla 5: anomalías de laboratorio de grado 3/4 CTC en pacientes con LMC resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib**

Parámetros	LMC en Fase Crónica		LMC en fase avanzada	
	140 mg una vez al día		140 mg una vez al día	
	100 mg una vez al día (n=165)	Fase Acelerada (n=157)	Fase Mieloblástica (n=74)	Fase Linfoblástica (n=33)
Porcentaje (%) de Pacientes				
<b>Parámetros Hematológicos</b>				
Neutropenia	36	58	77	79
Trombocitopenia	23	63	78	85
Anemia	13	47	74	52
<b>Parámetros Bioquímicos</b>				
Hipofosfatemia	10	13	12	18
Hipopotasemia	2	7	11	15
Hipocalcemia	<1	4	9	12
Transaminasa glutámica pirúvica sérica elevada (ALT)	0	2	5	3
Transaminasa glutámica oxaloacética sérica elevada (AST)	<1	0	4	3
Bilirrubina elevada	<1	1	3	6
Creatinina elevada	0	2	8	0

**Grados CTC:** neutropenia (de grado 3  $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ , Grado 4  $< 0,5 \times 10^9/L$ ), trombocitopenia (grado 3  $\geq 25 - < 50 \times 10^9/L$ , Grado 4  $< 25 \times 10^9/L$ ), anemia (hemoglobina de grado 3  $\geq 65 - < 80 \text{ g/L}$ , Grado 4  $< 65 \text{ g/L}$ ), elevación de la creatinina (Grado 3  $> 6,3 \times$  límite superior del rango normal (LSN), Grado 4  $> 6 \times$  LSN), bilirrubina elevada (Grado 3  $> 3,10 \times$  LSN, Grado 4  $> 10 \times$  LSN), elevados SGOT o SGPT (Grado 3  $> 5,20 \times$  LSN, Grado 4  $> 20 \times$  LSN), hipocalcemia (Grado 3  $< 7,0-6,0 \text{ mg/dL}$ , Grado 4  $< 6,0 \text{ mg/dL}$ ), hipofosfatemia (Grado 3  $< 2,0-1,0 \text{ mg/dL}$ , Grado 4  $< 1,0 \text{ mg/dL}$ ), hipopotasemia (Grado 3  $< 3,0-2,5 \text{ mmol/L}$ , Grado 4  $< 2,5 \text{ mmol/L}$ ).

*[Signature]*  
**MUNTE VERDE S.A.**  
 SOFIA M. ABUSAP  
 Co-Directora Técnica  
 Mat. Nac. 14143  
 DNI 22.539.728

Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positiva (LLA Ph +):

**MUNTE VERDE S.A.**  
 Ma. del Carme Mastandrea  
 APDDEBADA



Un total de 135 pacientes con LLA Ph + fueron tratados con dasatinib en los ensayos clínicos. La duración media del tratamiento fue de 3 meses (rango de 0.03 a 31 meses). El perfil de seguridad de los pacientes con LLA Ph + fue similar a las personas con LMC en fase linfoblástica. Las reacciones adversas más frecuentes incluyeron retención de líquidos, como derrame pleural (24%) y edema superficial (19%), trastornos gastrointestinales, como diarrea (31%), náuseas (24%) y vómitos (16%). También fueron frecuentes: hemorragia (19%), pirexia (17%), erupción (16%) y disnea (16%). La mayor frecuencia de reacciones adversas graves incluyeron derrame pleural (11%), sangrado gastrointestinal (7%), neutropenia febril (6%), infección (5%), pirexia (4%), neumonía (3%), diarrea (3%), náuseas (2%), vómitos (2%) y colitis (2%).

**Datos adicionales de ensayos clínicos:**

Las siguientes reacciones adversas se han observado en pacientes en los estudios clínicos con dasatinib con una frecuencia de 1% - <10%, 0,1% - <1%, o <0,1%. Estos eventos están incluidos en base a su relevancia clínica.

**Trastornos gastrointestinales:**

1% - <10%: inflamación de mucosas (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, constipación, gastritis, colitis (incluyendo colitis neutropénica), trastornos de los tejidos blandos.

0,1% - <1%: ascitis, disfagia, fisura anal, úlcera gastrointestinal superior, esofagitis, pancreatitis.

<0,1%: gastroenteropatía perdedora de proteínas.

**Trastornos generales y de administración:**

1% - <10%: astenia, dolor, dolor torácico, escalofríos.

0,1% - <1%: malestar general, intolerancia a la temperatura.

**Piel y tejido subcutáneo:**

1% - <10%: alopecia, prurito, acné, piel seca, hiperhidrosis, urticaria, dermatitis (incluyendo eczema).

0,1% - <1%: trastorno de la pigmentación, úlceras en la piel, condiciones bullosas, fotosensibilidad, alteraciones de las uñas, dermatosis febril aguda neutrofilica, paniculitis, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

1% - <10%: tos, infiltración pulmonar, hipertensión, neumonía pulmonar.

0,1% - <1%: asma, broncoespasmo.

<0,1%: síndrome de distrés respiratorio agudo.

**Trastornos del sistema nervioso:**

1% - <10%: neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia.

0,1% - <1%: amnesia, temblor, síncope.

<0,1%: convulsiones, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, neuritis óptica.

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

1% - <10%: pancitopenia.

<0,1%: aplasia pura de células rojas.

**Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:**

1% - <10%: debilidad muscular.

0,1% - <1%: rigidez músculo-esquelética, rabdomiolisis.

*Sofía M. Abusap*  
**MONTE VERDE S.A.**  
 SOFIA M. ABUSAP  
 Co-Directora Técnica  
 Mat. Nac. 14143  
 DNI 22.539.728

*[Handwritten signature]*

**MONTE VERDE S.A.**  
 Ma. del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

*[Handwritten mark]*

<0,1%: tendinitis.



**Investigaciones:**

1% - <10%: aumento de peso, disminución de peso.

0,1% - <1%: aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK) sérica.

**Infecciones e infestaciones:**

1% - <10%: neumonía (bacteriana y micótica), infección/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por virus herpes, enterocolitis.

0,1% - <1%: sepsis (incluyendo resultados fatales).

**Trastornos metabólicos y nutricionales:**

1% - <10%: anorexia, alteraciones del apetito.

0,1% - <1%: hiperuricemia, hipoalbuminemia.

**Trastornos cardíacos:**

1% - <10%: arritmia (incluyendo taquicardia), palpitaciones.

0,1% - <1% - angina de pecho, cardiomegalia, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular).

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

**Trastornos oculares:**

1% - <10%: trastornos visuales (incluyendo trastornos de la visión, visión borrosa y disminución de la agudeza visual), ojo seco.

0,1% - <1%: conjuntivitis.

**Trastornos vasculares:**

1% - <10%: rubicundez, hipertensión.

0,1% - <1%: hipotensión, tromboflebitis.

<0,1%: livedo reticularis.

**Trastornos psiquiátricos:**

1% - <10%: insomnio, depresión.

0,1% - <1%: ansiedad, inestabilidad afectiva, estado confusional, disminución de la libido.

**Trastornos del sistema reproductor y mama:**

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

**Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos:**

1% - <10%: contusión.

**Oído y del laberinto:**

1% - <10%: tinnitus.

0,1% - <1%: vértigo.

**Trastornos hepatobiliares:**


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

**Trastornos renales y urinarios:**

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

**Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:**

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

  
MONTE VERDE S.A.  
SOFIA M. ABUSAP  
Co-Directora Técnica  
Mat. Nac. 14143  
Tel. no. 639 778

  
MONTE VERDE S.A.  
Ma. del Carmen Mastandrea  
APODERADA

**Trastornos del sistema inmunológico:**

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

**Experiencia posterior a la comercialización:**

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso después de la aprobación de dasatinib. Dado que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Alteraciones cardíacas:** fibrilación auricular/aleteo auricular.

**Trastornos vasculares:** trombosis/embolia (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda).

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión arterial pulmonar.

**SOBREDOSIFICACION Y TRATAMIENTO**

La experiencia referente a la sobredosis de dasatinib en los ensayos clínicos está limitada a casos aislados. Sobredosis de 280 mg por día durante una semana se notificaron en dos pacientes y ambos desarrollaron mielosupresión severa y sangrado. Considerando que dasatinib se asocia con mielosupresión severa, los pacientes que hayan tomado una dosis mayor de la recomendada deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de mielosupresión y tratados con la terapia de soporte adecuada.

La sobredosis aguda en animales fue asociada a cardiotoxicidad. La evidencia de cardiotoxicidad incluyó necrosis ventricular y hemorragia valvular, atrial y ventricular con dosis únicas  $\geq 100$  mg/kg ( $600$  mg/m<sup>2</sup>) en roedores. Existe una tendencia al aumento de la presión sistólica y diastólica en monos con dosis únicas  $\geq 10$  mg/kg ( $120$  mg/m<sup>2</sup>).

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

**HOSPITAL A. POSADAS**

TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELEFONO: (0221) 451-5555

**CONSERVACIÓN:**

Almacenar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

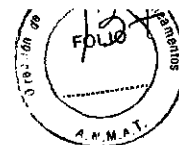
**PRESENTACIÓN:**

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

  
 MONTE VERDE S.A.  
 SOFÍA M. ABUSAP  
 Co-Directora Técnica  
 Mat. Nac. 14143  
 DNI 22.539.728

  
 MONTE VERDE S.A.  
 Ma. del Carmen Mastandrea

8690



**Fecha de última revisión:** ..... / ..... / .....

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

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°**


**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 entre calles 7 y 8, Villa Aberastain, de la ciudad de Pocito, Provincia de San Juan de la República de Argentina.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

9

  
**MONTE VERDE S.A.**  
Ma. del Carmen Mastandrea  
APODERADA

  
**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAP  
Co-Directora Técnica  
Mat. Nac. 14143  
DNI 22.539.728