



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

DISPOSICIÓN Nº **0519**

BUENOS AIRES, **25** ENE 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002226-12-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de , país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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



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

DISPOSICIÓN N°

0519

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 transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

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;



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

DISPOSICIÓN Nº **0519**

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 REMBRE y nombre/s genérico/s DASATINIB, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIO LKM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase 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 Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá

Handwritten signature and checkmark.



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

DISPOSICIÓN Nº **0519**

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTICULO 7º - Regístrese. 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:1-0047-0000-002226-12-0

DISPOSICIÓN Nº:

0519

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

0519

Nombre comercial: REMBRE.

Nombre/s genérico/s: DASATINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA N° 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES. AV. CORDOBA N° 4694, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: REMBRE.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE CRÓNICA, ACELERADA, MIELOBLASTICA, O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO IMATINIB. LA EFECTIVIDAD DE DASATANIB SE BASA EN TASAS DE RESPUESTA HEMATOLOGICA Y CITOGÉNÉTICA. NO HAY ENSAYOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO, TAL

S.



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

0519

COMO LA MEJORA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O UN AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA. DASATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO, LLA PH+ CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A 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: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 3.2 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 27 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 2.4 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 27 mg, OPADRY BLANCO 3.26 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD A PRUEBA DE NIÑOS CON DESECANTE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



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

0519

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: REMBRE.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE CRÓNICA, ACELERADA, MIELOBLASTICA, O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO IMATINIB. LA EFECTIVIDAD DE DASATANIB SE BASA EN TASAS DE RESPUESTA HEMATOLOGICA Y CITOGÉNICA. NO HAY ENSAYOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO, TAL COMO LA MEJORA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O UN AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA. DASATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO, LLA PH+ CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A 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: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 67.5 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 6 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 67.5 mg, OPADRY BLANCO 6.15 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD A

§
✓



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

015 1 9

PRUEBA DE NIÑOS CON DESECANTE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: REMBRE.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE CRÓNICA, ACELERADA, MIELOBLASTICA, O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO IMATINIB. LA EFECTIVIDAD DE DASATANIB SE BASA EN TASAS DE RESPUESTA HEMATOLOGICA Y CITOGENÉTICA. NO HAY ENSAYOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO, TAL COMO LA MEJORA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O UN AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA. DASATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO, LLA PH+ CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO.



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

0519

Concentración/es: 70 mg DE DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 70 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 11.2 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 94.5 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 8.4 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 94.5 mg, OPADRY BLANCO 8.42 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD A PRUEBA DE NIÑOS CON DESECANTE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

5 - Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: REMBRE.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE CRÓNICA, ACELERADA,



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

0519

MIELOBLASTICA, O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO IMATINIB. LA EFECTIVIDAD DE DASATANIB SE BASA EN TASAS DE RESPUESTA HEMATOLOGICA Y CITOGÉNICA. NO HAY ENSAYOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO, TAL COMO LA MEJORA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O UN AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA. DASATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO, LLA PH+ CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 80 mg DE DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 80 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.6 mg, CROSCARMELOSA SODICA 12.8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 108 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 9.6 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 108 mg, OPADRY BLANCO 9.05 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD A PRUEBA DE NIÑOS CON DESECANTE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses.



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

0579

Forma de conservación: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: REMBRE.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE CRÓNICA, ACELERADA, MIELOBLASTICA, O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO IMATINIB. LA EFECTIVIDAD DE DASATANIB SE BASA EN TASAS DE RESPUESTA HEMATOLOGICA Y CITOGÉNICA. NO HAY ENSAYOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO, TAL COMO LA MEJORA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O UN AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA. DASATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO, LLA PH+ CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A 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: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, CROSCARMELOSA SODICA 16 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 135 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 12 mg,

5.
✓



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

0519

LACTOSA MONOHIDRATO 135 mg, OPADRY BLANCO 12.31 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD A PRUEBA DE NIÑOS CON DESECANTE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

5. Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: REMBRE.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE CRÓNICA, ACELERADA, MIELOBLASTICA, O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO IMATINIB. LA EFECTIVIDAD DE DASATANIB SE BASA EN TASAS DE RESPUESTA HEMATOLOGICA Y CITOGENÉTICA. NO HAY ENSAYOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO, TAL COMO LA MEJORA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O



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

UN AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA. DASATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO, LLA PH+ CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 140 mg DE DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 140 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.8 mg, CROSCARMELOSA SODICA 22.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 189 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 16.8 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 189 mg, OPADRY BLANCO 16.83 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD A PRUEBA DE NIÑOS CON DESECANTE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

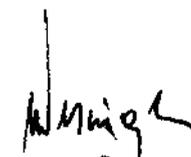
Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

0519


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 II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

0519 *Orsingher*

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



Absolutamente Confiable



Proyecto de prospecto
REMBRE
Dasatinib 20, 50 , 70 ,80,100 y 140 mg

COMPRESIDOS RECUBIERTOS

USO ORAL

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido de 140 mg contiene:

DASATINIB	140.00 mg
Lactosa monohidrato	189.00 mg
Celulosa microcristalina	189.00 mg
Croscarmelosa sodica	22.40 mg
Hidroxiopropilcelulosa	16.80 mg
Estearato de Magnesio	2.80 mg
Opadry Blanco	16.83 mg

Cada comprimido de 100 mg contiene:

DASATINIB	100.00 mg
Lactosa monohidrato	135.00 mg
Celulosa microcristalina	135.00 mg
Croscarmelosa sodica	16.00 mg
Hidroxiopropilcelulosa	12.00 mg
Estearato de Magnesio	2.00 mg
Opadry Blanco	12.31 mg

Cada comprimido de 80 mg contiene:

DASATINIB	80.00 mg
Lactosa monohidrato	108.00 mg

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
 Farm. Marcela Yanina Sánchez
 Co-Directora Técnica
 Apoderada



Absolutamente Confiable



Celulosa microcristalina	108.00 mg
Croscarmelosa sodica	12.80 mg
Hidroxiopropilcelulosa	9.60 mg
Estearato de Magnesio	1.60 mg
Opadry Blanco	9.05 mg

Cada comprimido de 70 mg contiene:

DASATINIB	70.00 mg
Lactosa monohidrato	94.50mg
Celulosa microcristalina	94.50 mg
Croscarmelosa sodica	11.20mg
Hidroxiopropilcelulosa	8.40mg
Estearato de Magnesio	1.40mg
Opadry Blanco	8.42 mg

Cada comprimido de 50 mg contiene:

DASATINIB	50.00 mg
Lactosa monohidrato	67.50 mg
Celulosa microcristalina	67.50 mg
Croscarmelosa sodica	8.00 mg
Hidroxiopropilcelulosa	6.00 mg
Estearato de Magnesio	1.00 mg
Opadry Blanco	6.15 mg

Cada comprimido de 20 mg contiene:

DASATINIB	20.00 mg
Lactosa monohidrato	27.00 mg
Celulosa microcristalina	27.00 mg
Croscarmelosa sodica	3.2 mg
Hidroxiopropilcelulosa	2.4 mg
Estearato de Magnesio	0.4 mg
Opadry Blanco	3.26 mg

ATC: L01XE06.

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Aboerada



Absolutamente Confiable

05



ACCION TERAPEUTICA

Dasatinib es un inhibidor de múltiples tirosina quinasas.

INDICACIONES:

Está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica, acelerada, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o sin tolerancia a tratamiento previo, incluido imatinib. La efectividad de Dasatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética. No hay ensayos controlados que demuestren un beneficio clínico, tal como la mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad o un aumento de la supervivencia.

Dasatinib también está indicado en el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda de cromosoma Philadelphia positivo, LLA Ph+ con resistencia o falta de tolerancia a tratamiento previo.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico, inhibidores directos de la proteína quinasa.

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

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yamina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada

Página 4 de 48



Absolutamente Confiable

0519



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

SEGUN ESTUDIOS PUBLICADOS: 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+.

Se han realizado cuatro ensayos clínicos Fase II con un único brazo 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 mielóide, 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.

Dos ensayos aleatorizados, abiertos Fase III, se realizaron para evaluar la eficacia de dasatinib administrado una vez al día comparado con dasatinib administrado dos veces al día. Además se realizó un ensayo de Fase III, comparativo abierto, aleatorizado en pacientes adultos con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente.

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.

Un total de 2.440 pacientes fueron evaluados en los ensayos clínicos: de estos, un 23% fueron \geq 65 años de edad y un 5% fueron \geq 75 años de edad.

LMC en Fase Crónica de diagnóstico reciente.

Se realizó un ensayo clínico internacional, abierto, multicéntrico, aleatorizado y comparativo de Fase III, en pacientes adultos con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con 100 mg de DASATINIB, una vez al día o 400 mg de imatinib una vez al día. El objetivo primario fue la tasa de Respuesta Citogenética Completa confirmada (RCyCc) a 12 meses.

Objetivos secundarios incluyeron tiempo en RCyCc (medida de la durabilidad de la respuesta), tiempo hasta RCyCc, tasa de Respuesta Molecular Mayor (RMM), tiempo hasta la RMM,

Rev 00

Noviembre 2012

LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yaniffa Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada

Página 5 de 48



Absolutamente Confiable



supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS). Otros resultados relevantes de eficacia incluyeron RCyC y tasas de Respuesta Molecular Completa (RMC).

Un total de 519 pacientes fueron aleatorizados para un grupo de tratamiento: 259 al grupo de DASATINIB y 260 al grupo de imatinib. Las características basales estuvieron bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a la edad (mediana de edad de 46 años para el grupo de DASATINIB y de 49 años para el grupo de imatinib con un 10% y un 11% de pacientes de 65 años de edad o mayores, respectivamente), género (un 44% de mujeres y un 37%, respectivamente) y raza (caucasiana 51% y 55%; asiática 42% y 37%, respectivamente). En el estado basal, la distribución del Índice de Hasford fue similar en los grupos de tratamiento con DASATINIB y en el de imatinib (riesgo bajo: 33% y 34%; riesgo intermedio 48% y 47%; riesgo alto 19% y 19%, respectivamente).

Con un mínimo de 12 meses de seguimiento, un 85% de pacientes aleatorizados al grupo de DASATINIB y un 81% de pacientes aleatorizados al grupo de imatinib estaban todavía recibiendo tratamiento de primera línea. La interrupción debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 3% de los pacientes tratados con DASATINIB y un 5% de los pacientes tratados con imatinib.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 5. Una estadísticamente significativa mayor proporción de pacientes en el grupo de DASATINIB alcanzó una RCyC comparada con los pacientes del grupo de imatinib dentro de los primeros 12 meses de tratamiento. La eficacia de DASATINIB se consideró demostrada a través de los diferentes subgrupos, incluyendo, edad, género, e Índice de Hasford basal.

TABLA 1 Resultados de eficacia en pacientes recientemente diagnosticados de LMC en fase crónica (datos de 12 meses)

	DASATINIB N=259		imatinib n= 260		Valor p
Respuesta (95% CI)					
Respuesta citogenética dentro de 12 meses					
RCyC _a	76.8%	(71.2–81.8)	66.2%	(60.1–71.9)	p< 0.007*
RCyC _b	85.3%	(80.4–89.4)	73.5%	(67.7–78.7)	
Respuesta Molecular Mayor c	52.1%	(45.9–58.3)	33.8%	(28.1–38.5)	p< 0.00003*

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
 Farm. Marcela Yanina Sánchez
 Co-Directora Técnica
 Apoderada



Absolutamente Confiable

0.3



		39.9)	
Tasa Hazard (99.99% CI)			
Tiempo hasta RCyCc	1.55 (1.0-2.3)		p< 0.0001*
Tiempo hasta RMM	2.01 (1.2-3.4)		p< 0.0001*
Durabilidad de la RCyCc	0.7 (0.4-1.4)		p< 0.035

a Respuesta Citogenética Completa confirmada (RCyCc) se define como respuesta obtenida en dos ocasiones consecutivas (como mínimo, separadas por 28 días).

b Respuesta Citogenética Completa (RCyC) se basa en una única evaluación citogenética de la médula ósea.

c Respuesta Molecular Mayor (en cualquier momento) se definió como tasas de BCR-ABL ≤ 0.1% por RQ-PCR

en muestras de sangre periférica estandarizadas en una escala internacional.

*Ajustado por Índice de Hasford y significación estadística indicada a un nivel nominal pre-definido de significación.

IC = intervalo de confianza

La mediana de tiempo hasta RCyC fue de 3,1 meses en el grupo de DASATINIB , y 5,6 meses en el grupo de imatinib en pacientes con una RCyC confirmada. La mediana de tiempo hasta RMM fue de 6.3 meses en el grupo de DASATINIB , y 9,2 meses en el grupo de imatinib en pacientes con RMM. Las tasas de RCyCc en los grupos de tratamiento con DASATINIB e imatinib, respectivamente, en 3 meses de tratamiento (54% y 30%), 6 meses (70% y 56%) y 9 meses (75% y 63%) fueron consistentes con el objetivo primario. Las tasas de RMM en los grupos de tratamiento con DASATINIB e imatinib, respectivamente en 3 meses de tratamiento (8% y 0,4%), 6 meses (27% y 8%), 9 meses (39% y 18%) y 12 meses (46% y 28%) también fueron consistentes con el objetivo primario. La tasa de RMC (p. ej.al menos, reducción de log 4,5 desde el valor basal estandarizado de ratio BCR-ABL < 0,0032%) en cualquier momento fue un 8,5% frente a 4,2% en los grupos de tratamiento con DASATINIB e imatinib respectivamente.

La progresión se definió como un incremento de glóbulos blancos sanguíneos a pesar de un manejo terapéutico adecuado, pérdida de RHC, RCy parcial, o RCyC, progresión a fase acelerada, fase blástica, o muerte. La tasa estimada de PFS a 12 meses fue del 96,4% (IC: 94,1%-98,7%) y 96.7% (IC: 94,4%-99,0%) para los grupos de tratamiento con dasatinib e imatinib, respectivamente. La transformación a la fase acelerada o blástica ocurrió con menos frecuencia en

Rev 00

Noviembre 2012

LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Vanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable

0519



los pacientes tratados con dasatinib (n= 5; 1,9%) que en los pacientes tratados con imatinib (n= 9; 3,5%).

Las tasas de supervivencia estimadas a 12 meses para los sujetos tratados con dasatinib e imatinib fueron 97,2% (IC: 95,2%-99,3%) y 98,8% (IC: 97,4-100%), respectivamente.

LMC en Fase Crónica- resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib

Se han realizado dos ensayos clínicos en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib; el objetivo primario de eficacia en estos ensayos fue la Respuesta Citogenética Mayor (RCyM)

1- Se realizó un ensayo multicéntrico abierto, aleatorizado, no-comparativo en pacientes que habían fallado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de imatinib. Los 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, se había 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 asatinib 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

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



0519



Absolutamente Confiable

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 (RCyC100%). 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%) 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 6 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 no anterior a imatinib (n= 188) alcanzó una RCyM con dasatinib.

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Margela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada

Página 9 de 48



Absolutamente Confiable



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 2 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 6 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Linfoide y LLA Ph+

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes con LMC en crisis blástica linfoide o LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib. Un total de 48 pacientes con LMC blástica linfoide 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

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable

1015



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 6 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 2: Eficacia de DASATINIB en ensayos clínicos fase II de brazo único

	Crónica (n= 387)	Acelerada (n= 174)	Blástica Mieloide (n= 109)	Blástica Linfoide (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Tasa de respuesta hematológica (%)					
NEL (95% CI)	n/a	64% (57-72)	7% (3-14)	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)	33% (24-43)	6% (1-17)	7% (1-18)
Duración de MaHR (%; estimados Kaplan-Meier)					
1 año	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	10% (0-28)	32% (8-56)
2 años	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	29% (3-56)	24% (2-47)
Respuesta citogenética (%)					
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 Progression					
1 año	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 año	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)

Rev 00

Noviembre 2012


 LABORATORIO LKM S.A.
 Farm. Marcela Yanina Sánchez
 Co-Directora Técnica
 Apoderada



0510



Absolutamente Confiable

Los datos descritos en esta tabla son de ensayos en los que se ha utilizado una dosis inicial de 70 mg dos veces al día. Ver posología para la dosis inicial recomendada.

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

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 (LCM/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 ($> 0\%-35\%$). RCyM (0%-35%) combinan ambas respuesta completa y parcial.

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

El resultado de los pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea, después del tratamiento con dasatinib no ha sido evaluado completamente.

Ensayos clínicos Fase III en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada o crisis blástica mieloide y LLA Ph+ que fueron resistentes o intolerantes a imatinib

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

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada

Página 12 de 48



0519

*Absolutamente Confiable*

de la variable principal de eficacia (diferencia en tasa de RCyM de 1,9%; IC 95% [-6,8%-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 3.

Tabla 3:

Eficacia de dasatinib en el ensayo de optimización de dosis fase III en LMC en Fase Crónica

	100 mg una vez al día	50 mg dos veces al Día a	140 mg dos veces al	70 mg dos veces al Día a
Todos los pacientes	n = 167	n = 168	n = 167	n=168
Pacientes resistentes a imatinib	n = 124	n = 124 n	n=123	n=126
Tasas de respuesta hematológica (%) (95% IC)				
RHC	92% (86-95)	92% (87-96)	87% (81-92)	88% (82-93)
Respuesta citogenética c (%) (95% IC)				
RCyM				
Todos los pacientes	63% (56-71)	61% (54-69)	63% (55-70)	61% (54-69)
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)

Rev 00

Noviembre 2012


 LABORATORIO LKM S.A.
 Farm. Marcela Yanina Sánchez
 Co-Directora Técnica
 Apoderada

Página 13 de 48



Absolutamente Confiable



Respuesta Molecular Mayor d (%) (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

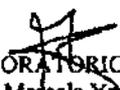
Todos los pacientes	96% (93-99)	96% (93-99)	96% (93-99)
94% (90-98)			
Pacientes resistentes Imatinib	94% (90-98)	95% (91-99)	97% (93-100)
92% (87-97)			

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)			

Rev 00

Noviembre 2012


 LABORATORIO LKM S.A.
 Farm. Marcela Yanina Sánchez
 Co-Directora Técnica
 Apoderada



Absolutamente Confiable

a No es una dosis inicial recomendada de DASATINIB para fase crónica de LMC (ver sección 4.2).

b Criterios de respuesta hematológica (todas las respuestas confirmadas después de 4 semanas): RHC (LMC crónica): WBC ≤ LSN institucional, plaquetas < 450.000/mm³, no blastos o promielocitos en sangre periférica, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no infiltración extramedular.

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

d Criterios de Respuesta Molecular Mayor: definida como BCR-ABL/control transcripciones ≤ 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.

IC= intervalo de confianza; LSN: limite superior del rango normal.

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. 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 4.

Tabla 4: Eficacia de DASATINIB en ensayos 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			
		Blástica	Blástica			Blástica	Bástica	
	Acelerada	Mieloide	Linfoide	Ph+ALL	Acelerada	Mieloide	Linfoide	LLA Ph++

Rev 00

Noviembre 2012


 LABORATORIO LKM S.A.
 Farm. Marcela Yanina Sánchez
 Co-Directora Técnica
 Apoderada



Absolutamente Confiable

0519



	(n= 158)	(n= 75)	(n= 33)	(n= 40)	(n= 159)	(n= 74)	(n= 28)	(n= 44)
RHMab	66%	28%	42%	38%	68%	28%	32%	32%
(95% IC)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)	(60-75)	(19-40)	(16-52)	(19-48)
RHCb	47%	17%	21%	33%	52%	18%	14%	25%
(95% IC)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)	(44-60)	(10-28)	(4-33)	(13-40)
NELb	19%	11%	21%	5%	16%	11%	18%	7%
(95% IC)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)	(11-23)	(5-20)	(6-37)	(1-19)
RCyMc	39%	28%	52%	70%	43%	30%	46%	52%
(95% IC)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)	(35-51)	(20-42)	(28-66)	(37-68)
RCyC	32%	17%	39%	50%	33%	23%	43%	39%
(95% IC)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)	(26-41)	(14-34)	(25-63)	(24-55)

a No es una dosis inicial recomendada de DASATINIB para LMC en fase avanzada y LLA Ph+ (ver sección 4.2).

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: WBC ≤ LSN institucional, ANC ≥ 1.000/mm³, plaquetas ≥ 100.000/mm³, sin blastos o promielocitos en sangre periférica, blastos de médula ósea ≤ 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 ≥ 500/mm³, y < 1.000/mm³, o plaquetas ≥ 20.000/mm³ y ≤ 100.000/mm³.

c 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

Rev 00

Noviembre 2012

LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yajina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



0519



Absolutamente Confiable

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 linfóide 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. En pacientes con LLA Ph+, la mediana de la duración de la RHMa fue de 5 y 12 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 y 3 meses, respectivamente, y la mediana de la supervivencia global fue de 7 y 9 meses, respectivamente.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de dasatinib no ha sido estudiada todavía en pacientes pediátricos.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con DASATINIB en uno o más grupos de la población pediátrica en leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación) y leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Se observan concentraciones máximas en plasma (C_{máx}) de dasatinib entre 0,5 y 6 horas (T_{máx}) después de la administración oral. Dasatinib muestra aumentos proporcionales a la dosis en el área bajo la curva (Area Under Curve, AUC) y características de eliminación lineal en el rango de dosis de 15 mg a 240 mg/día. La vida media terminal promedio general de dasatinib es de 3 a 5 horas.

Los efectos alimentarios observados no fueron clínicamente relevantes.

Distribución: En los pacientes, dasatinib tiene un volumen de distribución aparente de 2505 L, lo que sugiere que el fármaco se distribuye extensamente en el espacio extravascular. La unión de dasatinib y su metabolito activo a las proteínas plasmáticas humanas in vitro fue de aproximadamente el 96% y 93%, respectivamente, independientemente de la concentración en el rango de 100 a 500 ng/mL.

Metabolismo: Dasatinib se metaboliza extensamente en seres humanos, principalmente por la enzima 3A4 del citocromo P450. CYP3A4 fue la enzima primaria responsable de la formación del metabolito activo. Las enzimas uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) y monooxigenasa 3 (FMO-3) que contiene flavina también participan de la formación de los metabolitos de dasatinib. En los microsomas de hígado humano, dasatinib fue un inhibidor débil dependiente del

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada

Página 17 de 48



Absolutamente Confiable



tiempo de CYP3A4. La exposición del metabolito activo, que es equipotente a dasatinib, representa aproximadamente el 5% de la AUC de dasatinib.

Esto indica que el metabolito activo de dasatinib probablemente no desempeñe un papel importante en la farmacología observada del fármaco. Dasatinib también presentó varios metabolitos oxidativos inactivos.

Eliminación:

La eliminación se produce principalmente por la materia fecal. Después de una dosis oral única de dasatinib marcado con [14C], aproximadamente el 4% y 85% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y la materia fecal, respectivamente, dentro de los 10 días. El dasatinib sin alteraciones representó el 0,1% y el 19% de la dosis administrada en la orina y materia fecal, respectivamente, y el resto de la dosis consistió en metabolitos

Insuficiencia hepática y renal

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dosis única de dasatinib se evaluó en 8 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 max y del ABC 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 max y del ABC 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

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis de inicio recomendada para 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 mielóide o linfóide (fases avanzadas) o en LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) es de 140 mg una vez al día administrada por vía oral.

Duración del tratamiento En ensayos clínicos, el tratamiento con REMBRE se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ya no se tolerara por el paciente. No se ha investigado el

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada

Página 18 de 48



0570



Absolutamente Confiable

efecto de la interrupción del tratamiento después de conseguirse una respuesta citogenética completa (RCyC).

Para alcanzar la dosis recomendada, REMBRE está disponible como comprimidos recubiertos de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg y 140 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 en pacientes adultos con LMC y LLA Ph+, se permitió un aumento gradual de la dosis a 140 mg una vez al día (LMC en fase crónica) o 180 mg una vez al día (LMC en fases avanzadas o LLA Ph+) en pacientes que no alcanzaron una respuesta hematológica o citogenética a las dosis recomendadas de inicio.

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 1.

Tabla 1: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia

LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día)	LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día)	<ol style="list-style-type: none"> 1 Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$. 2 Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original. 3 Si las plaquetas $< 25 \times 10^9/l$ y/o un nuevo descenso del RAN $< 0,5 \times 10^9/l$ durante > 7 días, debe repetirse el paso 1. y reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir dosis de modo adicional hasta 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir el tratamiento (para pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo incluyendo imatinib).
LMC en fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+	RAN $< 0,5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1 Descartar que la citopenia esté relacionada con la leucemia (aspirado y/o biopsia medular). 2 Si la citopenia no está relacionada con la

Rev 00

Noviembre 2012


 LABORATORIO LKM S.A.
 Farm. Marcela Yanina Sánchez
 Co-Directora Técnica
 Apoderada



Absolutamente Confiable

0519



(dosis inicial de 140 mg, una vez al día)		<p>leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN $\geq 1,0 \times 10^9$ /l y plaquetas $\geq 20 \times 10^9$ /l y reanudar a la dosis inicial original.</p> <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>
---	--	--

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica, moderada, grado 2, con dasatinib, se interrumpirá el tratamiento hasta que el acontecimiento se haya resuelto o hasta que haya retornado al nivel basal. Continuar con la misma dosis si es la primera vez que ocurre y reducir la dosis si es un acontecimiento recurrente. Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica grave, grado 3 ó 4, con dasatinib, el tratamiento debe interrumpirse hasta que el acontecimiento se haya resuelto. Posteriormente, si es conveniente, el tratamiento puede reanudarse, a una dosis reducida, dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento. Para pacientes con LMC en fase crónica que hayan recibido 100 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 80 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional desde 80 mg una vez al día hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario. Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) que hayan recibido 140 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 100 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario.

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

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable

013



Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada. Sin embargo, REMBRE debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib excluyó a pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1,5 veces el límite superior del rango normal). Como el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos representa < 4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

Forma de administración

REMBRE debe ser administrado por vía oral.

Los comprimidos no deben aplastarse ni fraccionarse para minimizar el riesgo de exposición dérmica, deben tragarse enteros. Los comprimidos pueden tomarse con o sin comida y deben tomarse sistemáticamente o por la mañana o por la noche.

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos con REMBRE en pacientes con función renal reducida (el estudio en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina en suero > 3 veces el límite superior del rango normal).

CONTRAINDICACIONES: Dasatinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a dasatinib o a cualquier otro componente de Dasatinib

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión:

El tratamiento con Dasatinib está asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (NCI-CTC grado 3 ó 4). Su frecuencia es mayor en pacientes con LMC avanzada o LLA Ph+ que en la LMC en fase crónica. Los recuentos completos de sangre deben realizarse semanalmente durante los primeros dos meses y mensualmente de allí en adelante, o según esté clínicamente indicado. La mielosupresión generalmente fue reversible y habitualmente manejada suspendiendo DASATINIB temporalmente o reduciendo la dosis.

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable

05 1 9



Eventos hemorrágicos:

Además de causar trombocitopenia en sujetos humanos, dasatinib generó disfunción plaquetaria *in vitro*. Ocurrieron hemorragias graves en el sistema nervioso central (Central Nervous System, CNS) que incluye la muerte, en el 1% de los pacientes que recibieron DASATINIB ®. Se presentó hemorragia gastrointestinal grave en el 7% de los pacientes y generalmente requirieron interrumpir el tratamiento y transfusiones.

Otros casos de hemorragia grave ocurrieron en el 4% de los pacientes. La mayoría de los eventos de sangrado se relacionaron con trombocitopenia grave. Debe manejarse con cuidado si los pacientes deben tomar medicamentos inhibidores de la función plaquetaria o anticoagulantes.

Retención de líquido:

Dasatinib se asocia con la retención de líquido, que fue grave en el 8% de los pacientes, que incluye el derrame pleural y pericárdico informado en el 5% y 1% de los pacientes, respectivamente. Se informaron casos de ascitis grave y edema generalizado en el 1%. Se informó edema pulmonar grave en el 1% de los pacientes. Los pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de derrame pleural como disnea o tos seca deben ser evaluados mediante radiografía de tórax. El derrame pleural grave puede requerir toracocentesis y terapia de oxígeno. Los eventos de retención de líquido generalmente se manejaron mediante medidas de sostén que incluye diuréticos o esquemas cortos de esteroides.

Prolongación del QT:

Los datos *in vitro* sugieren que dasatinib tiene el potencial de prolongar la repolarización ventricular (intervalo QT). En los estudios clínicos de segmento único en pacientes con leucemia tratados con Dasatinib, los cambios del intervalo QTc promedio con respecto a los valores iniciales mediante el método de Fridericia (QTcF) fueron 3 a 6 mseg; los intervalos de confianza superiores al 95% para todos los cambios promedio con respecto a los valores iniciales fueron de <8 mseg. Nueve pacientes tuvieron prolongación del QTc informada como evento adverso. Tres pacientes (<1%) experimentaron una QTcF >500 mseg. Dasatinib debe administrarse con precaución a pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación del QTc. Debe corregirse la hipocalcemia o hipomagnesemia antes de administrar Dasatinib.

Reacciones adversas cardíacas

Dasatinib fue estudiado en un ensayo aleatorizado de 519 pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, que incluía pacientes con enfermedad cardíaca previa. Se notificaron reacciones adversas cardíacas, tipo insuficiencia cardíaca congestiva /insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio mortal en pacientes que estaban tomando dasatinib. Los acontecimientos

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada

Página 22 de 48



0519



Absolutamente Confiable

adversos cardíacos fueron más frecuentes en pacientes con factores de riesgo o con historial de enfermedad cardíaca.

Los pacientes con factores de riesgo (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes) o con historial de enfermedad cardíaca (p.ej. intervención coronaria percutánea previa, enfermedad arterial coronaria documentada) deben ser monitorizados cuidadosamente para los signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca como dolor torácico, dificultad para respirar y diaforesis. Si aparecen estos signos o síntomas clínicos, se aconseja al médico interrumpir la administración de dasatinib.

Después de su resolución, debe realizarse una evaluación funcional antes de continuar el tratamiento con dasatinib. Dasatinib puede reintroducirse a la dosis original si los acontecimientos adversos fueron leves/moderados (\leq grado 2) y reintroducirse a una dosis reducida si los acontecimientos fueron graves (\geq grado 3) (ver sección 4.2). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitorizados periódicamente.

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

Lactosa

Este medicamento contiene 135 mg de lactosa monohidrato en la dosis diaria de 100 mg y 189 mg de lactosa monohidrato en una dosis diaria de 140 mg. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Dasatinib no es un inductor de enzimas CYP humanas. Dasatinib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A4 y puede disminuir la depuración metabólica de los fármacos que son metabolizados principalmente por CYP3A4. A concentraciones clínicamente relevantes, dasatinib no inhibe CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, o 2E1.

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib

Inhibidores de CYP3A4: Dasatinib es un sustrato de CYP3A4. El uso concomitante de Dasatinib y los fármacos que inhiben CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina) puede aumentar la exposición a dasatinib y debería evitarse. En pacientes que reciben tratamiento con Dasatinib se debe considerar la monitorización meticulosa para detectar toxicidad y una reducción de la dosis de Dasatinib si no puede evitarse una administración sistémica de un potente inhibidor de CYP3A4.

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada

Página 23 de 48



Absolutamente Confiable

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib Inductores de CYP3A4: Los fármacos que inducen la actividad de CYP3A4 pueden reducir las concentraciones plasmáticas de dasatinib. En pacientes en los cuales se indican inductores de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital), se deben utilizar agentes alternativos con menor potencial de inducción enzimática. Si debe administrarse Dasatinib con un inductor CYP3A4, debe considerarse un aumento de la dosis de Dasatinib. La hierba de San Juan (St. John's wort, *Hypericum perforatum*) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib de manera impredecible. Los pacientes que reciben Dasatinib no deben tomar la hierba de San Juan.

Antiácidos:

La administración simultánea de Dasatinib con antiácidos debe evitarse. Si se requiere terapia con antiácidos, la dosis de antiácidos debe administrarse al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de Dasatinib.

Antagonistas H2/inhibidores de la bomba de protones:

No se recomienda el uso concomitante de antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones con dasatinib. Se debe considerar el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas H2 o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciben tratamiento con dasatinib.

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por dasatinib

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un ensayo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de dasatinib aumentó el AUC y la C_{máx} de la simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4 un 20% y 37% respectivamente. No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de dasatinib. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides ergóticos [ergotamina, dihidroergotamina]) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo dasatinib.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de dasatinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo en seres humanos. 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.

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable



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 excreción en la leche materna y no puede excluirse el riesgo para el niño lactante. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con dasatinib.

Fertilidad

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.

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.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis: No se realizaron estudios carcinogénicos con dasatinib.

Mutagénesis: Dasatinib fue clastogénico al ser probado in vitro en las células ováricas de hámster chino, con y sin activación metabólica. Dasatinib no fue mutagénico al ser probado en un ensayo celular bacterial in vitro (prueba Ames) y no fue genotóxico en un estudio de micronúcleo de rata in vivo.

Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Los datos que se detallan a continuación corresponden, según estudios publicados, a la exposición a DASATINIB en 2.440 pacientes en ensayos clínicos incluyendo 258 pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente con un mínimo de 12 meses de seguimiento (dosis inicial de 100 mg una vez al día) y 2.182 pacientes con 35 LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib 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). La mediana de la duración del tratamiento en esta población de pacientes fue de 15 meses (rango de 0,03-36 meses).

De los 2.440 pacientes tratados, el 23% tenían ≥ 65 años, mientras que el 5% eran ≥ 75 años.

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



05 1 0



Absolutamente Confiable

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, la mediana de duración del tratamiento fue 14 meses (rango 0,03-24 meses) para DASATINIB y 14 meses (rango de 0,3-26 meses) para imatinib; la mediana de la dosis diaria media fue 99 mg y 400 mg respectivamente.

La mayoría de los pacientes tratados con DASATINIB experimentaron reacciones adversas en algún momento. La mayoría de las reacciones fueron de grado leve a moderado.

En el ensayo Fase III, en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, el tratamiento se interrumpió por reacciones adversas en el 5% de los pacientes tratados con DASATINIB y en el 4% de los pacientes tratados con imatinib. Entre los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, las tasas de interrupción por reacciones adversas fueron del 15% en LMC en fase crónica, 16% en fase acelerada, 15% en crisis blástica mielóide, 8% con crisis blástica linfóide y en el 8% con LLA Ph+. En el ensayo Fase III de optimización de 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 (10% y 16%, 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 fueron capaces de tolerar el tratamiento con DASATINIB. En ensayos clínicos en LMC fase crónica, 10 de los 215 pacientes con intolerancia a imatinib presentaron la misma toxicidad no hematológica grado 3-4 con DASATINIB que tuvieron con imatinib; 8 de los 10 pacientes se manejaron con reducción de dosis y fueron capaces de continuar el tratamiento con DASATINIB.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con DASATINIB con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural) (19%), diarrea (17%), cefalea (12%), erupción cutánea (11%), dolor musculoesquelético (11%), náuseas (8%), fatiga (8%), mialgia (6%), vómitos (5%) e inflamación muscular (4%).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en pacientes en tratamiento con DASATINIB con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), diarrea, cefalea, náuseas, erupción cutánea, disnea, hemorragias, fatiga, dolor musculoesquelético, infección, vómitos, tos, dolor abdominal y fiebre. Neutropenia febril relacionada con el tratamiento se notificó en un 5% de los pacientes tratados con DASATINIB con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada

Página 26 de 48



0519



Absolutamente Confiable

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

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes	infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no específica)
Frecuentes	neumonía (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes, enterocolitis
Poco frecuentes	sepsis (incluyendo resultado mortal)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Poco frecuentes	síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	neutropenia febril, pancitopenia
Raras	aplasia pura de serie roja
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	anorexia, alteraciones del apetito, hiperuricemia
Poco frecuentes	hiperuricemia, hipoalbuminemia

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yañña Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable

0519



Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	depresión, insomnio
Poco frecuentes	ansiedad, estado confusional, labilidad emocional, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	dolor de cabeza
Frecuentes	neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia
Poco frecuentes	hemorragia del SNC*a, síncope, temblores, amnesia
Raras	accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, neuritis óptica
Trastornos oculares	
Frecuentes	alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco
Poco frecuentes	conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	tinnitus
Poco frecuentes	vertigo
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca*b, derrame pericárdico*, arritmias (incluyendo taquicardia), palpitaciones
Poco frecuentes	infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal)*, QT prolongado en electrocardiograma*, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina pectoris, cardiomegalia
Raras	cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo
No conocida	fibrilación auricular/flutter auricular
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hemorragia*c
Frecuentes	hipertensión, rubor
Poco frecuentes	hipotensión, tromboflebitis

Rev 00

Noviembre 2012


 LABORATORIO LKM S.A.
 Farm. Marcela Yánina Sánchez
 Co-Directora Técnica
 Apoderada



Absolutamente Confiable

0519



Raras	livedo reticularis
No conocida	trombosis/embolismo (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes	derrame pleural*, disnea
Frecuentes	tos, edema pulmonar*, hipertensión pulmonar*, infiltración pulmonar, neumonitis
Poco frecuentes	broncoespasmo, asma
Raras	síndrome de distrés respiratorio agudo
No conocida	enfermedad intersticial pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal
Frecuentes	hemorragia gastrointestinal*, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, alteraciones de las mucosas orales
Poco frecuentes	pancreatitis, úlceras en el tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis*, fisura anal, disfagia
Raras	gastroenteropatía con pérdida de proteínas
No conocida	hemorragia gastrointestinal mortal*

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes	hepatitis, colecistitis, colestasis
-----------------	-------------------------------------

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes	erupción cutánea ⁴
Frecuentes	alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de piel, urticaria, hiperhidrosis
Poco frecuentes	dermatosis neutrofilica febril aguda, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
 Farm. Marcela Yanina Sánchez
 Co-Directora Técnica
 Apoderada



Absolutamente Confiable

0519



	pigmentación, paniculitis, 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
Poco frecuentes	rigidez musculoesquelética, 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 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
Poco frecuentes	incremento de la creatin-fosfoquinasa en sangre
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Contusión

Rev 00

Noviembre 2012


 LABORATORIO LKM S.A.
 Farn. Marcela Yanina Sánchez
 Co-Directora Técnica
 Apoderada



Absolutamente Confiable

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, eritema generalizado, erupción genital, exantema maculoso, milio, 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, tumefacción genital, edema gestacional, edema labial, edema localizado, edema macular, edema genital, edema bucal, edema periférico, edema orbitario, edema peneano, edema periorbitario, edema con fovea, edema escrotal, tumefacción facial y edema lingual.

SOBREDOSIS:

Se informó una sobredosis con dosis única de dasatinib 200 mg en un paciente con LMC en fase acelerada sin síntomas asociados o cambios en los parámetros de laboratorio. En el caso de sobredosis, el paciente debe ser observado y recibir un tratamiento de sostén adecuado. La sobredosis aguda en animales se asoció con la cardiotoxicidad. Entre la evidencia de cardiotoxicidad se observó necrosis ventricular y hemorragia valvular/ventricular/auricular en dosis únicas 100 mg/kg-600 mg/m² en roedores. Hubo una tendencia a un aumento de presión arterial sistólica y diastólica en monos con dosis únicas de 10 mg/kg-120 mg/m².

Sobredosificación:

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

Atención especializada para niños:

Hospital de Niños Dr Ricardo Gutiérrez, Sánchez de Bustamante 1399 Capital Federal
(011)-4-962-2247 ó (011)4-962-6666

Atención especializada para adultos:

Hospital Fernández, Cerviño 3356 Capital Federal (011)4-801-5555

Hospital Posadas: (011)4-654-6648/658-7777

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada

Página 31 de 48



Absolutamente Confiable



CONSERVACIÓN: Debe mantenerse a temperaturas entre 15°C y 30°C, en su envase original hasta ser utilizado.

REMBRE 20 mg, 50 mg y 70 mg comprimidos recubiertos, en envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.

REMBRE 80 mg, 100 mg y 140 mg comprimidos recubiertos, en envases con 30 comprimidos recubiertos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

QUÉ ES REMBRE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

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

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

ANTES DE TOMAR REMBRE

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

No tome REMBRE

- si es alérgico (*hipersensible*) a dasatinib o a cualquiera de los demás componentes de REMBRE.

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

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable



Tenga especial cuidado con REMBRE

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

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

- si empieza a tener dificultades para respirar, dolor de pecho o tos mientras toma

REMBRE : esto puede ser un signo de retención de líquido en los pulmones o en el pecho (que puede ser más frecuente en pacientes con 65 años o más).

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

Niños, adolescentes y REMBRE

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

Pacientes de edad avanzada y REMBRE

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

Uso de otros medicamentos

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

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

- *ketoconazol, itraconazol* – medicamentos para los hongos

- *eritromicina, claritromicina, telitromicina* – antibióticos

- *ritonavir* – un medicamento antiviral

- *dexametasona* – un corticoide

- *fenitoína, carbamazepina, fenobarbital* – tratamientos para la epilepsia

- *rifampicina* – un tratamiento para la tuberculosis

- *samotidina, omeprazol* – medicamentos que bloquean las secreciones ácidas del estómago

- *Hierba de San Juan* - un medicamento a base de plantas que se adquiere sin receta para el tratamiento de la depresión y otras enfermedades (también conocido como *Hypericum perforatum*)

Pueden tomarse medicamentos que neutralizan los ácidos del estómago (antiácidos como hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio) hasta 2 horas antes o 2 horas después de tomar REMBRE .

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

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

Embarazo y lactancia

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



05



Absolutamente Confiable.

Si está embarazada o piensa que puede estarlo, informe inmediatamente a su médico. REMBRE no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Su médico le informará del riesgo potencial de tomar REMBRE durante el embarazo. Se recomienda tanto a los varones como a las mujeres que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con REMBRE.

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

Conducción y uso de máquinas

Tenga especial cuidado al conducir o usar máquinas si experimenta efectos adversos como mareos o visión borrosa. Se desconoce si REMBRE puede afectar a su capacidad de conducir o usar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de REMBRE

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

CÓMO TOMAR REMBRE Siga exactamente las instrucciones de administración de REMBRE indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. REMBRE se receta para adultos.

La dosis inicial recomendada para pacientes con LMC en fase crónica es de 100 mg una vez al día.

La dosis inicial recomendada para pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica o LLA Ph+ es de 140 mg una vez al día.

Los comprimidos deben tomarse a la misma hora cada día.

Dependiendo de cómo responda al tratamiento, su médico podrá recetarle una dosis mayor o menor, o incluso interrumpir brevemente el tratamiento. Para tomar dosis mayores o menores puede ser necesario recurrir a la combinación de comprimidos de distintas dosis.

Los comprimidos pueden presentarse en envases con el diseño de un calendario. Estos son blísteres en los que están indicados los días de la semana. Las flechas indican el siguiente comprimido que debe tomar de acuerdo con su esquema de tratamiento.

Como tomar REMBRE

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

Instrucciones especiales de manipulación de REMBRE

En el caso poco probable de que los comprimidos se rompan, se recomienda, salvo al paciente, usar guantes al manipular REMBRE.

Durante cuánto tiempo tomar REMBRE

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

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yarina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada

Página 34 de 48



Absolutamente Confiable

05



Si toma más REMBRE del que debiera

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

Puede necesitar atención médica.

Si olvidó tomar REMBRE

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

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

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

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

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

Todos estos pueden ser síntomas de efectos adversos graves.

Las frecuencias se definen como sigue:

Muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 pacientes

Frecuentes : afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes

Poco frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes

Raros : afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes

Muy raros: afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes

No conocidos: la frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles.

Efectos adversos muy frecuentes

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

Efectos adversos frecuentes

- Infecciones: neumonía, infección viral por herpes, infección de las vías respiratorias superiores

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable

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

Otros efectos adversos observados con una frecuencia no conocida incluyen: inflamación de los pulmones, coágulos de sangre en los vasos sanguíneos y ritmo cardíaco irregular.
Su médico examinará si tiene algunos de estos efectos durante su tratamiento.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN)
Elaborado en: LAPRIDA N° 43
Provincia: Buenos Aires
Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Fecha de última revisión”...../...../.....”

Rev 00

Noviembre 2012

LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable

0519



Proyecto de estuche
REMBRE
Dasatinib 140 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
USO ORAL

Industria Argentina
FORMULA CUALICUANTITATIVA
Cada comprimido de 140 mg contiene:

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

DASATINIB	140.00 mg
Lactosa monohidrato	189.00 mg
Celulosa microcristalina	189.00 mg
Croscarmelosa sodica	22.40 mg
Hidroxipropilcelulosa	16.80 mg
Estearato de Magnesio	2.80 mg
Opadry Blanco	16.83 mg

Presentación: 1 frasco con 30 comprimidos recubiertos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Debe mantenerse a temperaturas entre 15°C y 30°C, en su envase original hasta ser utilizado.

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

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN)
Elaborado en: LAPRIDA N° 43
Provincia: Buenos Aires
Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable

0519



Proyecto de estuche
REMBRE
Dasatinib 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
USO ORAL

Industria Argentina
FORMULA CUALICUANTITATIVA
Cada comprimido de 100 mg contiene:

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

DASATINIB	100.00 mg
Lactosa monohidrato	135.00 mg
Celulosa microcristalina	135.00 mg
Croscarmelosa sodica	16.00 mg
Hidroxipropilcelulosa	12.00 mg
Estearato de Magnesio	2.00 mg
Opadry Blanco	12.31 mg

Presentación: 1 frasco con 30 comprimidos recubiertos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Debe mantenerse a temperaturas entre 15°C y 30°C, en su envase original hasta ser utilizado.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

Lote Nro.:

Vencimiento:

<p>LABORATORIO LKM S.A. Artilleros 2438 (C1428AUN) Elaborado en: LAPRIDA N° 43 Provincia: Buenos Aires Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico</p>
--

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable



Proyecto de estuche
REMBRE
Dasatinib 80 mg
COMPRESIDOS RECUBIERTOS
USO ORAL

Industria Argentina
FORMULA CUALICUANTITATIVA
Cada comprimido de 80 mg contiene

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

DASATINIB (como monohidrato)	80.00 mg
Lactosa monohidrato	108.00 mg
Celulosa microcristalina	108.00 mg
Croscarmelosa sodica	12.80 mg
Hidroxipropilcelulosa	9.60 mg
Estearato de Magnesio	1.60 mg
Opadry Blanco	9.05 mg

Presentación: 1 frasco con 30 comprimidos recubiertos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Debe mantenerse a temperaturas entre 15°C y 30°C , en su envase original hasta ser utilizado.

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

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

<p>LABORATORIO LKM S.A. Artilleros 2438 (C1428AUN) Elaborado en: LAPRIDA N° 43 Provincia: Buenos Aires Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico</p>

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable

0579



Proyecto de estuche
REMBRE
Dasatinib 70 mg
COMPRESIDOS RECUBIERTOS
USO ORAL

Industria Argentina
FORMULA CUALICUANTITATIVA
Cada comprimido de 70 mg contiene:

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

DASATINIB	70.00 mg
Lactosa monohidrato	94.50mg
Celulosa microcristalina	94.50 mg
Croscarmelosa sodica	11.20mg
Hidroxipropilcelulosa	8.40mg
Estearato de Magnesio	1.40mg
Opadry Blanco	8.42 mg

Presentación: 1 frasco con 30 comprimidos recubiertos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Debe mantenerse a temperaturas entre 15°C y 30°C , en su envase original hasta ser utilizado.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

LABORATORIO LKM S.A.
 Artilleros 2438 (C1428AUN)
 Elaborado en: LAPRIDA N° 43
 Provincia: Buenos Aires
 Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Nota : igual texto para la presentación de 60 comprimidos recubiertos.

Rev 00

Noviembre 2012


 LABORATORIO LKM S.A.
 Farm. Marcela-Yanina Sánchez
 Co-Directora Técnica
 Apoderada



Absolutamente Confiable

0519



Proyecto de estuche
REMBRE
Dasatinib 50 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
USO ORAL

Industria Argentina
FORMULA CUALICUANTITATIVA
Cada comprimido de 50 mg contiene:

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

DASATINIB	50.00 mg
Lactosa monohidrato	67.50 mg
Celulosa microcristalina	67.50 mg
Croscarmelosa sodica	8.00 mg
Hidroxipropilcelulosa	6.00 mg
Estearato de Magnesio	1.00 mg
Opadry Blanco	6.15 mg

Presentación : 1 frasco con 30 comprimidos recubiertos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Debe mantenerse a temperaturas entre 15°C y 30°C , en su envase original hasta ser utilizado.

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

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

<p>LABORATORIO LKM S.A. Artilleros 2438 (C1428AUN) Elaborado en: LAPRIDA N° 43 Provincia: Buenos Aires Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico</p>

Nota: igual texto para la presentación de 60 comprimidos recubiertos.

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable

0579



Proyecto de estuche
REMBRE
Dasatinib 20 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
USO ORAL

Industria Argentina
FORMULA CUALICUANTITATIVA
Cada comprimido de 20 mg contiene:

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

DASATINIB	20.00 mg
Lactosa monohidrato	27.00 mg
Celulosa microcristalina	27.00 mg
Croscarmelosa sodica	3.2 mg
Hidroxipropilcelulosa	2.4 mg
Estearato de Magnesio	0.4 mg
Opadry Blanco	3.26 mg

Presentación : 1 frasco con 30 comprimidos recubiertos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Debe mantenerse a temperaturas entre 15°C y 30°C , en su envase original hasta ser utilizado.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote Nro.:

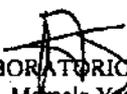
Vencimiento:

<p>LABORATORIO LKM S.A. Artilleros 2438 (C1428AUN) Elaborado en: LAPRIDA N° 43 Provincia: Buenos Aires Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico</p>

Nota: igual texto para la presentación de 60 comprimidos recubiertos.

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela-Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable

0519



Proyecto de rotulo
REMBRE
Dasatinib 140 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
USO ORAL

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido de 140 mg contiene:

DASATINIB	140.00 mg
Lactosa monohidrato	189.00 mg
Celulosa microcristalina	189.00 mg
Croscarmelosa sodica	22.40 mg
Hidroxipropilcelulosa	16.80 mg
Estearato de Magnesio	2.80 mg
Opadry Blanco	16.83 mg

Contenido: 30 comprimidos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Debe mantenerse a temperaturas entre 15°C y 30°C, en su envase original hasta ser utilizado.

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

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

<p>LABORATORIO LKM S.A. Artilleros 2438 (C1428AUN) Elaborado en: LAPRIDA N° 43 Provincia: Buenos Aires Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico</p>

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yarina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable



Proyecto de rotulo
REMBRE
Dasatinib 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
USO ORAL

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido de 100 mg contiene:

DASATINIB (como monohidrato)	100.00 mg
Lactosa monohidrato	135.00 mg
Celulosa microcristalina	135.00 mg
Croscarmelosa sodica	16.00 mg
Hidroxipropilcelulosa	12.00 mg
Estearato de Magnesio	2.00 mg
Opadry Blanco	12.31 mg

Contenido: 30 comprimidos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Debe mantenerse a temperaturas entre 15°C y 30°C, en su envase original hasta ser utilizado.

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

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

LABORATORIO LKM S.A. Artilleros 2438 (C1428AUN) Elaborado en: LAPRIDA N° 43 Provincia: Buenos Aires Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico
--

Rev 00

Noviembre 2012

LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable



Proyecto de rotulo
REMBRE
Dasatinib 80 mg
COMPRESIDOS RECUBIERTOS
USO ORAL

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALICUANTITATIVA
Cada comprimido de 80 mg contiene:

DASATINIB	80.00 mg
Lactosa monohidrato	108.00 mg
Celulosa microcristalina	108.00 mg
Croscarmelosa sodica	12.80 mg
Hidroxipropilcelulosa	9.60 mg
Estearato de Magnesio	1.60 mg
Opadry Blanco	9.05 mg

Contenido: 30 comprimidos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Debe mantenerse a temperaturas entre 15°C y 30°C, en su envase original hasta ser utilizado.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

Lote Nro.:

Vencimiento:

<p>LABORATORIO LKM S.A. Artilleros 2438 (C1428AUN) Elaborado en: LAPRIDA N° 43 Provincia: Buenos Aires Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico</p>

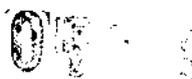
Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Palina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable



Proyecto de rotulo
REMBRE
Dasatinib 70 mg
COMPRESIDOS RECUBIERTOS
USO ORAL

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido de 70 mg contiene:

DASATINIB	70.00 mg
Lactosa monohidrato	94.50mg
Celulosa microcristalina	94.50 mg
Croscarmelosa sodica	11.20mg
Hidroxipropilcelulosa	8.40mg
Estearato de Magnesio	1.40mg
Opadry Blanco	8.42 mg

Contenido: 30 comprimidos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Debe mantenerse a temperaturas entre 15°C y 30°C, en su envase original hasta ser utilizado.

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

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

<p>LABORATORIO LKM S.A. Artilleros 2438 (CI428AUN) Elaborado en: LAPRIDA N° 43 Provincia: Buenos Aires Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico</p>

Nota: igual texto para la presentación de 60 comprimidos recubiertos.

Rev 00

Noviembre 2012


 LABORATORIO LKM S.A.
 Farm. Marcela Yanina Sánchez
 Co-Directora Técnica
 Apoderada



Absolutamente Confiable

0519



Proyecto de rotulo
REMBRE
Dasatinib 50 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
USO ORAL

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido de 50 mg contiene:

DASATINIB	50.00 mg
Lactosa monohidrato	67.50 mg
Celulosa microcristalina	67.50 mg
Croscarmelosa sodica	8.00 mg
Hidroxipropilcelulosa	6.00 mg
Estearato de Magnesio	1.00 mg
Opadry Blanco	6.15 mg

Contenido: 30 comprimidos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Debe mantenerse a temperaturas entre 15°C y 30°C , en su envase original hasta ser utilizado.

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

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

<p>LABORATORIO LKM S.A. Artilleros 2438 (C1428AUN) Elaborado en: LAPRIDA N° 43 Provincia: Buenos Aires Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico</p>

Nota: igual texto para la presentación de 60 comprimidos recubiertos.

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable

0519



Proyecto de rotulo
REMBRE
Dasatinib 20 mg
COMPRESIDOS RECUBIERTOS
USO ORAL

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido de 20 mg contiene:

DASATINIB	20.00 mg
Lactosa monohidrato	27.00 mg
Celulosa microcristalina	27.00 mg
Croscarmelosa sodica	3.2 mg
Hidroxipropilcelulosa	2.4 mg
Estearato de Magnesio	0.4 mg
Opadry Blanco	3.26 mg

Contenido: 30 comprimidos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Debe mantenerse a temperaturas entre 15°C y 30°C, en su envase original hasta ser utilizado.

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

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

<p>LABORATORIO LKM S.A. Artilleros 2438 (C1428AUN) Elaborado en: LAPRIDA N° 43 Provincia: Buenos Aires Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico</p>

Nota: igual texto para la presentación de 60 comprimidos recubiertos.

Rev 00

Noviembre 2012


LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanja Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-002226-12-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0519, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO LKM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos Identificatorios característicos:

Nombre comercial: REMBRE.

Nombre/s genérico/s: DASATINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA Nº 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES. AV. CORDOBA Nº 4694, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: REMBRE.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE



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

ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE CRÓNICA, ACELERADA, MIELOBLASTICA, O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO IMATINIB. LA EFECTIVIDAD DE DASATANIB SE BASA EN TASAS DE RESPUESTA HEMATOLOGICA Y CITOGENÉTICA. NO HAY ENSAYOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO, TAL COMO LA MEJORA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O UN AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA. DASATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO, LLA PH+ CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A 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: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 3.2 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 27 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 2.4 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 27 mg, OPADRY BLANCO 3.26 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD A PRUEBA DE NIÑOS CON DESECANTE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

✓



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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: REMBRE.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE CRÓNICA, ACELERADA, MIELOBLASTICA, O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO IMATINIB. LA EFECTIVIDAD DE DASATANIB SE BASA EN TASAS DE RESPUESTA HEMATOLOGICA Y CITOGÉNÉTICA. NO HAY ENSAYOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO, TAL COMO LA MEJORA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O UN AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA. DASATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO, LLA PH+ CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A 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: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8 mg,



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

CELULOSA MICROCRISTALINA 67.5 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 6 mg,
LACTOSA MONOHIDRATO 67.5 mg, OPADRY BLANCO 6.15 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD A
PRUEBA DE NIÑOS CON DESECANTE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: REMBRE.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE
ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE CRÓNICA, ACELERADA,
MIELOBLASTICA, O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A
TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO IMATINIB. LA EFECTIVIDAD DE DASATANIB
SE BASA EN TASAS DE RESPUESTA HEMATOLOGICA Y CITOGÉNÉTICA. NO HAY
ENSAYOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO, TAL



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

COMO LA MEJORA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O UN AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA. DASATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO, LLA PH+ CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 70 mg DE DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 70 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 11.2 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 94.5 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 8.4 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 94.5 mg, OPADRY BLANCO 8.42 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

5.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD A PRUEBA DE NIÑOS CON DESECANTE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

7



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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: REMBRE.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE CRÓNICA, ACELERADA, MIELOBLASTICA, O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO IMATINIB. LA EFECTIVIDAD DE DASATANIB SE BASA EN TASAS DE RESPUESTA HEMATOLOGICA Y CITOGÉNÉTICA. NO HAY ENSAYOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO, TAL COMO LA MEJORA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O UN AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA. DASATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO, LLA PH+ CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 80 mg DE DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 80 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.6 mg, CROSCARMELOSA SODICA 12.8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 108 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 9.6 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 108 mg, OPADRY BLANCO 9.05 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD A



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

PRUEBA DE NIÑOS CON DESECANTE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: REMBRE.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE CRÓNICA, ACELERADA, MIELOBLASTICA, O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO IMATINIB. LA EFECTIVIDAD DE DASATANIB SE BASA EN TASAS DE RESPUESTA HEMATOLOGICA Y CITOGÉNICA. NO HAY ENSAYOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO, TAL COMO LA MEJORA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O UN AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA. DASATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO, LLA PH+ CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO.



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

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: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, CROSCARMELOSA SODICA 16 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 135 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 12 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 135 mg, OPADRY BLANCO 12.31 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD A PRUEBA DE NIÑOS CON DESECANTE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: REMBRE.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE CRÓNICA, ACELERADA,



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

MIELOBLASTICA, O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO IMATINIB. LA EFECTIVIDAD DE DASATANIB SE BASA EN TASAS DE RESPUESTA HEMATOLOGICA Y CITOGENÉTICA. NO HAY ENSAYOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO, TAL COMO LA MEJORA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD O UN AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA. DASATINIB TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO, LLA PH+ CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 140 mg DE DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 140 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.8 mg, CROSCARMELOSA SODICA 22.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 189 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 16.8 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 189 mg, OPADRY BLANCO 16.83 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD A PRUEBA DE NIÑOS CON DESECANTE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses.



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

Forma de conservación: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO LKM S.A. el Certificado N° **57007**, en
la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **25 ENE 2013** de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

0519

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