



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-400-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 18 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000361-16-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000361-16-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

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

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

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 23/06/2017 13:15:41, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 23/06/2017 13:15:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 23/06/2017 13:15:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 23/06/2017 13:15:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 23/06/2017 13:15:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 23/06/2017 13:15:4.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma SAVANT PHARM SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 13/12/2017 16:22:12 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de

confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000361-16-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.01.18 09:54:42 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.18 09:54:51 -0300



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DRIMOF DASATINIB 20 y 50mg Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Leer todo este prospecto cuidadosamente antes de recibir el medicamento, porque contiene información importante para Usted.

- Conserve este prospecto. Es probable que necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.
- Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico. Esto incluye efectos secundarios que no figuran en este prospecto.
- Esta medicación ha sido prescrita para Ud., no la recomiende a otros ya que puede dañarlos, incluso si los síntomas son similares a los suyos.

Cual es la información más importante que debo conocer sobre Drimof?

Drimof sólo le será recetado por un médico con experiencia en el tratamiento de la leucemia.

Que contiene este prospecto:

1. Que es Drimof y para que se usa.
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Drimof.
3. Como se toma Drimof.
4. Posibles efectos secundarios.
5. Como almacenar Drimof.
6. Contenido del estuche y otra información.

1. Que es Drimof y para que se usa

Drimof contiene el principio activo dasatinib. Éste medicamento se utiliza para tratar la Leucemia mieloide crónica (LMC) en adultos. La leucemia es un tipo de cáncer de los glóbulos blancos. En pacientes con LMC, un tipo de glóbulos blancos denominados granulocitos comienzan a multiplicarse de forma descontrolada. Drimof inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

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

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

Última revisión: Savant_Drimof_infopaciente_V001_Junio2017 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)



2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Drimof

No tome Drimof

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

Si piensa que es alérgico, dígame a su médico por adelantado.

Cuidados y precauciones

Hable con su médico antes de usar Drimof

- Si está **tomando medicamentos para hacer la sangre más fluida** (o prevenir los trombos.)
- Si tiene o ha tenido algún problema de hígado o corazón
- Si empieza a **tener dificultades para respirar, dolor de pecho, o tos** mientras toma Drimof: esto puede ser un signo de retención de líquidos en los pulmones o en el pecho (Esto puede ser común en pacientes de 65 años y mayores), o debido a cambios en los vasos sanguíneos que irrigan los pulmones.

Su médico vigilará periódicamente su estado para comprobar si Drimof tiene el efecto deseado. También se le harán análisis de sangre periódicamente mientras esté recibiendo este medicamento.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Drimof

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente o quizás tome otro medicamento.

Drimof es metabolizado principalmente por el hígado. Ciertos medicamentos pueden interferir con el efecto de Drimof cuando son tomados juntos.

Estos medicamentos no deben ser usados con Drimof:

- ketoconazol, itraconazol – medicamentos **para los hongos**
- eritromicina, claritromicina, telitromicina – **antibióticos**
- ritonavir – medicamento **antiviral**
- dexametasona – **corticoide**
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital – tratamientos para la **epilepsia**
- rifampicina – tratamiento para la **tuberculosis**
- famotidina, omeprazol – medicamentos que bloquean las **secreciones ácidas del estómago**
- Hierba de San Juan – preparación de hierbas obtenida sin prescripción, para el tratamiento de la **depresión** y otras condiciones (también se conoce como Hypericum perforatum)



No tome medicamentos que neutralizan los ácidos del estómago (antiácidos como hidróxido de aluminio o hidróxido de magnesio) **2 horas antes o 2 horas después** de tomar Drimof.

Informe a su médico si está tomando anticoagulantes (medicamentos que hacen la sangre más fluida o que previenen trombos).

Toma de DRIMOF con alimentos y bebidas

No tome DRIMOF con pomelo o zumo de pomelo

Embarazo y lactancia

Si usted está embarazada o piensa que lo puede estar, **dígale a su médico inmediatamente**. Drimof **no debe ser usado durante el embarazo aunque sea claramente necesario**. Su médico le explicará el riesgo potencial que tiene tomar Drimof durante el embarazo.

Ambos, hombres y mujeres, que estén tomando Drimof deben tomar medidas de anticoncepción efectiva durante el tratamiento.

Si Ud. queda embarazada mientras toma Drimof, deje de tomarlo inmediatamente y llame a su médico.

Tanto los profesionales de la salud como los pacientes deben informar todos los casos de embarazos.

Si está usted amamantando, informe a su médico. Usted debe dejar de amamantar mientras esté tomando Drimof.

Uso y conducción de máquinas

Tenga especiales cuidados cuando este conduciendo o usando máquinas si experimenta efectos adversos como mareos y visión borrosa. Se desconoce si Drimof puede afectar a su capacidad de conducir o usar máquinas.

Drimof contiene lactosa

Hable con su médico antes de tomar este medicamento, si usted ha sido diagnosticado con intolerancia a algunos azúcares.

3. Como se toma Drimof

Siempre tome este medicamento exactamente como su médico le dijo. Si usted no esta seguro, verifique con su médico. Drimof está prescripto para adultos.

La dosis inicial recomendada para pacientes con LMC es de 100 mg una vez por día.

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

Tome sus comprimidos a la misma hora todos los días.

Última revisión: Savant_Drimof_infopaciente_V001_Junio2017 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)



Su médico le sugerirá una dosis mayor o menor o inclusive puede suspender el tratamiento brevemente, dependiendo de cómo Ud. este respondiendo al tratamiento. Para tomar dosis mayores o menores, puede ser necesario recurrir a la combinación de comprimidos de distintas dosis.

Cómo tomar Drimof

Los comprimidos deben tragarse enteros. **No los rompa.** Puede tomarse con o sin alimentos.

Instrucción especial de manipulación de Drimof

En el caso poco probable de que los comprimidos se rompan, se recomienda a quien lo manipule, excepto al paciente, usar guantes al manipular Drimof.

Durante cuánto tiempo tomar Drimof

Tome Drimof diariamente hasta que su doctor le diga que debe parar. Asegúrese de tomar Drimof durante el tiempo que le fue prescripto.

Si toma más Drimof de lo debido

Si accidentalmente tomo dos comprimidos, infórmele a su médico **inmediatamente.** Puede necesitar atención médica.

Si se olvidó de tomar Drimof

No tome una doble dosis para compensar la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis en el horario que le corresponde.

Si tiene alguna duda sobre el uso de este medicamento. Consulte con su médico.

4. Posibles efectos adversos

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

Los siguientes pueden ser signos de efectos adversos serios.

- Si tiene **dolor de pecho, dificultad al respirar, tos y desmayos**
- Si tiene una **hemorragia inesperada o formación de moretones** sin haberse golpeado
- Si observa **sangre en vómitos, heces o en orina**, o tiene heces negras
- Si tiene **síntomas de infección**, como fiebre o escalofríos intensos
- Si tiene fiebre, dolor en la boca o en la garganta, escozor o descamación de la piel y/o de las mucosas

Contacte a su médico inmediatamente si nota alguno de estos síntomas

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 en 10 personas)

- **Infecciones** (causadas por bacterias, virus y hongos)
- **Corazón y pulmones:** dificultad para respirar

Última revisión: Savant_Drimof_infopaciente_V001_Junio2017 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxx (ddmmmaaa)

- **Problemas digestivos:** diarrea, sensación de malestar (nauseas, vómitos)
- **Piel, cabello, ojos, generales:** erupción cutánea, fiebre, hinchazón en la cara, en las manos y en los pies, dolor de cabeza, cansancio o debilidad, hemorragias.
- **Dolor:** dolor muscular, dolor abdominal
- **Análisis de laboratorio** puede evidenciar: recuento bajo de plaquetas, recuento bajo de glóbulos rojos (neutropenia), anemia, líquido alrededor de los pulmones

Efectos Adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 en 10)

- **Infecciones:** neumonía, infección viral por herpes, infecciones de las vías respiratorias superiores, infección seria en sangre o en tejidos (incluyendo casos no comunes con desenlaces fatales)
- **Corazón y pulmones:** palpitaciones, latido cardíaco irregular, insuficiencia cardíaca congestiva, músculo cardíaco débil, presión sanguínea elevada, presión sanguínea elevada en los pulmones, tos
- **Problemas digestivos:** alteraciones en el apetito, alteraciones del gusto, abdomen hinchado o distendido, inflamación del colon, constipación, ulceraciones en la boca, reflujo esofágico, aumento de peso, pérdida de peso, gastritis
- **Piel, cabello, ojos, generales:** hormigueos en la piel, picor, piel seca, acné, inflamación de la piel, ruido persistente en los oídos, pérdida de cabello, sudoración excesiva, trastornos visuales (incluyendo visión borrosa y visión distorsionada), ojo seco, hematoma, depresión, insomnio, sofocos, mareos, contusiones (moretones), anorexia, somnolencia, edema generalizado
- **Dolor:** dolor en las articulaciones, debilidad muscular, dolor de pecho, dolor de manos y pies, escalofríos rigidez en los músculos y articulaciones, espasmos musculares.
- **Análisis de laboratorio** puede evidenciar: líquido alrededor del corazón, líquido en los pulmones, arritmia, neutropenia febril, deficiencia en todas las células sanguíneas, sangrado gastrointestinal, niveles altos de ácido úrico en sangre

Efectos adversos no frecuentes (pueden afectar hasta 1 en 100 personas)

- **Corazón y pulmones:** ataque al corazón (incluyendo desenlace fatal), inflamación del saco fibroso que recubre al corazón, ritmo irregular del corazón, dolor de pecho debido a la falta de suministro de sangre al corazón (angina), presión arterial baja, estrechamiento de las vías respiratorias que pueden causar dificultad para respirar, asma.
- **Problemas digestivos:** inflamación del páncreas, úlcera péptica, inflamación del tubo digestivo, desgarramiento en la piel del canal anal, dificultad al tragar, inflamación de la vesícula biliar, obstrucción de los conductos biliares, reflujo gastro-esofágico (el ácido y otros contenidos del estómago vuelven a la garganta)

- **Piel, pelo, ojos, en general:** reacciones alérgicas incluyendo sensibilidad, bultos rojos en la piel (eritema nodoso), ansiedad, confusión, cambios de humor, deseo sexual bajo, desmayos, temblores, inflamación del ojo que causa enrojecimiento o dolor, enfermedad de la piel caracterizada por sensibilidad, enrojecimiento, manchas bien definidas con la aparición repentina de fiebre y recuento de glóbulos blancos elevado (dermatosis neutrofilica), pérdida de audición, sensibilidad a la luz, alteración visual, aumento de desgarros oculares, inflamación del tejido graso bajo la piel, úlceras en la piel, ampollas en la piel, alteraciones de las uñas, alteraciones en el cabello, trastorno de manos y pies, falla renal, frecuencia urinaria, agrandamiento de las mamas en los hombres, menstruación irregular, debilidad general y malestar, función tiroidea baja, pérdida de equilibrio mientras se camina, osteonecrosis (una enfermedad donde se reduce el aporte sanguíneo a los huesos que puede causar pérdida y muerte ósea), artritis, hinchazón de la piel en cualquier lugar del cuerpo.
- **Dolor:** inflamación de las venas que puede causar enrojecimiento, sensibilidad e hinchazón, inflamación del tendón
- **Cerebral:** pérdida de la memoria
- **Análisis de laboratorio puede evidenciar:** resultados anormales en las pruebas de sangre y posiblemente insuficiencia renal causada por productos de desecho del tumor en vías de curación (síndrome de lisis tumoral), niveles bajos de albúmina en la sangre, niveles bajos de linfocitos (tipo de glóbulo blanco) en la sangre, niveles elevados de colesterol en sangre, hinchazón de los nódulos linfáticos, hemorragia cerebral, irregularidad de la actividad eléctrica del corazón, agrandamiento del corazón, la inflamación del hígado, proteínas en la orina, aumento en la creatina fosfoquinasa (una enzima que se encuentra predominantemente en el corazón, el cerebro y los músculos esqueléticos), aumento de la troponina (enzima que se encuentra principalmente en el corazón y en el músculo esquelético), gammagutamil transferasa aumentada (enzima que se encuentra principalmente en el hígado).

Efectos adversos raros (pueden afectar 1 de cada 1.000 personas)

- **Corazón y pulmones:** dilatación del ventrículo derecho en el corazón, inflamación del músculo cardíaco, condiciones resultantes de la obstrucción del suministro de sangre al músculo del corazón (síndrome coronario agudo), ataque al corazón (interrupción del aporte de sangre al corazón), enfermedad arterial coronaria (del corazón), inflamación del tejido que cubre el corazón y los pulmones, coágulos sanguíneos, coágulos de sangre en los pulmones.
- **Problemas digestivos:** pérdida de nutrientes vitales, tales como proteínas de su tracto digestivo, obstrucción intestinal, fistula anal (apertura anormal del ano a la piel que rodea el ano), insuficiencia de la función renal, diabetes.
- **Piel, cabello, ojos, generales:** convulsiones, inflamación del nervio óptico que puede causar una completa o pérdida parcial de visión,



manchas azuladas a violáceas en la piel, función tiroidea anormalmente elevada, inflamación de la glándula tiroidea, ataxia (asociada a la pérdida de coordinación muscular), dificultad al caminar, aborto espontáneo, inflamación de la piel de los vasos sanguíneos, fibrosis cutánea

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

Otros efectos secundarios que se han reportado (frecuencia no conocida) incluyen:

- inflamación de los pulmones.
- Sangrado en el estómago o en el intestino que puede causar la muerte.
- Recurrencia (reactivación) de la infección por el virus de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado (una infección de hígado).
- Reacción con fiebre, ampollas en la piel, y ulceración de las mucosas.

Su médico comprobará si hay algunos de estos efectos durante su tratamiento.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

5. Como almacenar Drimof

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

Conservar a temperatura entre 15-30 °C, en su envase original.

No utilice Drimof después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la caja. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

6. Contenido del estuche y otra información

Que contiene Drimof

- El principio activo es Dasanitib. Cada comprimido recubierto contiene 20 mg o 50 mg

- Los demás componentes son Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y la cubierta contiene: alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco.

Como es Drimof y el contenido del estuche

El estuche contiene 1 frasco con 30 ó 60 comprimidos recubiertos.

Los comprimidos de todas las presentaciones (20 mg o 50 mg) son blancos.

“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas.”

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

“Ante cualquier duda consulte a su médico”

Última revisión: Savant_Drimof_infopaciente_V001_Junio2017 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmaaaa)



MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado:
Savant Pharm S.A.
Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba, Argentina
Certificado N°
Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO Farmacéutico

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A. Laprida 43, Avellaneda - Pcia de Buenos Aires.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”

xxxxxxx
Emisión
Revisión



JUST TISCORNIA Belen Maria
CUIL 27279027887



DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20246140325



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE PROSPECTO

DRIMOF DASATINIB 20 mg y 50 mg Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Drimof 20 mg:

Dasatinib 20,0 mg, Lactosa monohidrato 27,0 mg, Celulosa microcristalina 27,0 mg, Croscarmelosa sódica 3,2 mg, Hidroxipropilcelulosa 2,4 mg, Estearato de magnesio 0,4 mg, alcohol polivinílico 1,3 mg, Dióxido de titanio 0,8 mg, Polietilenglicol 0,6 mg, Talco 0,5 mg.

Drimof 50 mg:

Dasatinib 50,0 mg, Lactosa monohidrato 67,5 mg, Celulosa microcristalina 67,5 mg, Croscarmelosa sódica 8,0 mg, Hidroxipropilcelulosa 6,0 mg, Estearato de magnesio 1,0 mg, alcohol polivinílico 3,2 mg, Dióxido de titanio 2,0 mg, Polietilenglicol 1,6 mg, Talco 1,2 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antineoplásico. Inhibidor directo de la quinasa. Código ATC: L01XE06.

INDICACIONES

DRIMOF está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosomas Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica recién diagnosticada.
- Leucemia mieloide crónica LCM Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib.
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosomas Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción: Dasatinib inhibe las siguientes quinasas: BCR-ABL familia SRC junto con otras quinasas oncogénicas específicas incluyendo c-KIT, los receptores quinasa de las efrinas (EPH), y el receptor del PDGFR- 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 BCR-ABL, sino también a la activa.

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmaaaa)



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

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

Farmacocinética

Absorción: Dasatinib se absorbe rápidamente luego de la administración oral, con concentraciones máximas en plasma (cmax) entre 0,5 y 3 horas. Dasatinib muestra aumentos en el Area Bajo la Curva (ABC) proporcionales a la dosis y características de eliminación lineal en el rango de dosis de 25 mg a 120 mg/dos veces al día. La vida media de eliminación promedio general es de 5 a 6 horas.

Los datos de un estudio publicado, realizado en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 100 mg de dasatinib 30 minutos después del consumo de un alimento con alto contenido de grasa, mostraron un aumento del 14% en el ABC promedio de dasatinib. En cambio, pacientes que recibieron una dieta baja en grasa 30 minutos antes de dasatinib, mostraron un aumento del ABC del 21%. Los efectos debidos a los alimentos no representaban cambios clínicamente relevantes en la exposición al fármaco.

Distribución: Dasatinib tienen un volumen de distribución aparente muy grande (2,505 litros), lo que sugiere que el fármaco se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. La unión de dasatinib a las proteínas plasmáticas humanas in vitro fue de aproximadamente el 96%.

Metabolismo: Dasatinib es extensamente metabolizado en humanos por múltiples enzimas, implicando la generación de metabolitos. En sujetos sanos a los cuales se les administró 100 mg de Dasatinib marcado con [¹⁴C], se observó que el dasatinib sin modificar representaba el 29% de la radioactividad circulante en plasma. La concentración plasmática y actividad in vitro medida, indican que los metabolitos de dasatinib probablemente no desempeñen un papel importante en la farmacología observada del fármaco. La principal enzima responsable del metabolismo de dasatinib es CYP3A4.

Eliminación: La eliminación se produce principalmente por las heces, mayormente como metabolitos. Después de una dosis oral única de dasatinib marcado con [¹⁴C], aproximadamente el 89% de la dosis fue eliminada dentro de los 10 días, con un 4% y 85% de la radioactividad administrada recuperada

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)



en la orina y en la heces, respectivamente. El Dasatinib sin metabolizar recuperado representó el 0,1% y el 19% de la dosis administrada en la orina y materia fecal, respectivamente, mientras que el resto de la dosis se eliminó como metabolitos.

Disfunción 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 (véase “Posología y forma de administración” y “Advertencias y precauciones”).

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada para la leucemia mieloide crónica (LMC) es de 100 mg administrado oralmente una vez al día.

La dosis inicial recomendada para leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada, leucemia mieloide crónica (LMC) en fase mieloblástica o linfoblástica, o LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) es de 140 mg administrado oralmente una vez al día (véase “Advertencias y Precauciones”).

No se deben partir o triturar las tabletas/comprimidos recubiertos; deben tragarse enteros. Puede tomarse con o sin alimentos, ya sea en la mañana o en la noche.

Duración del tratamiento

En estudios clínicos publicados, se continuó el tratamiento con dasatinib hasta que se observó una progresión de la enfermedad o hasta que ya no era tolerado por el paciente. No se ha investigado el efecto de suspender el tratamiento después de lograr una respuesta citogenética o molecular.

Incremento gradual de la dosis

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

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Ajustes de la dosis para reacciones adversas

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

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Neutropenia Y Trombocitopenia

<p>LMC en Fase Crónica (dosis inicial de 100 mg una vez al día)</p>	<p>RAN* <0,5 x 10⁹/L y/o Plaquetas <50x 10⁹/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpir Dasatinib hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 x 10⁹/L y plaquetas ≥ 50 x 10⁹/L 2. Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original 3. Si las plaquetas son < 25 x 10⁹/L y/o hay recurrencia de RAN <0,5 x 10⁹/L durante > 7 días, repetir el Paso 1 y reanudar el Dasatinib con una dosis reduce da de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir adicionalmente la dosis a 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir dasatinib (para pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo, incluyendo imatinib).
<p>LMC en Fase Acelerada, LMC en Fase Blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg una vez al día)</p>	<p>RAN* <0,5 x 10⁹/L y/o Plaquetas < 10 x 10⁹/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula) 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, interrumpir dasatinib hasta que RAN ≥ 1,0 x 10⁹/L y plaquetas ≥20 x 10⁹/L y reanudar el tratamiento a la dosis inicial original. 3. Si hay recurrencia de citopenia, repetir el Paso 1 y reanudar con Dasatinib a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio). 4. Si la citopenia está relacionada con la

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)



		leucemia, considere un incremento gradual de la dosis hasta 180 mg una vez al día.
--	--	--

*RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

Reacciones adversas no-hematológicas

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

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

Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica grave, grado 3 ó 4, con dasatinib, el tratamiento debe interrumpirse hasta que la reacción adversa se haya resuelto.

Posteriormente, si es conveniente, el tratamiento puede reanudarse, a una dosis reducida, dependiendo de la gravedad inicial de la reacción adversa. Para pacientes con LMC en fase crónica que hayan recibido 100 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 80 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional desde 80 mg una vez al día hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario. Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) que hayan recibido 140 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 100 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario.

Derrame pleural

Si un derrame pleural es diagnosticado, interrumpir dasatinib hasta que el paciente este asintomático o haya retornado al estado basal. Si el episodio no mejora dentro de una semana aproximadamente, considerar el uso de diuréticos, corticoides o ambos administrados concomitantemente (véase "Advertencias y Precauciones" y "Reacciones Adversas"). Luego de la resolución del primer episodio, considerar la reintroducción de dasatinib al mismo nivel de dosis. Luego de la resolución de otro episodio posterior, reintroducir dasatinib con un nivel de dosis reducido. Luego de un episodio severo (grado 3 ó 4), el tratamiento puede continuarse con una reducción de dosis de acuerdo a la severidad del cuadro.

Pacientes pediátricos

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

Pacientes de edad avanzada

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

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)



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

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos con dasatinib en pacientes con función renal reducida. Como el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos representa <4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

CONTRAINDICACIONES

Drimof está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a dasatinib o a cualquier otro componente de la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Interacciones clínicamente relevantes

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

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

El uso concomitante de dasatinib con medicamentos inductores de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contienen *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a dasatinib, incrementando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en pacientes que reciben dasatinib, deberá optarse por la coadministración con medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4 (véase “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática del sustrato de CYP3A4. Por tanto, se debe garantizar precaución cuando se coadministre dasatinib con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina) (véase “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)



El uso concomitante de dasatinib y antagonistas de la histamina tipo 2 (H2) (p. ej., famotidina), o los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio puede reducir la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la utilización de los antagonistas-H2 o inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, pueden administrarse productos con hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de dasatinib (véase “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Poblaciones especiales

Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada (véase “Posología y forma de Administración” y “Propiedades Farmacocinéticas”), se recomienda precaución al administrar dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática (véase “Posología y forma de Administración”).

Mielosupresión

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

Eventos Relacionados con Sangrado

En pacientes con LMC en fase crónica el 1% que recibieron dasatinib tuvieron hemorragia grado 3 ó 4. En ensayos clínicos publicados en pacientes con LMC en fase avanzada que recibieron la dosis recomendada de Drimof ocurrieron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SNC) en el 1% de los pacientes. Un caso fue mortal y se asoció según los Criterios de Toxicidad Común (CTC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 6% de los pacientes con LMC en fase avanzada y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con LMC en fase avanzada. La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con sangrados en estos pacientes fueron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4 (Véase “Reacciones Adversas”). Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria in vivo e in vitro sugieren que el tratamiento con Drimof afecta de modo reversible a la activación de plaquetas.

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

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

Retención de Líquido

Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En estudios clínicos publicados en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó retención de líquidos grado 3 ó 4 en 13 pacientes (5%) en el grupo de tratamiento con dasatinib y 2 pacientes (1%) en el grupo de tratamiento con imatinib tras un seguimiento mínimo de 60 meses (Véase "Reacciones Adversas"). En todos los pacientes tratados con DRIMOF con LMC en fase crónica se produjo retención de líquidos grave en 32 pacientes (6%) de los que recibieron DRIMOF a la dosis recomendada. En ensayos clínicos en pacientes con LMC en fase avanzada que recibieron DRIMOF a la dosis recomendada se notificó retención de líquidos grado 3 ó 4 en el 8% de los pacientes, incluyendo derrame pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y el 1% de los pacientes respectivamente. En estos pacientes se notificó edema pulmonar grado 3 ó 4 e hipertensión pulmonar en el 1% de los pacientes.

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

Prolongación del Intervalo QT

Los datos in vitro sugieren que dasatinib tiene el potencial de prolongar la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT). En un estudio de fase III publicado, realizado en 258 pacientes tratados con Imatinib, a los que se le había diagnosticado recientemente fase crónica de LMC, y que tuvieron un seguimiento de al menos 12 meses, 1 de los pacientes (< 1%) de cada grupo tuvo prolongación del intervalo QT, reportado como reacción adversa.

El promedio de cambio en el intervalo QT fue de 3,0 mseg en pacientes tratados con dasatinib, en comparación con 8,2 mseg en pacientes tratados con Imatinib. En cada grupo, 1 paciente (<1%) experimentó cambios >500 mseg.

En un estudio de fase II realizado en 865 pacientes con leucemia tratados con Dasatinib, la media de cambio en el intervalo QT usando el método Fridericia's (QTcF) fue de 4 a 6 mseg, el valor mayor del intervalo de confianza 95% fue menor a 7 mseg.

En un estudio clínico publicado, de los 2182 pacientes que recibieron Dasatinib, con resistencia o intolerancia a una terapia previa con Imatinib, 15 de ellos

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)



(1%) reportó prolongación del intervalo QT como reacción adversa. Además, 21 pacientes (1%) experimentó un QTcF >500 mseg.

Dasatinib debe administrarse con precaución a pacientes que presentan o pueden desarrollar una prolongación del intervalo QT. Esto incluye a pacientes con hipocalcemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de prolongación del intervalo QT, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos o cualquier otro medicamento que pueda prolongar el intervalo QT y pacientes en terapia acumulativa con altas dosis de antraciclinas.

La hipocalcemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de comenzar una terapia con dasatinib.

Hipertensión pulmonar arterial (HPA)

En reportes post comercialización publicados, la HPA ha sido reportada en asociación con el tratamiento de dasatinib. En estos casos, la HPA fue reportada luego del inicio de la terapia, incluyendo después de un año de tratamiento o más.

Los pacientes deberían ser evaluados por signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar la terapia con dasatinib. En caso positivo, deberá realizarse una ecocardiograma al inicio del tratamiento. Ésta prueba deberá valorarse si el paciente presentara factores de riesgo de enfermedad cardíaca o pulmonar. En los pacientes que desarrollan disnea y fatiga luego del comienzo de la terapia, deben ser evaluados para etiologías comunes como derrame pleural, edema pulmonar, anemia o infiltración pulmonar. Teniendo en cuenta las recomendaciones para manejo de las Reacciones Adversas no hematológicas, la dosis de dasatinib debería ser reducida o interrumpida. Si no se encuentra explicación, y no hay mejora durante la interrupción o disminución de la dosis, se debe reevaluar el diagnóstico de HPA. Si se confirma el diagnóstico de HPA, el dasatinib debe ser discontinuado permanentemente.

Tras la suspensión del tratamiento en pacientes con HTPA, se han observado mejoras en los parámetros clínicos y hemodinámicos.

Reacciones adversas cardíacas

En estudios publicados, Dasatinib fue estudiado en un estudio aleatorio en 519 pacientes con diagnóstico reciente de LMC, en fase crónica, algunos de los cuales tenían enfermedades cardíacas previas. Se notificaron, reacciones adversas cardíacas, tipo insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, arritmias, palpitaciones, prolongación del intervalo QT e infarto de miocardio (incluyendo mortal) en pacientes que estaban tomando dasatinib. Los eventos adversos cardíacos fueron más frecuentes en pacientes con factores de riesgo o antecedentes de enfermedad cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo (por ej.: hipertensión, hiperlipidemias, diabetes) o con historial de enfermedad cardíaca (por ej.: intervención percutánea coronaria previa, enfermedad arterial coronaria documentada) deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos o

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)



síntomas correspondientes a insuficiencia cardíaca, tales como dolor de pecho, dificultad para respirar y diaforesis.

Si alguno de estos síntomas y signos se presentan, el médico debe interrumpir inmediatamente la administración de dasatinib. Luego de la desaparición de los síntomas, se debe realizar una evaluación funcional antes de reiniciar la terapia. La terapia con dasatinib debe reiniciarse a la dosis inicial en caso de eventos leves/moderados (\leq grado 2); y se debe reiniciar con una dosis menor en caso de eventos severos (\geq grado 3) (véase "Posología y modo de administración").

Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitoreados de cerca periódicamente.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal. Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con DRIMOF. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con DRIMOF se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento (véase "Reacciones Adversas").

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa (ver composición cuali-cuantitativa). Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de LAPP, o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib

Estudios in Vitro publicados indican que Dasatinib es un sustrato de la enzima CYP3A4. El uso concomitante de dasatinib y los fármacos que inhiben CYP3A4 (Ketoconazol, Itraconazol, Eritromicina, Claritromicina, Ritonavir, Telitromicina) pueden aumentar la exposición a dasatinib. Por ello, en los pacientes en tratamiento con Dasatinib, la co-administración de inhibidores del CYP3A4 no se recomienda.

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)



A concentraciones clínicamente relevantes, la unión del dasatinib a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 96%, basado en resultados in Vitro publicados.

No hay estudios disponibles sobre la interacción de dasatinib con otros medicamentos que se unen altamente a las proteínas del plasma. Por lo que el potencial desplazamiento y su relevancia clínica se desconocen.

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib

Inductores de CYP3A4 (por ej.: Dexametasona, Fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, o preparaciones que contienen la Hierba de san Juan): En un estudio publicado, cuando se administró una única dosis matutina de Dasatinib después de 8 días de administración nocturna continua de 600 mg de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, la Cmax y ABC promedio de dasatinib disminuyeron en un 82%, respectivamente.

Por ello, el uso concomitante de inductores del CYP3A4 y Dasatinib no se recomienda.

Se deben considerar agentes alternativos con menor potencial de inducción enzimática, si se debe administrar Dasatinib con un inductor del CYP3A4.

Antiácidos

Los datos no clínicos publicados demuestran que la solubilidad de dasatinib depende del pH.

Cuando se administraron en sujetos sanos, hidróxido de aluminio/ magnesio a sujetos sanos en forma concomitante con una dosis de Dasatinib, se observó una reducción en la ABC de dasatinib del 55% y una reducción de la Cmax del 58%. Por otro lado, cuando los antiácidos se administraron 2 horas antes de la dosis de dasatinib, no se observaron cambios relevantes en la concentración. Por ello, los antiácidos pueden ser administrados 2 horas antes o 2 horas después de la administración de Dasatinib.

Antagonistas de receptores Histamina-2 e Inhibidores de la Bomba de Protones

La supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones (por ej. Famotidina y omeprazol) probablemente reduzca la exposición a Dasatinib. En un estudio publicado, realizado en 24 sujetos sanos, la administración de una única dosis de 50 mg de Dasatinib 10 horas después de la famotidina redujo la ABC y Cmax de dasatinib en un 61% respectivamente. En un estudio de 14 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de Dasatinib 22 horas después de una dosis de 40 mg de omeprazol durante 4 días, en el estado de equilibrio redujo el ABC de dasatinib en un 43% y la Cmax de dasatinib en un 42%.

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 (al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de Dasatinib) en lugar de los antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones, en pacientes que reciben tratamiento con Dasatinib (véase "Advertencias y Precauciones").

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)



Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por dasatinib

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4.

Los datos de un estudio publicado, en sujetos sanos, administrando una dosis única de 100 mg indican que la C_{max} y ABC promedio de la simvastatina, un sustrato de CYP3A4, aumentaron en un 20% y 37%, respectivamente.

Por lo tanto, los sustratos de CYP3A4 que tienen un índice terapéutico estrecho como alfentanil, astemizol, terfenadina, cisaprida, ciclosporina, fentanilo, pimozina, quinidina, sirolimus, tacrolimus, o alcaloides de la ergotamina (ergotamina, dihidroergotamina) deben ser administrados con cuidado en pacientes que reciben Dasatinib (véase "Advertencias y Precauciones").

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Tantos hombres sexualmente activos como mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

En base a la experiencia en humanos, se sospecha que dasatinib pueda causar malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural y efectos farmacológicos perjudiciales en el feto cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. DRIMOF no debe utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica de la mujer requiere tratamiento con dasatinib. Si DRIMOF se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo para el feto.

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 DRIMOF.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de dasatinib sobre los espermatozoides.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Mielosupresión (Advertencias y Precauciones)
- Eventos relacionados con sangrado (Ver Advertencias y Precauciones).
- Retención de líquidos (Ver Advertencias y Precauciones).
- Prolongación del intervalo QT (Ver Advertencias y Precauciones).
- Reacciones adversas cardíacas (Ver Advertencias y Precauciones).

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmaaaa)

- Hipertensión Pulmonar Arterial (Ver Advertencias y Precauciones).

Resumen de Reacciones Adversas

Las siguientes reacciones Adversas, excluyendo anomalías de laboratorio, fueron reportadas en pacientes en estudios clínicos y en la experiencia post comercialización publicados. Tabla 2.

Estas reacciones son presentadas por Sistema de Clasificación de Órganos y por frecuencia. Las frecuencias son definidas como: *muy común* ($\geq 1/10$); *común* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco común* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); desconocidas (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles de post comercialización).

Tabla 2. Tabla resumiendo las Reacciones Adversas.

Infecciones e infestaciones	
Muy Común	Infección (incluyendo bacteriana, viral, fúngica no específica)
Común	Neumonía, (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, enterocolitis infecciosa, infección por virus de herpes, sepsis (incluyendo desenlace fatal)
Desconocidas	Reactivación del virus de la hepatitis B
Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático	
Muy común	Mielosupresión (incluyendo anemia, neutropenia, trombocitopenia)
Común	Neutropenia febril
Poco común	Linfadenopatía, linfopenia
Raras	Aplasia medular de células rojas
Desórdenes del sistema inmune	
Poco común	Hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)
Desórdenes endócrinos	
Poco común	Hipotiroidismo
Raras	Hipertiroidismo, tiroiditis
Desórdenes metabólicos y de la nutrición	
Común	Desórdenes del apetito ^a , hiperuricemia
Poco Común	Hipoalbuminemia, síndrome de lisis tumoral, deshidratación, hipercolesterolemia
Raras	Diabetes mellitus
Desórdenes psiquiátricos	
Común	Depresión, insomnio
Poco Común	Ansiedad, estado de confusión, alteración de la carga emocional, disminución libido.
Desórdenes Sistema nervioso	
Muy común	Cefalea
Común	Neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia.
Poco Común	Sangrados SNC ^b , síncope, temblores, amnesia, alteraciones

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

	del equilibrio
Raras	Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsión, neuritis óptica, parálisis del nervio VII par, demencia, ataxia.
Desórdenes Oculares	
Común	Desórdenes visuales (visión distorsionada, visión borrosa y agudeza visual reducida), sequedad de ojo.
Poco Común	Insuficiencia visual, conjuntivitis, fotofobia, incremento del lagrimeo
Desórdenes del oído y laberinto	
Común	Tinnitus
Poco común	Pérdida de audición, vértigo
Desórdenes cardíacos	
Común	Falla cardíaca congestiva/disfunción cardíaca ^c , derrame pericárdico ^c , arritmia (incluyendo palpitaciones), palpitaciones.
Poco común	Infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal)*, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma*, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina de pecho, cardiomegalia, electrocardiograma con onda T anormal, incremento de la troponina.
Raras	Cor pulmonale, miocarditis, síndrome agudo coronario, parada cardíaca, electrocardiograma con prolongación del intervalo PR, enfermedad arterial coronaria, pleuropericarditis.
Desconocidas	Fibrilación auricular / aleteo auricular
Desórdenes vasculares	
Muy común	Hemorragia ^d
Común	Hipertensión, sofocos
Poco común	Hipotensión, tromboflebitis
Raras	Trombosis venosa profunda, embolismo, Livedo reticularis
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy común	Derrame pleural*, disnea
Común	Edema pulmonar*, hipertensión pulmonar*, infiltración pulmonar, neumonitis, tos
Poco común	Hipertensión arterial pulmonar, broncoespasmo, asma
Raras	Embolismo pulmonar, Síndrome de distress respiratorio agudo
Desconocidas	Enfermedad pulmonar intersticial
Desórdenes gastrointestinales	
Muy común	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Común	Hemorragia gastrointestinal*, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, constipación, desórdenes del tejido bucal.
Poco común	Pancreatitis (incluyendo pancreatitis aguda), úlcera gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis*, fisura anal, disfagia, enfermedad por reflujo gastroesofágico
Raras	Gastroenteropatía con pérdida de proteína, íleo, fístula anal

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

SAVANT

Desconocidas	Hemorragia gastrointestinal fatal*
Desórdenes hepatobiliares	
Poco Común	Hepatitis, colecistitis, colestasis
Desórdenes cutáneos y subcutáneos	
Muy común	Erupción cutánea ^e
Común	Alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de piel, urticaria, hiperhidrosis.
Poco común	Dermatosis neutrofílica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmentación, paniculitis, úlcera de la piel, ampollas cutáneas, desórdenes de uñas, síndrome eritrodisestesia palmar-plantar, alteraciones del cabello.
Raras	Vasculitis leucocitoclástica, fibrosis cutánea
Desconocidas	Síndrome de Stevens-Johnson ^f
Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo	
Muy común	Dolor músculo esquelético
Común	Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez músculo esquelética, espasmo muscular
Poco común	Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, artritis.
Desórdenes renal y urinarios	
Poco común	Falla renal (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria
Embarazo, puerperio y alteraciones perinatales	
Raras	Aborto
Desórdenes sistema reproductivo y mamarios	
Poco común	Ginecomastia, menstruación irregular
Desórdenes generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy común	Edema periférico ^g , fatiga, edema facial ^h , pirexia
Común	Astenia, dolor, dolor de pecho, edema generalizado ^{ai} , escalofríos,
Poco común	Malestar, otros edemas superficiales ^j
Raras	Alteraciones de la marcha
Investigaciones	
Común	Pérdida de peso, aumento de peso.
Poco común	Aumento en sangre de la Creatinina fosfoquinasa, aumento de la gamma-glutamil transferasa.
Lesiones traumáticas, Intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Común	Contusión.

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

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

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)



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

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

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

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

g Edema gestacional, edema localizado, edema periférico.

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

i Sobrecarga líquida, retención de líquidos, edema gastrointestinal, edema generalizado, edema, edema debido a enfermedad cardíaca, derrame perinéfrico, edema posterior a un procedimiento, edema visceral.

j Tumefacción genital, edema en el lugar de la incisión, edema genital, edema peneano, tumefacción peneana, edema escrotal, tumefacción cutánea, tumefacción testicular, tumefacción vulvovaginal.

* Para detalles adicionales, ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

En un estudio publicado de optimización de la dosis de Fase III en pacientes con LMC en fase crónica, con resistencia o intolerancia previa a imatinib, la duración media de la terapia fue de 30 meses. Las tasas acumuladas de reacciones adversas seleccionadas que se notificaron en el grupo de

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)



tratamiento con la pauta posológica de 100 mg una vez al día como dosis de inicio recomendada se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacciones adversas seleccionadas informadas en el estudio de optimización de la dosis de Fase III: LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib)*

Reacción adversa	Mínimo 2 años de seguimiento		Mínimo 5 años de seguimiento		Mínimo 7 años de seguimiento	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
	Porcentaje (%) de Pacientes					
Diarrea	27	2	28	2	28	2
Retención de líquidos	34	4	42	6	48	7
Edema superficial	18	0	21	0	22	0
Derrame pleural	18	2	24	4	28	5
Edema generalizado	3	0	4	0	4	0
Derrame pericárdico	2	1	2	1	3	1
Hipertensión pulmonar	0	0	0	0	2	1
Hemorragia gastrointestinal	11	1	11	1	12	1
Sangrado	2	1	2	1	2	1

* incluye disfunción ventricular, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva, disfunción diastólica, disminución de la fracción de eyección y falla ventricular.

En el un estudio publicado de optimización de la dosis de Fase III en pacientes con LMC en fase avanzada y LLA Ph+ (la duración media de la terapia fue de 14 meses para LMC en fase avanzada, 3 meses para LMC mieloblástica, 4 meses para LMC linfoblástica y 3 meses para LLA Ph+). Las reacciones adversas seleccionadas que se notificaron con la dosis inicial recomendada de 140 mg una vez al día se muestran en la Tabla 4. La pauta posológica de 70 mg dos veces al día también se estudió. La pauta posológica de 140 mg una vez al día mostró un perfil de eficacia comparable a la pauta posológica de 70 mg dos veces al día pero un perfil de seguridad más favorable.

Tabla 4. Reacciones adversas seleccionadas informadas en el estudio de optimización de la dosis de Fase III: LMC en fase avanzada y LLA Ph+^a

**140 mg una vez al día
(n=304)**

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Reacción adversa	Todos los grados	Grado 3/4
	Porcentaje (%) de pacientes	
Diarrea	28	3
Retención de líquido	33	7
Edema superficial	15	<1
Derrame pleural	20	6
Edema generalizado	2	0
Insuficiencia cardíaca congestiva /insuficiencia cardíaca ^b	1	0
Derrame pericárdico	2	1
Edema pulmonar	1	1
Hemorragia	23	8
Sangrado gastrointestinal	8	6

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

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

Anormalidades de Laboratorio

Hematológicas

En estudios de fase III publicados de LMC recientemente diagnosticada, las siguientes anomalías de laboratorio grado 3 ó 4 fueron reportadas luego de un mínimo de 12 meses de tratamiento: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%) y anemia (10%). Luego de un mínimo de 60 meses, las tasas acumulativas de neutropenia, trombocitopenia y anemia fueron 29%, 22% y 13 % respectivamente.

En pacientes con LMC con resistencia o intolerancia a terapias previas con imatinib, citopenias fueron hallazgos constantes. De todos modos, la ocurrencia de citopenias fue dependiente del estadio de la enfermedad. La frecuencia de anomalías hematológicas es presentada en la Tabla 5.

Tabla 5. Anormalidades hematológicas grado 3 y 4 en estudios clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib^a.

Fase crónica (n=165) ^b	Fase acelerada (n=157) ^c	Fase mieloide blástica (n=74) ^c	Fase linfóide blástica y LLA Ph+ (n=168) ^c
-----------------------------------	-------------------------------------	--	---

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)



Parámetro hematológico	Porcentaje (%) de Pacientes			
	a	b	c	
Neutropenia	36	58	77	76
Trombocitopenia	23	63	78	74
Anemia	13	47	74	44

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

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

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

Grados de citopenias: neutropenia (Grado 3 $\geq 0.5 - <1.0 \times 10^9 / l$, Grado 4 $< 0.5 \times 10^9/l$); Trombocitopenia (Grado 3 $\geq 25 - <50 \times 10^9 / l$, Grado 4 $< 25 \times 10^9/l$); Anemia (hemoglobina Grado 3 $\geq 65 - < 80g/l$, Grado 4 $< 65g/l$)

En los pacientes que experimentaron mielosupresión grado 3 ó 4, la recuperación generalmente ocurrió después de la interrupción o reducción de la dosis; la discontinuación permanente del tratamiento ocurrió en el 5% de los pacientes. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento sin posterior evidencia de mielosupresión.

Bioquímicos

En pacientes con LMC en fase crónica, fue reportado hipofosfatemia grado 3 ó 4 fue reportado en un 4% de los pacientes tratados, elevaciones de las transaminasas en grado 3 ó 4, creatinina y bilirrubina fueron reportados en $<1\%$ de los pacientes, luego de un mínimo de 12 meses de seguimiento. Luego de un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa acumulativa de hipofosfatemia grado 3 ó 4 fue del 7%, elevación de creatinina grado 3 ó 4 y bilirrubina fue de 1% y elevaciones de transaminasas grado 3 ó 4 permaneció en el 1%. El tratamiento con dasatinib no fue discontinuado debido a estos parámetros bioquímicos.

Datos post comercialización

Resultados publicados de 24 meses de seguimiento muestran que el se han reportado elevaciones de las transaminasas de grado 3 o 4 o de bilirrubina en $<1\%$ de los pacientes con LMC en fase crónica (resistentes o intolerante a Imatinib), mientras que las elevaciones fueron del 1-7% en pacientes con fases avanzadas de LMC y en LLA PH+. Esto fue en general manejado con una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

En un estudio publicado de fase III de optimización de la dosis, en pacientes con LMC en fase crónica, las elevaciones de las transaminasas de grado 3 o 4 o de bilirrubina fueron reportadas en el 1% al 5% de los pacientes de los grupos tratados.

Aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con dasatinib, con valores basales normales de calcio, experimentó hipocalcemia transitoria grado 3 ó 4 en algún momento del estudio. En general, no hay ninguna asociación entre la

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmaaaa)



disminución de calcio y los síntomas clínicos. En estos pacientes, los niveles de calcio en general se recuperaron con calcio vía oral.

Hipocalcemia, hipofosfatemia e hipopotasemia grado 3 o 4, se reportaron en pacientes con LMC en todas sus fases, pero fueron reportadas con mayor frecuencia en pacientes con LMC linfoblástica y LLA Ph+.

Aumento de grado 3 o 4 en los valores de creatinina se reportaron en <1% de los pacientes con LMC en fase crónica, mientras que el aumento reportado en LMC en fase avanzada fue del 1 al 4%.

Poblaciones especiales

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

SOBREDOSIS

La información disponible sobre la experiencia con sobredosis de dasatinib en estudios se limita a casos aislados. Se informó sobre sobredosis de 280 mg por día durante 1 semana en dos pacientes y ambos desarrollaron un descenso significativo en el recuento de plaquetas. Debido a que dasatinib está asociado a la mielosupresión severa (véase "Advertencias y Precauciones"), los pacientes que ingieran más de la dosificación recomendada deben supervisarse de cerca por si presentan mielosupresión y se les debe proporcionar el tratamiento complementario adecuado.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 y 30°C, en su envase original. No utilizar después de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

PRESENTACIÓN

Drimof 20 mg: Frascos conteniendo 30 ó 60 comprimidos recubiertos.

Drimof 50 mg: Frascos conteniendo 30 ó 60 comprimidos recubiertos.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas."

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

"Ante cualquier duda consulte a su médico"

Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)



MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado:
Savant Pharm S.A.
Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba, Argentina
Certificado N°
Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO farmacéutico

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A. Laprida 43, Avellaneda - Pcia de Buenos Aires.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”

xxxxxxx
Emisión
Revisión

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



JUSTI TISCORNIA Belen Maria
CUIL 27279027987



DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20246140325



Última revisión: Savant_Drimof_prospecto_V001_A junio 13. Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx
(adm maza)



PROYECTO DE ROTULO (ENVASE PRIMARIO – ETIQUETA)

**DRIMOF
DASATINIB 20 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene: Dasatinib 20 mg. Excipientes: Lactosa Monohidrato; Celulosa Microcristalina; Croscarmelosa Sódica; Hidroxipropilcelulosa; Estearato de Magnesio; Alcohol Polivinílico; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol; Talco.

Uso: Vía Oral

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

Presentación: Frasco conteniendo 30 ó 60 Comprimidos recubiertos.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO Farmacéutico

Savant Pharm S.A.

Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba, Argentina

Tel: 011 4730 4606

www.savant.com.ar

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A. Laprida 43, Avellaneda - Pcia de Buenos Aires.

Lote:

Vencimiento:



ANMAT N° xxxx (ddmmaaaa)
JUST TISCORNIA Belén María
CUIL 27279027987



DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20246140325



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE ROTULO (ENVASE PRIMARIO – ETIQUETA)

**DRIMOF
DASATINIB 50 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene: Dasatinib 50 mg. Excipientes: Lactosa Monohidrato; Celulosa Microcristalina; Croscarmelosa Sódica; Hidroxipropilcelulosa; Estearato de Magnesio; Alcohol Polivinílico; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol; Talco.

Uso: Vía Oral

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

Presentación: Frasco conteniendo 30 ó 60 Comprimidos recubiertos.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°
Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO Farmacéutico

Savant Pharm S.A.
Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba, Argentina
Tel: 011 4730 4606
www.savant.com.ar
Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A. Laprida 43, Avellaneda - Pcia de Buenos Aires.

Lote:

Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Última revisión: Savant_Drimof_Rótulo_envase_primario_001_Oct16 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxx (ddmmmaaaa)
JUST TISCORNIA Belén María
CUIL 27279027987



DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20246140325





PROYECTO DE ROTULO (ENVASE SECUNDARIO)

**DRIMOF
DASATINIB 20 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib	20,0 mg
Lactosa monohidrato	27,0 mg
Celulosa microcristalina	27,0 mg
Croscarmelosa sódica	3,2 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,4 mg
Estearato de magnesio	0,4 mg
Alcohol polivinílico	1,3 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg
Polietilenglicol	0,6 mg
Talco	0,5 mg

Uso: Vía Oral

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

Presentación: Frasco conteniendo 30 ó 60 Comprimidos recubiertos.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas.”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no
puede repetirse sin una nueva receta médica.”
“Ante cualquier duda consulte a su médico”.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO Farmacéutico

Savant Pharm S.A.

Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de

Tel: 011 4730 4606

www.savant.com.ar

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A. La
de Buenos Aires.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat aneda - Pcia

anmat

Lote:

Vencimiento:

JUST TISCORNIA Belen Maria

anmat

DAL POGGETTO Cristian

CUIL 27279027987

CUIL 20246140325

Última revisión: Savant_Drimof_Rótulo_Envase_Secundario_V001_0916 - Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)



PROYECTO DE ROTULO (ENVASE SECUNDARIO)

**DRIMOF
DASATINIB 50 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib	50,0 mg
Lactosa monohidrato	67,5 mg
Celulosa microcristalina	67,5 mg
Croscarmelosa sódica	8,0 mg
Hidroxipropilcelulosa	6,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Alcohol polivinílico	3,2 mg
Dióxido de titanio	2,0 mg
Polietilenglicol	1,6 mg
Talco	1,2 mg

Uso: Vía Oral

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

Presentación: Frasco conteniendo 30 ó 60 Comprimidos recubiertos.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas.”

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

“Ante cualquier duda consulte a su médico”.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO Farmacéutico

Savant Pharm S.A.
Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de
Tel: 011 4730 4606
www.savant.com.ar
Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A. La
de Buenos Aires.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Lote:

JUST TISCORNIA Belen Maria

CUIL 27279027987

Vencimiento:



DAL POGGETTO Cristian

CUIL 20246140325



anada - Pcia

Última revisión: Savant_Drimof_Rótulo_Envase_Secundario_V001_06116 - Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Buenos Aires, 18 DE ENERO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 400

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58615

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: SAVANT PHARM SA

N° de Legajo de la empresa: 7147

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DRIMOF

Nombre Genérico (IFA/s): DASATINIB

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Beirano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1097AAI), CABA

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

porcentual

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

DASATINIB 20 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 27 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 27 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 3,2 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 2,4 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,4 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,3 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,8 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,6 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,5 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: **FRASCO PEAD INACTÍNICO CON TAPA Y DESECANTE**

Contenido por envase primario: **FRASCO CONTENIENDO 30 Ó 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.**

Accesorios: **No corresponde**

Contenido por envase secundario: **FRASCO CONTENIENDO 30 Ó 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ACOMPAÑADOS DE UN PROSPECTO E INFORMACION PARA EL PACIENTE.**

Presentaciones: **30, 60**

Período de vida útil: **24 MESES**

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

Otras condiciones de conservación: **No corresponde**

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: **No corresponde**

Forma de conservación, desde: **No corresponde** Hasta: **No corresponde**

Otras condiciones de conservación: **No corresponde**

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

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

Condición de expendio: **BAJO RECETA ARCHIVADA**

Código ATC: **L01XE06**

Acción terapéutica: **ANTINEOPLASICO. INHIBIDOR DE LA QUINASA**

Vía/s de administración: **ORAL**

Indicaciones: DRIMOF está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:
 - Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosomas Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica recién diagnosticada. - Leucemia mieloide crónica LCM Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib. - Leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosomas Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

b)Acondicionamiento primario:

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

c)Acondicionamiento secundario:

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

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

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

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

Nombre comercial: DRIMOF

Nombre Genérico (IFA/s): DASATINIB

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
DASATINIB 50 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO CD 67,5 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 8 mg NÚCLEO 1 HIDROXIPROPILCELULOSA 6 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA 67,5 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE TITANIO 2 mg CUBIERTA 1 ALCOHOL POLIVINILICO 3,2 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 1,6 mg CUBIERTA 1 TALCO 1,2 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD INACTÍNICO CON TAPA Y DESECANTE

Contenido por envase primario: FRASCO CONTENIENDO 30 Ó 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: FRASCO CONTENIENDO 30 Ó 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ACOMPAÑADOS DE UN PROSPECTO E INFORMACION PARA EL

PACIENTE.

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE06

Acción terapéutica: ANTINEOPLASICO. INHIBIDOR DE LA QUINASA

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: DRIMOF está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:
 - Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosomas Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica recién diagnosticada. - Leucemia mieloide crónica LCM Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib. - Leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosomas Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

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

Productos Médicos
 Av. Beirano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1097AAI), CABA

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

b) Acondicionamiento primario:

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

c) Acondicionamiento secundario:

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

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000361-16-4



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel: (+54-11) 4340-0300 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Beigrand 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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