



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

**DISPOSICIÓN N° 4742**

BUENOS AIRES, 23 JUL 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013536-12-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 registrado y comercializado en la República Argentina.

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

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

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



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

## DISPOSICIÓN N° 4742

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

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

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

5  
'  
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.

✓  
g



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

**DISPOSICIÓN N° 4742**

Por ello;

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DASATINIB TUTEUR y nombre/s genérico/s DASATINIB la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por TUTEUR S.A.C.I.F.I.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.

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

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

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



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

DISPOSICIÓN N° **4742**

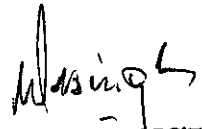
inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTICULO 7° - 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 N°: 1-0047-0000-013536-12-1

DISPOSICIÓN N°: **4742**

  
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 I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA  
ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM

MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°: 4742

Nombre comercial: DASATINIB TUTEUR.

Nombre/s genérico/s: DASATINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ERNESTO DE LAS CARRERAS N° 2469/71, BECCAR,  
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASATINIB TUTEUR.

Clasificación ATC: L01XE06

Indicación/es autorizada/s: DASATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE: PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) DE DIAGNOSTICO RECIENTE, CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+). PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA, ACELERADA O BLASTICA CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO INCLUIDO IMATINIB. PACIENTES ADULTOS CON



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

4742

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+) Y CRISIS BLASTICAS LINFOIDE PROCEDENTE DE LCM CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 20 mg de DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 20 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 0.8 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, CROSPVIDONA 1.5 mg, OPADRY II BLANCO 3.84 mg, CELACTOSE 80 76.7 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

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.

0, Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASATINIB TUTEUR.

Clasificación ATC: L01XE06



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

4742

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

Concentración/es: 50 mg de DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 50 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 2 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, CROSPVIDONA 3.75 mg, OPADRY II BLANCO 9.6 mg, CELACTOSE 80 191.75 mg.

8 Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

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.



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

4742

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASATINIB TUTEUR.

Clasificación ATC: L01XE06.

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

Concentración/es: 70 mg de DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 70 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 2.8 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 3.5 mg, CROSPVIDONA 5.25 mg, OPADRY II BLANCO 13.44 mg, CELACTOSE 80 268.45 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Handwritten signature





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

4742

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASATINIB TUTEUR.

Clasificación ATC: L01XE06.

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

Concentración/es: 100 mg de DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



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

Genérico/s: DASATINIB 100 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 4 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg,  
CROSPROVIDONA 7.5 mg, OPADRY II BLANCO 19.2 mg, CELACTOSE 80 383.5  
mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

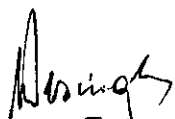
Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: 4742

  
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 INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° 4742

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

4742

DASATINIB TUTEUR / DASATINIB

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**DASATINIB TUTEUR**  
**DASATINIB 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada  
 Industria argentina

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:	20 mg	50 mg	70 mg	100 mg
Dasatinib (como monohidrato)	20,00 mg	50,00 mg	70,00 mg	100,00 mg
Celactosa 80	76,70 mg	191,75 mg	268,45 mg	383,50 mg
Crospovidona	1,50 mg	3,75 mg	5,25 mg	7,50 mg
Dióxido de Silicio	0,80 mg	2,00 mg	2,80 mg	4,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg	2,50 mg	3,50 mg	5,00 mg
Opadry II blanco	3,84 mg	9,60 mg	13,44 mg	19,20 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico. Inhibidor de proteínquinasas.

Código ATC: L01XE06

**INDICACIONES**

**DASATINIB TUTEUR** está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de diagnóstico reciente, cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).
- Pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada, o blástica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.
- Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

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

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

Septiembre/2012

Ricardo M. López  
 Apoderado  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Famir. Edgardo Castagna  
 Co-Director Técnico  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

4742



DASATINIB TUTEUR / DASATINIB

implantados con líneas celulares de LMC obtenidas de pacientes, en diversas localizaciones incluido el sistema nervioso central.

Eficacia clínica y seguridad

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 éstos, un 23% fueron  $\geq$  65 años de edad y un 5% fueron  $\geq$  75 años de edad.

*LMC en Fase Crónica de diagnóstico reciente*

En 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. Este estudio continúa.

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 dentro de los 12 meses, 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.

Con un mínimo de 24 meses de seguimiento, un 77% de pacientes aleatorizados del grupo de Dasatinib y un 75% de pacientes aleatorizados del grupo de imatinib todavía estaban recibiendo tratamiento de primera línea. La interrupción dentro de los 24 meses debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 5% de los pacientes tratados con Dasatinib y un 7% de los pacientes tratados con imatinib.

Una mayor proporción de pacientes estadísticamente significativa en el grupo de Dasatinib alcanzó una RCyCc 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, edades, género e Índice de Hasford basal.

Después de 24 meses de seguimiento, la mediana de tiempo hasta RCyC fue de 3,1 meses en el grupo de Dasatinib y 5,7 meses en el grupo de imatinib en pacientes con una RCyC confirmada. La mediana de tiempo hasta la Respuesta Molecular Mayor (RMM) después de 24 meses de seguimiento fue de 8,8 meses en el grupo de Dasatinib y 12,1 meses en el grupo de imatinib en pacientes con RMM. Estos resultados son consistentes con los observados a 12 meses.

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%), 9 meses (75% y 63%) y 24 meses (80% y 74%) 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%), 12 meses (46% y 28%) y 24 meses (64% y 46%) también fueron consistentes con el objetivo primario. De los pacientes que

6742

T  
TUTEURDASATINIB TUTEUR / DASATINIB

alcanzaron RMM a 12 meses, 97% en el grupo de Dasatinib y un 92,4% en el grupo de imatinib mantuvieron su RMM a 24 meses.

La proporción de pacientes que alcanzaron BCR-ABL, tasa  $\leq 0,01\%$  (reducción de log 4) en cualquier momento fue más alta en el grupo de Dasatinib, comparado con el grupo de imatinib (29,7% frente a 19,2%). La proporción de pacientes que alcanzaron BCR-ABL tasa  $\leq 0,0032\%$  (reducción de log 4) en cualquier momento fue más alta en el grupo de Dasatinib, comparado con el grupo de imatinib (18,1% frente a 8,8%).

La tasa de RMM determinada por el Índice de Hasford fue más alta en el grupo de Dasatinib en cualquier momento y en cada grupo de riesgo, comparado con el grupo de imatinib (riesgo bajo: 73% y 56%; riesgo intermedio: 61% y 50%; riesgo alto: 57% y 38%, 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 24 meses fue del 93,7% (IC: 90,6%-96,8%) y 92,1% (IC: 88,6%-95,6%) para los grupos de tratamiento con Dasatinib e imatinib, respectivamente. La transformación a 24 meses a la fase acelerada o blástica ocurrió en menos de la mitad del número de pacientes tratados con Dasatinib (n=6; 2,3%) comparado con los pacientes tratados con imatinib (n=13; 5%). Las tasas de supervivencia estimadas a 24 meses para los sujetos tratados con Dasatinib e imatinib fueron 95,3% (IC: 92,7%- 97,9%) y 95,2% (IC: 92,6-97,9%), respectivamente.

La seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de diagnóstico reciente común mínimo de 24 meses de seguimiento fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido (ver **ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS**).

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

En dos ensayos clínicos en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib el objetivo primario de eficacia fue la Respuesta Citogenética Mayor (RCyM).

1 - En 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, habían alcanzado una RCyM previa con imatinib.

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

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

Septiembre/2012

  
Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico 3  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

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

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

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

2 - En un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib (por 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. 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. 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 P-loop, 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

4742



DASATINIB TUTEUR / DASATINIB

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.

*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.

*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 e intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 28 meses. La mediana de duración del tratamiento con Dasatinib fue de 3 meses con un 2% de pacientes tratados durante >24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 22 pacientes tratados con una RCyC) fue del 50% a los 24 meses. Además, 46 pacientes con LLA Ph+ recibieron Dasatinib 70 mg dos veces al día (44 resistentes y 2 intolerantes a imatinib). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 18 meses. La mediana de la duración del tratamiento con Dasatinib fue de 3 meses con un 7% de los pacientes tratados >24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 25 pacientes tratados con una RCyC) fue del 52% a los 24 meses. 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 linfoide y dentro de los 55 días en los pacientes con LLA Ph+).

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 y 60 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 29 meses (rango 1-66 meses). En pacientes con LMC en fase crónica resistente o intolerante, la mediana de duración del tratamiento para pacientes todavía en tratamiento (N=205) fue de 59 meses (rango 28-66 meses).

La eficacia fue evidente en todas las ramas del tratamiento con Dasatinib siendo la eficacia comparable (no inferior) con la toma una vez al día frente a la toma dos veces al día en términos de la variable principal de eficacia (diferencia en tasa de RCyM de 1,9%; IC 95% [-6,8%-10,6%]). En cuanto a la variable secundaria de eficacia de este ensayo se demostró una

Septiembre/2012

Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Fern. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

5





**DASATINIB TUTEUR / DASATINIB**

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%]).

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.

En pacientes resistentes a imatinib que recibieron 100 mg una vez al día, la Respuesta Molecular Mayor (RMM) en todos los pacientes evaluados para RMM se alcanzó en un 35% a los 2 años y en un 42% en los 5 primeros años.

La eficacia también se evaluó en pacientes que eran intolerantes a imatinib. En esta población de pacientes que recibieron 100 mg una vez al día, la RCyM se alcanzó en un 77%, y la RCyC en un 67%. En la población intolerante que recibió 100 mg una vez al día, la RMM en todos los pacientes evaluados para RMM se alcanzó en un 43% en los 2 primeros años y en un 53% en los 5 primeros años. 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 y un 56% (IC del 95%: [37%-76%]) a 5 años. La proporción estimada de supervivencia global fue del 100% a 1 año y del 95% (IC del 95% [88%-100%]) a 2 años y de un 82% (IC del 95%: [70%-94%]) a 5 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%]).

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

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

**Farmacocinética**


**Absorción**

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

Los efectos debidos a los alimentos no representan cambios clínicamente relevantes en la exposición al fármaco.

**Distribución**

Septiembre/2012

  
Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Fernán Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

4742



DASATINIB TUTEUR / DASATINIB

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

**Biotransformación**

Dasatinib es ampliamente metabolizado en los seres humanos por múltiples enzimas implicadas en la transformación de los metabolitos.

El CYP3A4 es una enzima importante responsable del metabolismo de Dasatinib.

**Eliminación**

La eliminación se produce predominantemente por las heces, principalmente como 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<sub>max</sub> y del AUC de Dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 47% y un 8% respectivamente en aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada comparados con aquellos que tienen una función hepática normal. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave, la media de la C<sub>max</sub> y del AUC de Dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 43% y un 28% respectivamente, comparados con aquellos que tienen una función hepática normal (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **ADVERTENCIAS**).

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento debe ser realizado por 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 TUTEUR** una vez al día, administrada por vía oral.

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

**Duración del tratamiento**

En ensayos clínicos, el tratamiento con Dasatinib se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta intolerancia no manejable. No se ha investigado el efecto de la interrupción del tratamiento después de conseguirse una respuesta citogenética completa (RCyC).

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

**Escalado de dosis**

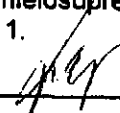
En ensayos clínicos en pacientes adultos con LMC y LLA Ph+, se permitió un aumento gradual de la dosis a 140 mg una vez al día (LMC en fase crónica) o 180 mg una vez al día (LMC en fases avanzadas o LLA Ph+) en pacientes que no alcanzaron una respuesta hematológica o citogenética a las dosis recomendadas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

Septiembre/2012

  
Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


  
Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 7



Tabla 1: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia

<p>LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día)</p>	<p>RAN &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l y/o plaquetas &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<p>1) Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.          2) Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original.          3) Si las plaquetas &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l y/o un nuevo descenso del RAN &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l durante &gt; 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).</p>
<p>LMC en fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg, una vez al día)</p>	<p>RAN &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l y/o plaquetas &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<p>1) Descartar que la citopenia esté relacionada con la leucemia (aspirado y/o biopsia medular).          2) Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l y reanudar a la dosis inicial original.          3) Ante un nuevo episodio de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio).          4) Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 180 mg una vez al día.</p>

RAN: Recuento Absoluto de Neutrófilos

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrollara 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 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 en aproximadamente una semana, considerar un tratamiento con diuréticos o corticosteroides o ambos al mismo tiempo (ver **ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS**). Una vez resuelto el primer episodio, considerar la reintroducción de Dasatinib al mismo nivel de dosis. Tras la resolución de un episodio posterior, reiniciar 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.

Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Fam. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 8

**Población pediátrica**

No se ha establecido todavía, la seguridad y eficacia de Dasatinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

**Pacientes de edad avanzada**

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

**Insuficiencia hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada. Sin embargo, Dasatinib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones **ADVERTENCIAS** y **FARMACOCINÉTICA**).

**Insuficiencia renal**

No se han realizado ensayos clínicos con Dasatinib en pacientes con función renal reducida (el estudio en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina en suero > 3 veces el límite superior del rango normal, y ensayos en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib excluyó a pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1,5 veces el límite superior del rango normal). Como el aclaramiento renal de Dasatinib y sus metabolitos representa <4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

**Forma de administración**

**DASATINIB TUTEUR** debe ser administrado por vía oral.

Los comprimidos no deben triturarse ni fraccionarse para minimizar el riesgo de exposición dérmica, deben tragarse enteros.

Los comprimidos pueden ingerirse o no con las comidas y deben hacerlo sistemáticamente por la mañana o por la noche.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**ADVERTENCIAS****Interacciones clínicamente relevantes**

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

El uso concomitante de Dasatinib y medicamentos que inhiban de forma potente el CYP3A4 (por ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) puede aumentar la exposición a Dasatinib. Por tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben Dasatinib (ver **Interacción con otros medicamentos**).

El uso concomitante de Dasatinib con medicamentos inductores de CYP3A4 (por 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

4742



## DASATINIB TUTEUR / DASATINIB

por la coadministración con medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4 (ver **Interacción con otros medicamentos**).

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) (ver **Interacción con otros medicamentos**).

El uso concomitante de Dasatinib y antagonistas del receptor de histamina tipo 2 (H2) (por ej., famotidina), o los inhibidores de la bomba de protones (por ej., omeprazol) o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio puede reducir la exposición a Dasatinib. Por tanto, no se recomienda la utilización de los antagonistas-H2 o inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, pueden administrarse productos con hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de Dasatinib (ver **Interacción con otros medicamentos**).

### *Poblaciones especiales*

Basado en los hallazgos de un estudio farmacocinético de dosis única, los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOCINÉTICA**). Debido a las limitaciones de este ensayo clínico, se recomienda precaución al administrar Dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

### *Mielosupresión*

El tratamiento con Dasatinib se asocia a anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. En los pacientes resistentes o intolerantes a imatinib, 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 de diagnóstico reciente, deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante las primeras 6 semanas, cada 3 meses durante 2 años y cada 6 meses a partir de los 2 años. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló interrumpiendo temporalmente la administración de Dasatinib o reduciendo la dosis (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **REACCIONES ADVERSAS**).

### *Sangrado*

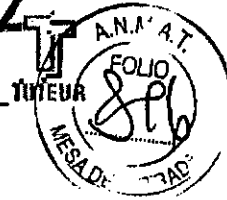
En un ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, 1 paciente (<1%) que recibió Dasatinib comparado con 2 pacientes (1%) que recibieron imatinib tuvieron hemorragia grado 3 ó 4. En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, se produjeron hemorragias graves en el Sistema Nervioso Central (SNC) en <1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron, según los Criterios de Toxicidad Común (CTC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib y generalmente requirieron interrupción del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib. La mayoría de los sangrados relacionados en estos pacientes fueron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4 (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con Dasatinib afecta de modo reversible a la activación de plaquetas. En los ensayos clínicos iniciales de Dasatinib se excluyó a aquellos pacientes que tomaban anticoagulantes o antiagregantes. En ensayos posteriores, se permitió el uso de anticoagulantes, ácido acetilsalicílico y medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) junto con Dasatinib si el recuento de plaquetas era > 50.000-75.000/mm<sup>3</sup>.

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

Septiembre/2012

Ricardo M. Lopez  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

10



#### *Retención de líquido*

Dasatinib se asocia con retención de líquido. En un ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, se notificó retención de líquidos grado 3 ó 4 en 2 pacientes (1%) en cada uno de los grupos de tratamiento con Dasatinib e imatinib (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, se notificó retención hídrica grado 3 ó 4 en el 11% de los pacientes, incluyendo derrame pleural y derrame pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y el 2% de los pacientes respectivamente. En estos ensayos se notificó ascitis y edema generalizado grado 3 ó 4 en <1% de los pacientes y edema pulmonar grado 3 ó 4 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. El derrame pleural grado 3 ó 4, puede requerir toracocentesis y oxigenoterapia. La retención de líquido se trató con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES ADVERSAS**). A pesar de que el perfil de seguridad de Dasatinib en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar episodios de retención de líquido y de disnea y deben ser monitoreados cuidadosamente. La retención de líquido se notificó menos frecuentemente en pacientes tratados con una pauta posológica de una vez al día comparados con pautas de dos veces al día en dos ensayos de Fase III de optimización de dosis (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

#### *Hipertensión arterial pulmonar (HTPA)*

La HTPA (hipertensión arterial pulmonar) precapilar confirmada por cateterismo derecho ha sido asociada al tratamiento con Dasatinib en notificaciones poscomercialización (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En estos casos, la HTPA se notificó después del inicio del tratamiento con Dasatinib, incluyendo casos tras más de un año de tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con Dasatinib, debe evaluarse si el paciente presenta signos o síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente. En caso positivo, deberá realizarse un ecocardiograma al inicio del tratamiento. Esta prueba deberá valorarse si el paciente presentara factores de riesgo de enfermedad cardíaca o pulmonar. En los pacientes que desarrollen disnea y fatiga tras el inicio del tratamiento se deberán evaluar las etiologías más comunes incluyendo derrame pleural, edema pulmonar, anemia o infiltrados pulmonares. De acuerdo con las recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas no hematológicas (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**) deberá reducirse la dosis de Dasatinib o interrumpir el tratamiento durante esta evaluación. Si no se encontrase explicación, o si no se produce una mejoría con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, debe considerarse el diagnóstico de HTPA. La aproximación diagnóstica y el seguimiento deben seguir las directrices de la práctica clínica habitual. Si se confirma la HTPA, interrumpir permanentemente el tratamiento con Dasatinib.

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

#### *Prolongación de QT*

Los datos in vitro sugieren que Dasatinib tiene capacidad de prolongar la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QT) (ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**). En 258 pacientes tratados con Dasatinib y 7 tratados con imatinib en el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, se notificó en 1 paciente (< 1%) en cada grupo una prolongación QT<sub>c</sub> como una reacción adversa. La mediana de cambio en el QT<sub>cF</sub> desde el nivel basal fue de 3,0 mseg en los pacientes tratados con Dasatinib comparados con los 8,2 mseg en los pacientes tratados con imatinib. Un paciente (<1%) en cada grupo experimentó un QT<sub>cF</sub> > 500 mseg. En 865 pacientes con leucemia, tratados con Dasatinib, el cambio medio del intervalo QT<sub>c</sub> respecto a los valores basales, aplicando el método de Fridericia (QT<sub>cF</sub>) fue de 1-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

DASATINIB TUTEUR / DASATINIB

De los 2.182 pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, que recibieron Dasatinib en los ensayos clínicos, 15 (1%) pacientes presentaron prolongación QT<sub>c</sub> como una reacción adversa. Veintiún de estos pacientes (1%) tuvieron un QT<sub>c</sub>F > 500 mseg. Dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QT<sub>c</sub>. Esto incluye pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de QT largo, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que induzcan prolongación de QT y pacientes en tratamiento con dosis altas acumulativas de antraciclina. La hipopotasemia o hipomagnesemia debe corregirse antes de la administración de 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 adversos cardíacos fueron más frecuentes en pacientes con factores de riesgo o con historial de enfermedad cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo (por ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes) o con historial de enfermedad cardíaca (por ej. intervención coronaria percutánea previa, enfermedad arterial coronaria documentada) deben ser monitoreados 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. 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 **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitoreados periódicamente.

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

**Lactosa**

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

**PRECAUCIONES**

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**

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

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

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

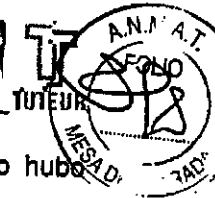
Se observaron cambios renales en monos tratados hasta 9 meses y se limitaron a un aumento de la mineralización renal de fondo. Se observó hemorragia cutánea en un estudio de toxicidad aguda, de dosis única oral en monos, pero no se observó en estudios de dosis repetidas en monos o ratas. En ratas, Dasatinib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

La actividad *in vitro* de Dasatinib en los ensayos HERG y fibras de Purkinje sugería un potencial de prolongación de la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT). Sin embargo, en un

Septiembre/2012

Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Fam. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



estudio *in vivo* de dosis únicas en monos conscientes monitoreados a distancia, no hubo cambios en el intervalo QT ni en la forma de la onda del ECG.

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

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

En ratones, Dasatinib produjo inmunodepresión relacionada con la dosis y controlada eficazmente mediante reducción de la dosis y/o cambios en la pauta posológica. Dasatinib tuvo potencial fototóxico en un estudio de fototoxicidad de captación de rojo neutro *in vitro* en fibroblastos de ratón. Se consideró que Dasatinib no era fototóxico *in vivo* después de una única administración por vía oral a ratones hembra sin pelo con un nivel de exposición de hasta 3 veces la exposición en humanos después de la administración de las dosis terapéuticas recomendadas (basadas en el área bajo la curva, AUC).

Dasatinib no fue carcinogénico en ratas a dosis de hasta 3 mg/kg/día, una dosis que provocó un aumento del nivel de exposición del plasma a Dasatinib cercano a lo que se observó clínicamente.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **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.

##### **Embarazo**

No hay datos suficientes relativos al uso de Dasatinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Dasatinib no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente debe ser informada del posible riesgo para el feto.

##### **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.

#### **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.

#### **Empleo en insuficiencia hepática**

Basado en los hallazgos de un estudio farmacocinético de dosis única, los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOCINÉTICA**). Debido a las limitaciones de este ensayo clínico, se recomienda precaución al administrar Dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).



4742



DASATINIB TUTEUR / DASATINIB

### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

#### *Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib*

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

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

#### *Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib*

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

#### *Antagonistas de receptores histamina-2 (H2) e inhibidores de la bomba de protones*

Es probable que la supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas de receptores H2 o inhibidores de la bomba de protones (por ej., famotidina y omeprazol) reduzca la exposición a Dasatinib.

En un ensayo de dosis única en sujetos sanos, la administración de famotidina 10 horas antes de una dosis única de Dasatinib redujo la exposición a Dasatinib en un 61%. En un ensayo de 14 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de Dasatinib 22 horas después de una dosis de 40 mg de omeprazol durante 4 días, en el estado de equilibrio, redujo el AUC de Dasatinib en un 43% y la  $C_{max}$  en un 42%. Debe valorarse el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas de receptores H2 o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciban tratamiento con Dasatinib (ver **ADVERTENCIAS**).

#### *Antiácidos*

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

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

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

Septiembre/2012

Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 14

4742



**DASATINIB TUTEUR / DASATINIB**

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

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con Dasatinib con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente fueron retención de líquido (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 líquido (incluyendo derrame pleural), diarrea, cefalea, náuseas, erupción cutánea, disnea, hemorragias, fatiga, dolor musculoesquelético, infección, vómitos, tos, dolor abdominal y fiebre. Las siguientes reacciones adversas, excluyendo anomalías de laboratorio, se notificaron en pacientes tratados con Dasatinib, en ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización (Tabla 2). 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 poscomercialización disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 2: Resumen tabulado de reacciones adversas**

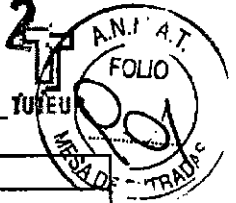
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no específica)
<i>Frecuentes</i>	Neumonía (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por herpesvirus, enterocolitis, sepsis.
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incluyendo quistes y pólipos)</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Síndrome de lisis tumoral
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
<i>Frecuentes</i>	Neutropenia febril, pancitopenia
<i>Raras</i>	Aplasia pura de la serie roja
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
<i>Frecuentes</i>	Anorexia, alteraciones del apetito, hiperuricemia
<i>Poco frecuentes</i>	Hipoalbuminemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<i>Frecuentes</i>	Depresión, Insomnio
<i>Poco frecuentes</i>	Ansiedad, estado confusional, labilidad emocional, disminución de la libido
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Dolor de cabeza
<i>Frecuentes</i>	Neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia
<i>Poco frecuentes</i>	Hemorragia del SNC <sup>23</sup> , síncope, temblores, amnesia
<i>Raras</i>	Accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, neuritis óptica, parálisis del nervio VII.
<b>Trastornos oculares</b>	
<i>Frecuentes</i>	Alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa y agudeza visual reducida), ojo seco
<i>Poco frecuentes</i>	Conjuntivitis
<i>Raras</i>	Problemas de visión
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	

Septiembre/2012

*[Signature]*  
 Ricardo M. López  
 Apoderado  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

*[Signature]*  
 Fermi Edgardo Castagna  
 Co-Director Técnico  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 15

4742



## DASATINIB TUTEUR / DASATINIB

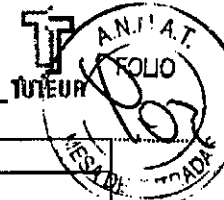
<i>Frecuentes</i>	Tinnitus
<i>Poco frecuentes</i>	Vértigo
<b>Trastornos cardíacos</b>	
<i>Frecuentes</i>	Insuficiencia cardíaca congestiva / insuficiencia cardíaca <sup>ab</sup> , derrame pericárdico*, Arritmias (incluyendo taquicardia), palpitaciones.
<i>Poco frecuentes</i>	Infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal)*, QT prolongado en electrocardiograma*, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina pectoris, cardiomegalia
<i>Raras</i>	Cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo
<i>No conocida</i>	Fibrilación auricular/flutter auricular
<b>Trastornos vasculares</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Hemorragia <sup>ac</sup>
<i>Frecuentes</i>	Hipertensión, rubor
<i>Poco frecuentes</i>	Hipotensión, tromboflebitis
<i>Raras</i>	Livedo reticularis
<i>No conocida</i>	Trombosis/embolismo (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Derrame pleural*, disnea
<i>Frecuentes</i>	Tos, edema pulmonar*, hipertensión pulmonar*, infiltración pulmonar, neumonitis
<i>Poco frecuentes</i>	Broncoespasmo, asma
<i>Raras</i>	Síndrome de distrés respiratorio agudo
<i>No conocida</i>	Enfermedad intersticial pulmonar, hipertensión arterial pulmonar (hipertensión pulmonar arterial precapilar)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal
<i>Frecuentes</i>	Hemorragia gastrointestinal*, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, alteraciones de las mucosas orales
<i>Poco frecuentes</i>	Pancreatitis, úlceras en el tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis*, fisura anal, disfagia
<i>Raras</i>	Gastroenteropatía con pérdida de proteínas
<i>No conocida</i>	Hemorragia gastrointestinal mortal*
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Hepatitis, colecistitis, colestasis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Erupción cutánea <sup>d</sup>
<i>Frecuentes</i>	Alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de piel, urticaria, hiperhidrosis
<i>Poco frecuentes</i>	Dermatosis neutrofílica febril aguda, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación, paniculitis, úlceras en la piel, ampollas en la piel, alteraciones en las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar
<b>Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Dolor musculoesquelético
<i>Frecuentes</i>	Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular
<i>Poco frecuentes</i>	Inflamación muscular, rabdomiólisis
<i>Raras</i>	Tendinitis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Insuficiencia renal, aumento de la frecuencia urinaria, proteinuria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	

Septiembre/2012

Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Fam. Edgardo Gestegna  
Co-Director Técnico 16  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

4742



## DASATINIB TUTEUR / DASATINIB

<i>Poco frecuentes</i>	Ginecomastia, menstruación irregular
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Retención de líquidos <sup>a</sup> , fatiga, edema superficial <sup>a,b</sup> , pirexia
<i>Frecuentes</i>	Astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizado <sup>a</sup> , escalofríos
<i>Poco frecuentes</i>	Malestar, intolerancia a la temperatura
<b>Exploraciones complementarias</b>	
<i>Frecuentes</i>	Pérdida de peso, aumento de peso
<i>Poco frecuentes</i>	Incremento de la creatinfosfoquinasa en sangre
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
<i>Frecuentes</i>	Contusión

<sup>a</sup>Incluye hematoma cerebral, hemorragia cerebral, hematoma extradural, hemorragia intracraneal, derrame cerebral, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural y hemorragia subdural.

<sup>b</sup>Incluye insuficiencia ventricular, fallo cardíaco, fallo cardíaco congestivo, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva, insuficiencia diastólica, descenso de la fracción de eyección y fallo ventricular.

<sup>c</sup>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.

<sup>d</sup>Incluye erupción medicamentosa, eritema, eritema multiforme, eritrosis, erupción cutánea exfoliativa, eritema generalizado, erupción genital, exantema maculoso, millo, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapulosa, erupción papulosa, erupción pruriginosa, erupción pustular, erupción vesicular, exfoliación cutánea, irritación de la piel y urticaria vesicular.

<sup>e</sup>Incluye tumefacción auricular, edema en ambos pies, tumefacción del labio inferior, edema conjuntival, edema ocular, tumefacción ocular, edema palpebral, edema facial, tumefacción genital, edema gestacional, edema labial, edema localizado, edema macular, edema genital, edema en el lugar de incisión, edema bucal, edema periférico, edema orbitario, edema peneano, edema periorbitario, edema con fovea, edema escrotal, tumefacción cutánea, tumefacción facial y edema lingual.

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

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Mielosupresión

El tratamiento con Dasatinib se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica (ver **ADVERTENCIAS**).

#### Sangrado

Se han notificado hemorragias relacionadas con el tratamiento en pacientes que tomaban Dasatinib, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC grado 3 ó 4 (ver **ADVERTENCIAS**). En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, 1 paciente (<1%) que recibía Dasatinib tuvo hemorragia grado 3. En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se produjeron hemorragias graves del SNC en <1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron con trombocitopenia grado 4 según los CTC. Se notificaron casos de hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib y generalmente requirieron interrupción del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo con imatinib. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos en estos pacientes estuvieron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4. Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con Dasatinib afecta de modo reversible a la activación de las plaquetas (ver **ADVERTENCIAS**).

#### Retención de líquido

Reacciones adversas variadas como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como "retención de

Septiembre/2012

Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna 17  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

DASATINIB TUTEUR / DASATINIB

líquido°. En un ensayo con pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente se notificó derrame pleural grado 1 y 2 en 26 pacientes (10%) de los que recibieron Dasatinib. La mediana de tiempo para que se produjese fue de 28 semanas (rango de 4-88 semanas). La mediana de duración del derrame pleural fue de 50 días (rango de 5-585 días). Esta reacción fue generalmente reversible y se manejó interrumpiendo el tratamiento con Dasatinib y utilizando diuréticos u otras medidas de soporte (ver secciones **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **ADVERTENCIAS**). Entre los pacientes tratados con Dasatinib con derrame pleural, un 73% tuvieron que interrumpir su dosis durante una mediana de 15 días (6-56 días). El treinta y uno por ciento tuvieron reducción de dosis. Adicionalmente, un 46% recibieron diuréticos concomitantes (duración mediana de 64 días) y un 27% recibieron esteroides concomitantes (duración mediana de 29 días). Un único paciente sufrió una toracocentesis terapéutica. Con un manejo médico adecuado, 23 pacientes (88% de los cuales con derrame pleural) fueron capaces de continuar el tratamiento con Dasatinib y su eficacia no estuvo afectada (92% alcanzó una respuesta citogenética completa). Otras reacciones adversas con retención de líquido notificadas en pacientes que están tomando Dasatinib fueron edema superficial localizado (9%) y edema generalizado (2%). También se notificaron en < 2% de los pacientes insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, hipertensión pulmonar y edema pulmonar.

El uso de Dasatinib se asocia con casos de retención de líquido grado 3 ó 4 en el 11% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib. Se notificaron casos de derrame pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y 2% de los pacientes, respectivamente. De los pacientes que notificaron derrame pleural grado 3 ó 4, un 87% notificaron mejoría hasta grado 0-2. La ascitis grado 3 ó 4 y el edema generalizado fueron notificados, en cada caso, en <1%. En el 1% de los pacientes se notificó un edema pulmonar grado 3 ó 4. Los casos de retención de líquidos fueron tratados con medidas adecuadas de soporte que incluyeron la administración de diuréticos o pautas cortas de esteroides.

**Hipertensión Pulmonar Arterial (HTPA)**

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

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

**Prolongación QT**

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, uno (< 1%) de los pacientes tratados con Dasatinib y uno (< 1%) de los pacientes tratados con imatinib tuvieron un QTcF > 500 mseg (ver **ADVERTENCIAS**).

En 5 estudios Fase II, en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se obtuvieron repetidamente ECGs en condiciones basales y a tiempos preespecificados durante el tratamiento de 865 pacientes que recibieron 70 mg de Dasatinib dos veces al día. Estos ECGs fueron valorados de forma centralizada. El intervalo QT se corrigió por la frecuencia cardíaca mediante el método Fridericia. Para todos los valores postadministración recogidos durante el día 8, el cambio medio respecto a los valores basales del intervalo QTcF estuvo entre 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg. De los 2.182 pacientes que recibieron Dasatinib en los ensayos clínicos, en 15 (1%) pacientes se notificó como reacción adversa la prolongación QTc informado como una reacción adversa. Veintiún pacientes (1%) presentaron un QTcF > 500 mseg (ver **ADVERTENCIAS**).

**Reacciones adversas cardíacas**

*[Signature]*  
Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

*[Signature]*  
Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 18

**DASATINIB TUTEUR / DASATINIB**

Los pacientes con factores de riesgo o con historial de enfermedad cardíaca deben ser monitoreados cuidadosamente para los signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca y deberán ser evaluados y tratados adecuadamente (ver **ADVERTENCIAS**).

En un ensayo Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib (mediana de la duración del tratamiento de 23 meses), la incidencia de derrame pleural y fallo cardíaco congestivo/insuficiencia cardíaca, fue menor en pacientes tratados con 100 mg de Dasatinib una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg de Dasatinib dos veces al día. También se notificó mielosupresión con menor frecuencia en los que recibieron dosis de 100 mg una vez al día (ver **Anormalías en Pruebas de laboratorio**).

Con un mínimo de seguimiento de 60 meses, los datos de seguridad a largo plazo acumulada están disponibles para las dosis de 100 mg una vez al día. Debido a la permisividad del cambio a 100 mg una vez al día en los otros tres brazos del ensayo, los resultados de seguridad de estos grupos de tratamiento son similares a la dosis de 100 mg una vez al día. Entre pacientes tratados con una dosis inicial de 100 mg una vez al día, las tasas acumuladas de muchas reacciones adversas al medicamento (todos los grados) fueron idénticas a los 2 y 5 años incluyendo fallo cardíaco congestivo/insuficiencia cardíaca, edema pericárdico, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia gastrointestinal muy similar para diarrea (27% frente a un 28%) y edema generalizado (3% frente a 4%). Las reacciones adversas al medicamento (todos los grados) que continuaron produciéndose en pacientes tratados con el esquema de dosis de 100 mg una vez al día a los 2 y a los 5 años incluyeron: retención de líquido (34% frente a 42%), derrame pleural (18% frente a 24%) y edema superficial (18% frente a 21%). El derrame pleural grado 3 ó 4 entre pacientes tratados con 100 mg una vez al día durante 2 y 5 años fue del 2% frente al 4%, respectivamente.

En un ensayo Fase III de optimización de dosis en pacientes con LMC en fases avanzadas y LLA Ph+, (mediana de la duración del tratamiento de 14 meses para LMC en fase acelerada, 3 meses para LMC en crisis mieloide blástica, 4 meses para LMC en crisis linfocítica blástica y 3 meses para LLA Ph+), la retención de líquidos (derrame pleural y derrame pericárdico) se notificó menos frecuentemente en pacientes tratados con 140 mg de Dasatinib una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg dos veces al día.

**Anormalías en Pruebas de laboratorio**

*Hematología*

En un ensayo Fase III en pacientes con LCM en fase crónica de diagnóstico reciente, se notificaron las siguientes anomalías en las pruebas de laboratorio grado 3 ó 4 en pacientes que estaban tomando Dasatinib: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%), y anemia (10%).

En pacientes tratados con Dasatinib con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente que experimentaron mielosupresión grado 3 ó 4, generalmente se produjo recuperación después de una breve interrupción de la dosis y/o reducción, y la interrupción permanente del tratamiento se produjo en el 1,6% de los pacientes.

En pacientes con LMC, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, las citopenias (trombocitopenia, neutropenia y anemia) fueron un hallazgo consistente. Sin embargo, su aparición fue claramente dependiente del estadio de la enfermedad.

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

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

*Bioquímica (2 años de seguimiento)*

En un ensayo en LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, se notificó hipofosfatemia grado 3 ó 4 en un 4% de los pacientes tratados con Dasatinib, y una elevación de las transaminasas grado 3 ó 4, elevación de creatinina y de billirrubina se notificaron en <1% de los pacientes. No

Septiembre/2012

Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 19

**DASATINIB TUTEUR / DASATINIB**

hubo interrupción en el tratamiento con Dasatinib debido a estos parámetros bioquímicos de laboratorio.

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

Habitualmente se controlaron mediante reducción de la dosis o interrupción del tratamiento. En un ensayo Fase III de optimización de la dosis, estudio en fase crónica de LMC, elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 fueron notificadas en ≤1% de los pacientes con incidencia baja similar en los cuatro grupos tratados. En un ensayo Fase III de optimización de dosis en fase avanzada de LMC y LLA Ph+ elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 se notificaron en el 1% al 4% de los pacientes de los grupos tratados.

Aproximadamente un 5% de los pacientes tratados con Dasatinib que tenían niveles basales normales de calcio, experimentaron hipocalcemia transitoria grado 3 ó 4 en algún momento del ensayo. En general, no se asoció la disminución de calcio con síntomas clínicos. Los pacientes que desarrollaron hipocalcemia grado 3 ó 4 con frecuencia se recuperaban con la administración de suplementos orales. En pacientes con todas las fases de LMC se comunicaron casos de hipofosfatemia, hipocalcemia e hipopotasemia grado 3 ó 4 pero se detectó un incremento de la frecuencia en los pacientes con LMC en crisis blástica mielóide o crisis blástica linfóide y LLA Ph+. Aumentos de la creatinina grado 3 ó 4 se notificaron en <1% de los pacientes con LMC en fase crónica con un aumento de la frecuencia del 1 al 4% en los pacientes con LMC en fase avanzada.

**Otras poblaciones especiales**

Mientras el perfil de seguridad de Dasatinib en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años de edad y mayores tienen mayor probabilidad de experimentar retención de fluidos y disnea, por lo que deben monitorearse cuidadosamente (ver **ADVERTENCIAS**).

**SOBREDOSIFICACIÓN**

La experiencia referente a la sobredosis de Dasatinib en los ensayos clínicos está limitada a casos aislados. Sobredosis de 280 mg por día durante una semana se notificaron en dos pacientes y ambos desarrollaron un descenso significativo en el recuento de plaquetas. Considerando que Dasatinib se asocia con mielosupresión grado 3 ó 4, los pacientes que hayan tomado una dosis mayor de la recomendada deben ser monitoreados cuidadosamente por la aparición de mielosupresión y ser tratados con la terapia de soporte adecuada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con el hospital más cercano, o consultar a los siguientes Centros de Toxicología:

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

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

Hospital Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655 / 4801-7767

**PRESENTACIÓN**

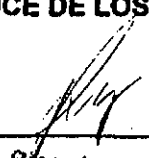
**DASATINIB TUTEUR** se presenta en frascos conteniendo 30 y 60 comprimidos.


**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Septiembre/2012

  
Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

20

4742



DASATINIB TUTEUR / DASATINIB

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.**

**Dirección Técnica:** Farm. Alejandra Vardaro.

**Elaborado en:** Ernesto de las Carreras 2469/71 esquina Uruguay 3688, Localidad Beccar, Partido de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

  
Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



4742



DASATINIB TUTEUR / DASATINIB

**PROYECTO DE RÓTULO**

**DASATINIB TUTEUR  
DASATINIB 20 mg  
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada  
Industria argentina

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

<b>Cada comprimido recubierto de contiene:</b>	<b>20 mg</b>
Dasatinib (como monohidrato)	20,00 mg
Celactosa 80	76,70 mg
Crospovidona	1,50 mg
Dióxido de Silicio	0,80 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Opadry II blanco	3,84 mg

**CONTENIDO**

Envases conteniendo 30 comprimidos.

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.**

**Dirección Técnica: Farm. Alejandra Vardaro.**

**Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469/71 esquina Uruguay 3688, Localidad Beccar, Partido de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.**

**NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 60 comprimidos.**

Septiembre/2012

Edgardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Gastagne  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

22

4742



DASATINIB TUTEUR / DASATINIB

**PROYECTO DE RÓTULO**

**DASATINIB TUTEUR  
DASATINIB 50 mg  
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada  
Industria argentina

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

<b>Cada comprimido recubierto de contiene:</b>	<b>50 mg</b>
Dasatinib (como monohidrato)	50,00 mg
Celactosa 80	191,75 mg
Crospovidona	3,75 mg
Dióxido de Silicio	2,00 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg
Opadry II blanco	9,60 mg

**CONTENIDO**

Envases conteniendo 30 comprimidos.

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:


**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.


**Dirección Técnica:** Farm. Alejandra Vardaro.

**Elaborado en:** Ernesto de las Carreras 2469/71 esquina Uruguay 3688, Localidad Beccar, Partido de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para la presentación de 60 comprimidos.

Septiembre/2012

  
Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

23

4742



DASATINIB TUTEUR / DASATINIB

**PROYECTO DE RÓTULO**

**DASATINIB TUTEUR**  
**DASATINIB 70 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada  
 Industria argentina

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

<b>Cada comprimido recubierto de contiene:</b>	<b>70 mg</b>
Dasatinib (como monohidrato)	70,00 mg
Celactosa 80	268,45 mg
Crospovidona	5,25 mg
Dióxido de Silicio	2,80 mg
Estearato de magnesio	3,50 mg
Opadry II blanco	13,44 mg

**CONTENIDO**

Envases conteniendo 30 comprimidos.

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Alejandra Vardaro.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469/71 esquina Uruguay 3688, Localidad Beccar, Partido de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para la presentación de 60 comprimidos.

Ricardo M. López  
 Apoderado  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagne  
 Co-Director Técnico  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

4742



DASATINIB TUTEUR / DASATINIB

**PROYECTO DE RÓTULO**

**DASATINIB TUTEUR  
DASATINIB 100 mg  
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada  
Industria argentina

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

<b>Cada comprimido recubierto de contiene:</b>	<b>100 mg</b>
Dasatinib (como monohidrato)	100,00 mg
Celactosa 80	383,50 mg
Crospovidona	7,50 mg
Dióxido de Silicio	4,00 mg
Estearato de magnesio	5,00 mg
Opadry II blanco	19,20 mg

**CONTENIDO**

Envases conteniendo 30 comprimidos.

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dirección Técnica:** Farm. Alejandra Vardaro.

**Elaborado en:** Ernesto de las Carreras 2469/71 esquina Uruguay 3688, Localidad Beccar, Partido de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para la presentación de 60 comprimidos.

Ricardo M. López  
Aprobado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagn  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

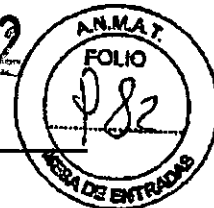
Septiembre/2012

25



**DASATINIB TUTEUR®**  
Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg  
Comprimidos Recubiertos

742



**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:**

**DASATINIB TUTEUR®**  
**Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

**Lea detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.**

- Conserve esta información, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

**Contenido**

1. ¿Qué es **DASATINIB TUTEUR®** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **DASATINIB TUTEUR®**?
3. ¿Cómo tomar **DASATINIB TUTEUR®**?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **DASATINIB TUTEUR®**?
5. Conservación de **DASATINIB TUTEUR®**.
6. Presentación de **DASATINIB TUTEUR®**.

**1. ¿Qué es **DASATINIB TUTEUR®** y para qué se utiliza?**

**DASATINIB TUTEUR®** es un tratamiento para adultos con *Leucemia Mieloide Crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+)*. La leucemia es un tipo de cáncer que afecta los glóbulos blancos. Estos glóbulos blancos habitualmente ayudan al organismo a luchar contra las infecciones. En pacientes con LMC, un tipo de glóbulos blancos denominados granulocitos presentan una transformación maligna y comienzan a multiplicarse en forma descontrolada. **DASATINIB TUTEUR®** inhibe el crecimiento de éstas células leucémicas.

**DASATINIB TUTEUR®** es también un tratamiento para adultos con *Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+)* y *LMC cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) blástica* que no obtienen beneficios con tratamientos previos. En pacientes con LLA, un tipo de glóbulos blancos denominados linfocitos se multiplican rápidamente y viven demasiado tiempo. **DASATINIB TUTEUR®** inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

Fam. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**DASATINIB TUTEUR®**  
Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg  
Comprimidos Recubiertos

4742



## 2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **DASATINIB TUTEUR®**?

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

No tome **DASATINIB TUTEUR®** si:

- Es alérgico a Dasatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

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

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **DASATINIB TUTEUR®**.

- 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 en el pecho o tos mientras toma **DASATINIB TUTEUR®**: 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) o debido a cambios en los vasos sanguíneos que suministran sangre a los pulmones.

Su médico controlará periódicamente su estado para comprobar si **DASATINIB TUTEUR®** tiene el efecto deseado. También se le harán análisis de sangre periódicamente mientras está recibiendo **DASATINIB TUTEUR®**.

### Niños y adolescentes

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

### Pacientes de edad avanzada

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

### Toma de **DASATINIB TUTEUR®** con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

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

Los siguientes medicamentos no deben usarse durante el tratamiento con **DASATINIB TUTEUR®**:

- *Ketoconazol, itraconazol* – medicamentos para los hongos.
- *Eritromicina, claritromicina, telitromicina* – antibióticos.
- *Ritonavir* – un medicamento antiviral.
- *Dexametasona* – un corticoide.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
ALBERTO P. BARROS  
APODERADO



**DASATINIB TUTEUR®**  
Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg  
Comprimidos Recubiertos

4742



- *Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital* – tratamientos para la epilepsia.
- *Rifampicina* – un tratamiento para la tuberculosis.
- *Famotidina, omeprazol* – medicamentos que bloquean las secreciones ácidas del estómago.
- *Hierba de San Juan* – un medicamento a base de plantas que se adquiere sin receta para el tratamiento de la depresión y otras enfermedades (también conocido como *Hypericum perforatum*)

**No tome** medicamentos que neutralizan los ácidos del estómago (antiácidos como hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio) en las **2 horas antes o 2 horas después** de tomar **DASATINIB TUTEUR®**. Consulte con su médico si toma medicamentos tales como ranitidina, cimetidina, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lanzoprazol o similares.

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

### Embarazo y lactancia

Si está embarazada o cree que podría estarlo, informe inmediatamente a su médico, **DASATINIB TUTEUR®** no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Su médico le informará el riesgo potencial de tomar **DASATINIB TUTEUR®** durante el embarazo. Se recomienda tanto a los varones como a las mujeres que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con **DASATINIB TUTEUR®**.

### Conducción y uso de máquinas

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

### **DASATINIB TUTEUR®** contiene celactosa

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

## 3. ¿Cómo tomar **DASATINIB TUTEUR®**?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. **DASATINIB TUTEUR®** se receta para adultos.

- La dosis inicial recomendada para pacientes con LMC Ph+ en fase crónica es de 100 mg una vez al día.
- Ph+ en fase acelerada o en crisis blástica o LLA Ph+ es de 140 mg una vez al día.

Tome los comprimidos 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 usted puede necesitar tomar combinaciones de comprimidos de distintas concentraciones.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**DASATINIB TUTEUR®**  
Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg  
Comprimidos Recubiertos

4742



### Cómo tomar **DASATINIB TUTEUR®**

Trague los comprimidos enteros. No los fraccione. Pueden tomarse con o sin alimentos.

### Instrucciones especiales de manipulación de **DASATINIB TUTEUR®**

Es poco probable que se rompan los comprimidos de **DASATINIB TUTEUR®**, pero si se rompieran, las personas (que no sean los pacientes) deben usar guantes al manipular **DASATINIB TUTEUR®**.

### Durante cuánto tiempo tomar **DASATINIB TUTEUR®**

Tome **DASATINIB TUTEUR®** diariamente y en la dosis prescrita hasta que su médico le indique que interrumpa el tratamiento. Asegúrese de tomar **DASATINIB TUTEUR®** durante el tiempo que se le ha recetado.

### Si toma más **DASATINIB TUTEUR®** del que debe

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, consulte con su médico inmediatamente. Puede necesitar atención médica.

### Si olvidó tomar **DASATINIB TUTEUR®**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis prevista en el momento habitual y continúe con el tratamiento normalmente.

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

## 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **DASATINIB TUTEUR®**?

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

Los siguientes pueden ser signos de efectos adversos graves:

- Si tiene dolor en el pecho, dificultad para respirar, tos y desmayos.
- Si tienen una hemorragia inesperada o formación de moretones sin golpearse.
- Si observa sangre en el vómito, heces o en orina o tiene heces negras.
- Si desarrolla síntomas de infección, como fiebre, escalofríos intensos.

Contacte a su médico inmediatamente si observa cualquiera de los anteriores efectos adversos.

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

- *Infecciones* (causadas por bacterias, virus y hongos).
- *Corazón y pulmones*: Dificultad para respirar, tos.
- *Problemas digestivos*: Diarrea, sensación de malestar (náuseas, vómitos).

TUTEUR S.A.C.I.F.A.

ALBERTO H. BARROS  
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.A.





**DASATINIB TUTEUR®**  
Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg  
Comprimidos Recubiertos

4742



- *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.
- *Análisis de laboratorio:* Recuento bajo de plaquetas, recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia), anemia, líquido alrededor de los pulmones.

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

- *Infecciones:* Neumonía, infección viral por herpes, infección de las vías respiratorias superiores, infección grave de la sangre o tejidos (incluso desenlace mortal).
- *Corazón y pulmones:* Palpitaciones, 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 abdominal, inflamación del colon, estreñimiento, reflujo esofágico, ulceración bucal, pérdida de peso, aumento de peso, gastritis.
- *Piel, cabello, ojos, generales:* Hormigueo en la piel, picor, sequedad de piel, acné, inflamación de la piel, zumbido persistente en los oídos, pérdida del cabello, sudoración excesiva, trastornos visuales (incluyendo visión borrosa y visión distorsionada), sequedad ocular, hematomas, depresión, insomnio, sofocos, mareos, contusiones (moretones), anorexia, somnolencia, edema generalizado.
- *Dolor:* Dolor en las articulaciones, debilidad muscular, dolor torácico, dolor en los pies y las manos, escalofríos, rigidez de los músculos y las articulaciones, espasmo muscular.
- *Análisis de laboratorio:* Niveles elevados de ácido úrico en la sangre.

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

- *Corazón y pulmones:* Ataque al corazón (incluyendo desenlace mortal), inflamación de la membrana que rodea al corazón (bolsa fibrosa), ritmo cardíaco irregular, dolor en el pecho debido a la pérdida de aporte sanguíneo al corazón (angina), tensión arterial baja, estrechamiento de las vías respiratorias que podría causar dificultades respiratorias, asma.
- *Problemas digestivos:* Inflamación del páncreas, úlcera péptica, inflamación del tubo digestivo, hinchazón del abdomen, desgarramiento en la piel del canal anal, dificultad al tragar, inflamación de la vesícula biliar, bloqueo de los conductos biliares.
- *Piel, pelo, ojos, general:* Reacciones alérgicas incluyendo sensibilidad, bultos rojos en la piel (eritema nodoso), ansiedad, confusión, altibajos emocionales, impulso sexual bajo, desmayos, temblor, inflamación del ojo que puede causar enrojecimiento, placas bien definidas con la aparición repentina de fiebre y recuento de glóbulos blancos elevado (dermatosis neutrofílica febril aguda), sensibilidad a la luz, alteraciones en la coloración de la piel, inflamación del tejido graso bajo la piel, fallo renal, frecuencia urinaria, aumento del tamaño de las mamas en los hombres, menstruación irregular, debilidad general y malestar, intolerancia a la temperatura.

TUTEUR S.A. C.I.F.L.A.

ALBERTO J. BARROS  
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferriz  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A. C.I.F.L.A.



**DASATINIB TUTEUR®**  
Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg  
Comprimidos Recubiertos

4742



- **Dolor:** Inflamación de las venas que puede causar enrojecimiento, sensibilización e hinchazón, inflamación de los tendones.
- **Cerebro:** Pérdida de memoria.
- **Exploraciones complementarias:** Resultados anormales en el análisis de sangre y posiblemente insuficiencia renal causada por productos de desecho del tumor en tratamiento (síndrome de lisis tumoral), niveles bajos de albúmina en sangre, hemorragia cerebral, irregularidad de la actividad eléctrica del corazón, corazón dilatado, inflamación del hígado, proteínas en orina, creatinofosfoquinasa elevada (una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, cerebro y músculos del esqueleto).

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)**

- **Corazón y pulmones:** Dilatación del ventrículo derecho del corazón, inflamación del músculo cardíaco, conjunto de síntomas producidos por el bloqueo del aporte sanguíneo al músculo cardíaco (síndrome coronario agudo).
- **Problemas digestivos:** Obstrucción intestinal.
- **Piel, pelo, ojos, generales:** Convulsión, inflamación del nervio óptico que puede causar una pérdida de visión completa o parcial, insuficiencia visual, manchas azuladas a violáceas en la piel.
- **Cerebro:** Derrame cerebral, episodio temporal de insuficiencia neurológica causada por la pérdida de flujo sanguíneo, parálisis del nervio facial.
- **Exploraciones complementarias:** Producción insuficiente de glóbulos rojos.

Otros efectos adversos observados con una frecuencia no conocida incluyen: inflamación de los pulmones, cambios en los vasos sanguíneos que suministran sangre a los pulmones y coágulos de sangre en los vasos sanguíneos.

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

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**5. Conservación de DASATINIB TUTEUR®**

**DASATINIB TUTEUR®, comprimidos recubiertos,** debe ser almacenado a temperaturas menores a 30°C.

**6. Presentación de DASATINIB TUTEUR®**

**DASATINIB TUTEUR®, comprimidos recubiertos** se presenta en frascos conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

TUTEUR S.A.C.I.F.A.  
ALBERTO P. BARRIOS  
APODERADO

Fam.   
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.A.



**DASATINIB TUTEUR®**  
Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg  
Comprimidos Recubiertos

4742



**Ante cualquier inconveniente con el producto usted 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**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA  
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.**

**Laboratorio TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,  
Argentina.**

**Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469, Béccar, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
**ALBERTO P. BARROS**  
**APÓDERADO**

**Farm. Jorgelina Ferrini**  
**Co - Directora Técnica**  
**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**



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

ANEXO III  
CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-013536-12-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4742, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DASATINIB TUTEUR.

Nombre/s genérico/s: DASATINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ERNESTO DE LAS CARRERAS Nº 2469/71, BECCAR,  
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASATINIB TUTEUR.

Clasificación ATC: L01XE06



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

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

Concentración/es: 20 mg de DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 20 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 0.8 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, CROSPVIDONA 1.5 mg, OPADRY II BLANCO 3.84 mg, CELACTOSE 80 76.7 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

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: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C.



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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASATINIB TUTEUR.

Clasificación ATC: L01XE06

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

Concentración/es: 50 mg de DASATINIB.

8 Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 50 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 2 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, CROSPVIDONA 3.75 mg, OPADRY II BLANCO 9.6 mg, CELACTOSE 80 191.75 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.



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

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

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: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASATINIB TUTEUR.

Clasificación ATC: L01XE06.

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

Concentración/es: 70 mg de DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



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

Genérico/s: DASATINIB 70 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 2.8 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 3.5 mg, CROSPROVIDONA 5.25 mg, OPADRY II BLANCO 13.44 mg, CELACTOSE 80 268.45 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASATINIB TUTEUR.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: DASATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE: PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) DE DIAGNOSTICO RECIENTE, CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+). PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA, ACELERADA O BLASTICA CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO INCLUIDO IMATINIB. PACIENTES ADULTOS CON





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

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+) Y CRISIS BLASTICAS LINFOIDE PROCEDENTE DE LCM CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO.

O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 100 mg de DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 100 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 4 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg, CROSPVIDONA 7.5 mg, OPADRY II BLANCO 19.2 mg, CELACTOSE 80 383.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. el Certificado N° **57218**, en la  
Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 23 JUL 2013 de



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

\_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

M  
DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: 4742

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