República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-4628-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 3 de Junio de 2019

Referencia: EX-2018-64867599-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-64867599-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LAFEDAR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ULTRACELL / DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DASATINIB 50 mg, 70 mg y 100 mg, aprobada por Certificado Nº 56.867.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LAFEDAR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ULTRACELL / DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DASATINIB 50 mg, 70 mg y 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-39775066-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-39775143-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 57.025, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-64867599-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.06.03 09:59:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.03 09:59:35 -03'00'

Laboratorios
LAFEDAR

Proyecto de Prospecto

ULTRACELL

DASATINIB

Comprimidos recubiertos
50 mg – 70 mg – 100 mg

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

FÓRMULA CUALI – CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	50 mg
Lactosa monohidrato	67,5 mg
Celulosa microcristalina	67,5 mg
Croscarmelosa sódica	8 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Opadry blanco	7 mg

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

Cada comprimido recubierto de 70 mg contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	70 mg
Lactosa monohidrato	94,5 mg
Celulosa microcristalina	94,5 mg
Croscarmelosa sódica	11,2 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	8,4 mg
Estearato de magnesio	1,4 mg
Opadry blanco	8,4 mg

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	100 mg
Lactosa monohidrato	135 mg
Celulosa microcristalina	135 mg
Croscarmelosa sódica	16 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	12 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Opadry blanco	12 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de múltiples tirosina quinasas.
Código ATC: L01XE06

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

INDICACIONES

Dasatinib está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o sin tolerancia a tratamiento previo, incluido Imatinib.
También está indicado en el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda de cromosoma Philadephia positivo (LLA Ph+) con resistencia o falta de tolerancia a tratamiento previo.

PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Dasatinib a concentraciones nano molares, inhibe las siguientes quinasas BCR-ABL, familia SRC (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2 y PDGFR ß. Basado en estudios modelo se predice que Dasatinib se une a múltiples conformaciones de la quinasa ABL.
In itro Dasatinib resultó activo en las líneas de células leucémicas lo que representa variantes de la enfermedad sensible y resistente al mesilato de Imatinib. Dasatinib inhibió el crecimiento de líneas de células de leucemia mieloide crónica, LMC, y leucemia linfoblástica aguda, LLA, con sobreexpresión de BCR-ABL. Bajo estas condiciones de los ensayos, Dasatinib pudo superar la resistencia a Imatinib originada a partir de las mutaciones de los dominios BCR-ABL quinasa, activación de vías alternativas de señalización con participación de las quinasas de la familia SRC (LYN, HCK) y sobreexposición de genes de resistencia a fármacos múltiples.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

Farmacocinética

Absorción

Se observan concentraciones máximas en plasma (C_{max}) de Dasatinib entre 0,5 y 6 horas (T_{max}) después de la administración oral. Dasatinib muestra aumentos proporcionales a la dosis en el área bajo la curva (Área Under Curve, AUC) y características de eliminación lineal en el rango de dosis de 15 mg a 240 mg/día.

La vida media terminal promedio general de Dasatinib es de 3 a 5 horas.

Los datos de un estudio de 54 sujetos sanos que recibieron una dosis de 100 mg de Dasatinib 30 minutos después del consumo de un alimento con alto contenido de grasa mostraron un aumento del 14 % en la AUC promedio de Dasatinib. Los efectos alimentarios observados no fueron clínicamente relevantes.

Distribución

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

Metabolismo

Dasatinib se metaboliza extensamente en seres humanos, principalmente por la enzima 3A4 del citocromo P450. CYP3A4 fue la enzima primaria responsable de la formación del metabolito activo. Las enzimas uridina difosfato - glucoronosiltransferasa (UGT) y monooxigenasa 3 (FMO-3) que contiene flavina también participan de la formación de los metabolitos de Dasatinib

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

IF-2019-69743068-APN-DERM#ANMAT

La exposición del metabolito activo, que es equipotente a Dasatinib, representa aproximadamente el 5% de la AUC de Dasatinib. Esto indica que el metabolito activo de Dasatinib probablemente no desempeñe un papel importante en la farmacología observada del fármaco. Dasatinib también presentó varios metabolitos oxidativos inactivos.

Dasatinib es un inhibidor débil dependiente del tiempo de CYP3A4. A concentraciones clínicas relevantes Dasatinib no inhibe CYP1A2, 2ª6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2Ea. Dasatinib no es un inductor de enzimas CYP humanas.

Eliminación

La eliminación se produce principalmente por la materia fecal, principalmente como metabolitos. Después de una dosis oral única de Dasatinib marcado con (^{14}C), aproximadamente el 4% y 85% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y la materia fecal, respectivamente. Dentro de los 10 días el Dasatinib sin alteraciones representó el 0,1% y el 19% de la dosis administrada en la orina y materia fecal, respectivamente y el resto de la dosis consistió en metabolitos.

Efectos de la edad y el sexo

Los análisis farmacocinéticos de los datos demográficos indican que no hay efectos clínicamente relevantes de edad y sexo en la farmacocinética de Dasatinib.

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

Disfunción hepática

Actualmente no hay estudios clínicos realizados con Dasatinib en pacientes con disfunción hepática (los estudios clínicos han excluido a los pacientes con ALT o AST>2,5 veces el límite superior del rango normal o bilirrubina total >2 veces el límite

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

superior del rango normal). La metabolización del Dasatinib es principalmente hepática. Se recomienda tener precaución en pacientes con disfunción hepática.

Deterioro de la función renal

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Vía de administración: Oral.

La dosis inicial recomendada de Dasatinib para leucemia mieloide crónica (LMC) es de 100 mg administración oral una vez al día.

La dosis inicial recomendada de Dasatinib para leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada, leucemia mieloide crónica (LMC) en fase mieloblástica o linfoblástica, o LLA Ph+ es de 140 mg administrada oralmente una vez al día. No se deben partir o triturar los comprimidos recubiertos, se deben tomar enteros. Dasatinib puede tomarse con o sin alimento, ya sea en la mañana o en la noche.

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

Modificación de la dosis

Inductores concomitantes potentes de CYP3A4: El uso de inductores concomitantes

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

potentes de CYP3A4 puede reducir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib su uso puede evitarse (por ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, fenobarbital). La hierba de San Juan (St. John's Wort) pueden disminuir las concentraciones de plasmáticas de Dasatinib de forma impredecible y su uso debe evitarse. De acuerdo con los estudios farmacocinéticos, en que se debe coadministrar un inductor potente de CYP3A4, se debe considerar un aumento de la dosis de Dasatinib. Si se aumenta la dosis debe monitorizarse cuidadosamente al paciente para detectar toxicidad.

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

Se recomienda si es posible la selección de una medicación concomitante alternativa con un potencial nulo o mínimo de inhibición de enzimas. Si se debe administrar Dasatinib, con un inhibidor de CYP3A4 potente, se debe considerar una disminución de la dosis. Sobre la base de los estudios farmacocinéticos, debe considerarse una reducción de la dosis hasta 20 mg por día para pacientes que toman 100 mg por día. Debe considerarse una reducción de la dosis hasta 40 mg por día para los pacientes que tomas 140 mg de Dasatinib por día. Se espera que estas reducciones de dosis ajusten el área bajo la curva (AUC) al intervalo observado sin inhibidores del CYP3A4. No obstante, no hay datos clínicos sobre esto ajustes de dosis obtenidos en pacientes en tratamiento con inhibidores fuertes de CYP3A4. Si no se tolera Dasatinib después de la disminución de la dosis, el uso de inhibidores potentes de CYP3A4 debe interrumpirse, o bien debe suspenderse hasta que el tratamiento con el inhibidor haya terminado. Cuando se interrumpe el uso de los inhibidores potentes debe permitirse un período de reposo

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

farmacológico de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis.

Incremento gradual de la Dosis

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

Ajuste de la dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

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

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

IF-2019-59743068-APN-DERM#ANMAT

Laboratorios
LAFEDAR

Tabla 1: Ajuste de la dosis para Neutropenia y Trombocitopenia

LMC en fase crónica (dosis inicial 100 mg una vez al día)	ANG* < 0,5 x 10^9/L o Plaquetas < 50 x 10^9/L	1. Interrumpir Dasatinib hasta que ANC ≥ 1,0 x 10^9/L y plaquetas < 50 x 10^9/L 2. Reanudar el tratamiento con Dasatinib a la dosis inicial original si la recuperación ocurre en ≤ 7 días. 3. Si las plaquetas son < 25 x10^9/L u ocurre recurrencia de ANC < 0,5 x 10^9/L durante < 7 días, repetir el paso 1 y reanudar con Dasatinib con una dosis reducida de 80 mg una vez al día (segundo episodio) o discontinuar (tercer episodio).
LMC en fase Acelerada LMC en fase blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 140 mg una vez al día)	ANG* < 0,5 x 10^9/L o Plaquetas < 10 x 10^9/L	1. Controlar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de medula). 2. Si la citopenia no esta relacionada con la leucemia, interrumpir Dasatinib hasta que ANC ≥ 1,0 x 10^9/L y plaquetas ≥ 20 x 10^9/L y reanudar a la dosis inicial original. 3. Si hay recurrencia de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar con Dasatinib a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio). 4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considere la posibilidad de un incremento gradual de la dosis hasta 180 mg una vez al día.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

*Recuento absoluto de neutrófilos (Absolute Neutrophil Count, ANC)

Reacciones adversas no-hemorrágicas

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

CONTRAINDICACIONES

ULTRACELL está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad a Dasatinib o a cualquier otro componente de la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

El tratamiento con Dasatinib está asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia grave (NCI CTC grado 3 o 4). Su frecuencia es mayor en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en la LMC en fase crónica. Los recuentos completos de sangre deben realizarse semanalmente durante los primeros dos meses y mensualmente de allí en adelante, o según este clínicamente indicado. La mielosupresión generalmente fue reversible y habitualmente manejada suspendiendo el Dasatinib temporalmente o reduciendo la dosis. En un estudio de optimización de la dosis en pacientes con LMC (Leucemia Mieloide Crónica) en fase crónica, se informó

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

mielosupresión de grado 3 o 4 con menos frecuencia en pacientes tratados con 100 mg una vez por día que en pacientes tratados con otros regímenes de dosis.

Eventos relacionados con sangrado

Además de causar trombocitopenia en sujetos humanos, Dasatinib generó disfunción plaquetaria in vitro. En todos los estudios clínicos, ocurrieron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SCN) que incluye la muerte, en 1% de los pacientes que recibieron Dasatinib. Se presentó hemorragia gastrointestinal grave en el 4 % de los pacientes y generalmente requirieron interrumpir el tratamiento y transfusiones. Otros casos de hemorragia grave ocurrieron en el 2% de los pacientes. La mayoría de los eventos se relacionaron con trombocitopenia grave.

Se excluyo a los pacientes de participar en los estudios clínicos iniciales de Dasatinib, si tomaban medicamentos inhibidores de la función plaquetaria o anticoagulantes. En estudios subsiguientes, el uso de anticoagulantes, aspirina y fármacos antiinflamatorios no esteroides (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) se admitió en forma concurrente con Dasatinib si el núcleo de plaquetas fue > 50.000-75.000. Debe manejarse con cuidado si los pacientes deben tomar medicamentos inhibidores de la función plaquetaria o anticoagulante.

Retención de líquido

Dasatinib se asocia con la retención de líquido. En todos los estudios clínicos, se informó retención de líquido que fue grave en el 10% de los pacientes, que incluye el derrame pleural y pericárdico informado en el 7% y 1% de los pacientes, respectivamente. Se informaron casos de ascitis grave y edema generalizado en <1 de los pacientes. Se informo edema pulmonar grave en el 1% de los pacientes. Los pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de derrame pleural como disnea o tos seca deben ser evaluados mediante radiografías de tórax. El derrame pleural grave

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

puede requerir toracocentesis y terapia de oxigeno. Los eventos de retención de líquido generalmente se manejan mediante medidas de sostén que incluyen diuréticos o esquemas cortos de esteroides. En los estudios de optimización de las dosis, se informaron eventos de retención de líquido con menos frecuencia en el régimen de dosis de una vez por día que con los otros regímenes de dosis.

Prolongación del QT

Los datos in vitro sugieren que Dasatinib tiene el potencial de prolongar la repolarización ventricular (intervalo QT). En 865 pacientes con leucemia provenientes de cinco estudios de segmento único, los cambios promedio de QTcF con respecto a los valores iniciales fueron de 4 a 6 mseg, los intervalos de confianza (IC) superiores al 95% para todos los cambios promedio con respecto a los valores iniciales fueron de < 7 mseg. De los 2182 pacientes tratados con Dasatinib, en los estudios clínicos, se informó sobre prolongación de QTc como una reacción adversa en 14 (<1%) de los pacientes. Veintiún pacientes (1%) experimentaron una QTcF 500 mseg.

Dasatinib debe administrarse con precaución a pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación de QTc. Estos incluyen a los pacientes con hipocalemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome de QT largo congénito, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros productos medicinales que provoquen prolongación del QT y terapia con antraciclina con dosis acumulativa alta. Debe corregirse la hipocalemia o hipomagnesemia antes de administrar Dasatinib.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR – ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

Los pacientes se deben sometes a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con ULTRACELL. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en un prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con ULTRACELL se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Embarazo Categoría D

El Dasatinib podría causar daño fetal cuando se lo administra en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de Dasatinib en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben estar al tanto del peligro potencial al feto y evitar embarazarse. Si se usa Dasatinib durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma Dasatinib debe ponderarse el daño al feto.

En estudios preclínicos, se observó toxicidad embriofetal en ratas y conejos tratados con concentraciones plasmáticas menores a las observadas en humanos tratados con dosis terapéuticas de Dasatinib. Se observó muerte fetal en ratas. Tanto en ratas como conejos, las dosis más bajas de Dasatinib evaluadas (ratas 2,5 mg/Kg/día (15 mg/m^2/día) y conejos 0,5 mg/Kg/día (6 mg/m^2/día)) provocaron toxicidad embriofetales. Estas dosis produjeron un AUC materno de 105 ng.hr/ml (0,3 veces el AUC humano en mujeres con una dosis de 70 mg dos veces por día) y 44 ng.hr/ml (0,1 veces el

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

AUC humano) en ratas y conejos, respectivamente. Las toxicidades embriofetales incluyeron malformaciones esqueléticas en varios lugares (omoplato, húmero, fémur, radio, costillas, clavícula), reducción de la dosificación (en el esternón, el tórax, en las vértebras lumbares y sacras, las falanges de las patas delanteras, la pelvis y el hioides) edema y microhepatía.

Madres lactantes

Se desconoce si Dasatinib se excreta en la leche humana.

Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido a la potencialidad de reacciones adversas graves al Dasatinib en lactantes, se debe decidir si se interrumpirá el amamantamiento o el uso del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes menores de 18 años de edad no se ha establecido.

Uso geriátrico

De los 2.182 pacientes incluidos en los estudios clínicos de Dasatinib, 547 (25%) tenían 65 años de edad o más, mientras que 105 (5%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia en los pacientes mayor o menor edad. Aunque el perfil de seguridad del Dasatinib en la población geriátrica fue similar al de la población de los más jóvenes, los pacientes de 65 años de edad o más tienen más probabilidades de presentar eventos de retención de líquido y disnea.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib

Inhibidores de CYP3A4: Dasatinib es un sustrato de CYP3A4. En un estudio de 18 pacientes con tumores sólidos, 20 mg de Dasatinib una vez al día, coadministrados con 200 mg de ketoconazol dos veces al día aumentaron la C_{max} y AUC de Dasatinib en cuatro y cinco veces, respectivamente. El uso concomitante de Dasatinib y los fármacos que inhiben CYP3A4 puede aumentar la exposición a Dasatinib y debería evitarse. En pacientes que reciben tratamiento con Dasatinib, se debe considerar la monitorización meticulosa para detectar toxicidad y una reducción de la dosis de Dasatinib si no puede evitarse una administración sistémica de un potente inhibidor de CYP3A4.

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib

Inductores de CYP3A4: Cuando se administró una única dosis matutina de Dasatinib después de 8 días de administración nocturna continua de 600 mg de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, la C_{max} y AUC promedio de Dasatinib disminuyeron en un 81% y 82,5 %, respectivamente. Se deben considerar agentes alternativos con menor potencial de inducción enzimática. Si debe administrarse Dasatinib con un inductor CYP3A4, debe considerarse un aumento de la dosis de Dasatinib.

Antiácidos: Los datos no clínicos demuestran que la solubilidad de Dasatinib depende del pH. En un estudio de 24 sujetos sanos, la administración de 30 ml de hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio 2 horas antes de una dosis única de 50 mg de Dasatinib se asoció con la ausencia de cambio relevante en la AUC de

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

Dasatinib, sin embargo, la C_{max} de Dasatinib aumentó un 26%. Cuando se administró 30 ml de hidróxido de aluminio-/hidróxido de magnesio a los mismos sujetos concomitantemente con una dosis de 50 mg de Dasatinib se observó una reducción en la AUC de Dasatinib del 55% y una reducción de la C_{max} del 58%. La administración simultánea de Dasatinib con antiácidos debe evitarse. Si se requiere terapia con antiácidos, la dosis de antiácidos debe administrarse al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de Dasatinib.

Antagonistas H_2/inhibidores de la Bomba de Protones: La supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas H_2 o inhibidores de la bomba de protones (por ej. famotidina y omeprazol) probablemente reduzca la exposición de Dasatinib. En un estudio de 24 sujetos sanos, la administración de una única dosis de 50 mg de Dasatinib, 10 horas después de la famotidina redujo la AUC y C_{max} de Dasatinib en un 61% y 63% respectivamente. No se recomienda el uso concomitante de antagonistas H_2 o inhibidores de la bomba de protones con Dasatinib. Se debe considerar el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas H_2 o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciben tratamiento con Dasatinib.

Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por Dasatinib

Sustratos de CYP3A4: Los datos de una dosis única de un estudio de 54 sujetos sanos indican que la C_{max} y AUC promedio de simvastatina, un sustrato de CYP3A4 aumentaron en un 37% y 20%, respectivamente, al administrar simvastatina en combinación con una dosis única de 100 mg de Dasatinib. Por lo tanto, los sustratos de CYP3A4 que tienen un índice terapéutico estrecho como alfentanil, astemizol, terfenadina, cisaprida, ciclosporina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

o alcaloides de la ergotamina (ergotamina, dihidroergotamina) deben ser administrados con cuidado en pacientes que reciben Dasatinib.

REACCIONES ADVERSAS

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

- Mielosupresión (ver Dosificación y Administración y Advertencias y Precauciones).
- Eventos relacionados con sangrado (Ver Advertencias y Precauciones).
- Retención de líquido (Ver Advertencia y Precauciones).
- Prolongación de QT (Ver Advertencias y Precauciones).

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones variadas, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos para un fármaco no pueden comparase directamente con los índices clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Dasatinib en 2182 pacientes con LMC o LLAPh+ en estudios clínicos con un seguimiento de al menos 2 años (dosis inicial de 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces por día o 70 mg dos veces al día). La duración promedio del tratamiento fue de 15 meses (rango de 0,03 a 36 meses).

La mayoría de los pacientes tratados con Dasatinib experimentaron reacciones adversas al fármaco en algún momento. Se discontinuó el uso del fármaco por las reacciones adversas al mismo en el 15% de los pacientes con LMC en fase crónica,

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

16% con LMC en fase acelerada, 15% con LMC en fase mieloblastica y 8% con LMC fase linfoblástica y 8% con LLAPh+. En un estudio de optimización de las dosis en pacientes con LMC en fase crónica, la tasa de interrupción debido a reacciones adversas fue inferior en pacientes tratados con 100 mg una vez al día que en pacientes tratados con otros regímenes de dosis (10% y 16% respectivamente)

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (informadas en ≥20% de los pacientes) incluyeron mielosupresión, eventos de retención de líquido, diarrea, cefalea, disnea, erupción cutánea, fatiga, nauseas y hemorragia.

Las reacciones adversas graves informadas con más frecuencia incluyeron derrame pleural (11%). Hemorragia gastrointestinal (4%), neutropenia febril (4%), disnea (3%), neumonía (3%), pirexia (3%), diarrea (3%), infección (2%), insuficiencia cardiaca congestiva/disfunción (2%), derrame pericárdico (1%) y hemorragia del sistema nervioso central (1%)

Leucemia mieloide crónica (LMC)

La media de duración del tratamiento para pacientes con LMC en fase crónica que recibieron 100 mg de una vez por día fue de 24 meses (intervalo: 1-33 meses). La media de duración del tratamiento para pacientes con LMC en fase avanzada que recibieron 140 mg una vez al día fue de 15 meses (intervalo: 0,03-36 meses) para la LMC en fase acelerada, de tres meses (intervalo: 0,03-29 meses) para la fase mieloblástica y de 3 meses (intervalo: 0,1-10 meses) para la fase linfoblástica.

Las reacciones adversas (excepto las alteraciones de laboratorio) que se informaron en al menos un 10% de los pacientes con LMC que recibieron la dosis inicial recomendada de Dasatinib se muestran clasificadas por fase de la enfermedad en la Tabla 2.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios LAFEDAR

Tabla 2 a- Reacciones Adversas informadas en ≥ 10% de los pacientes en estudios clínicos de Dasatinib en LMC

	100 mg una vez al día		140 mg una vez al día					
	Crónica (n=165)		Acelerada (n=157)		Mieloblastica (n=74)		Linfoblastica (n=33)	
Termino preferido	Todos los grados	Grados 3/4	Todos los grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4
	Porcentaje (%) de Pacientes							
Retención de líquido	34	4	35	8	34	7	21	6
Edema superficial localizado	18	0	18	1	14	0	3	0
Edema Derrame pleural	18	2	21	7	20	7	21	6
Edema Generalizado	3	0	1	0	3	0	0	0
Derrame pericárdico	2	1	3	1	0	0	0	0
Insuficiencia cardiaca congestiva/disfunción(a)	0	0	0	0	4	0	0	0
Edema pulmonar	0	0	1	0	4	3	0	0
Cefaleas	33	1	27	1	18	1	15	3
Diarrea	27	2	31	3	20	5	18	0
Fatiga	24	2	19	2	20	1	9	3
Disnea	20	2	20	3	15	3	3	3
Dolor musculoesquelético	19	2	11	0	8	1	0	0
Náuseas	18	1	19	1	23	1	21	3
Erupción cutánea (b)	17	2	15	0	16	1	21	0

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Mialgias	13	0	7	1	7	1	3	0
Artralgia	12	1	10	0	5	1	0	0
Infección (incluso bacteriana, viral, fúngica y no – específica)	12	1	10	6	14	7	9	0
Dolor abdominal	12	1	6	0	8	3	3	0
Hemorragia	11	1	26	8	19	9	24	9
Gastrointestinal	2	1	8	6	9	7	9	3
En el sistema nervioso central	0	0	1	1	0	0	3	3
Vómitos	7	1	11	1	12	0	15	0
Pirexia	5	1	11	2	18	3	6	0
Neutropenia febril	1	1	4	4	12	12	12	12

[a] Incluye disfunción ventricular, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, miocardiopatía, miocardiopatía congestiva, disfunción diastólica, fracción de eyección disminuida e insuficiencia ventricular.

[b] Incluye erupción farmacológica, eritema, eritema multiforme, eritrosis, erupción exfoliativa, eritema generalizado, erupción genital, urticaria, millos, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustulosa, descamación cutánea, irritación de la piel, urticaria vesiculosa y erupción vesicular.

Alteraciones de Laboratorio

Generalmente se informó mielosupresión en todas las poblaciones de pacientes. La frecuencia de neutropenia grado 3 ó 4, trombocitopenia y anemia fue mayor en los pacientes con LMC en fase avanzada que en la LMC en fase crónica (Tabla 3). Se informó mielosupresión en pacientes con valores de laboratorio iniciales normales como así también en pacientes con alteraciones preexistentes de laboratorio.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

En los pacientes que experimentaron mielosupresión severa la recuperación generalmente ocurrió después de la interrupción de la dosis o su reducción; la interrupción permanente del tratamiento ocurrió en el 5% de los pacientes.

Se informaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina de grado 3 ó 4 e hipocalcemia, hipocalemia e hipofosfatemia de grado 3 ó en pacientes con cualquiera de las fases de LMC pero se informaron con una mayor frecuencia en pacientes con LOMC en fase mieloblástica o linfoblástica. Las elevaciones en transaminasas o bilirrubina usualmente se manejaron con una reducción o interrupción de la dosis. Los pacientes con desarrollo de hipocalcemia de grado 3 ó 4 durante el curso de la terapia con Dasatinib a menudo se recuperaron con un suplemento de calcio por vía oral.

Las alteraciones de laboratorio informadas en pacientes con LMC que recibieron la dosis inicial recomendada de Dasatinib se muestran clasificadas por fase de la enfermedad en la Tabla 3.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

Tabla 3: Alteraciones de Laboratorio de Grados 3/4 CTC en Estudios Clínicos de LMC

	LMC en Fase Avanzada			
	LMC en fase crónica		140 mg una vez al día	
	100 mg una vez al día (n=165)	Fase Acelerada (n=157)	Fase Mieloblastica (n=74)	Fase Linfoblastica (n=33)
	Porcentaje (%) de Pacientes			
Parámetros Hematológicos				
Neutropenia	36	58	77	79
Trombocitopenia	23	63	78	85
Anemia	13	47	74	52
Parámetros Bioquímicos				
Hipofosfatemia	10	13	12	18
Hipocalemia	2	7	11	15
Hipocalcemia	<1	4	9	
Transaminasa glutámica pirúvica sérica elevada (Serum glutamic, pyruvic transaminase, SGPT) (ALT)	0	2	5	3
Transaminasa glutámica oxaloacetica serica elevada (serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGOT) (AST)	<1	0	4	3

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Bilirrubina elevada	<1	1	3	6
Creatinina elevada	0	2	8	0

Grados CTC:

- *neutropenia* (grado 3 ≥ 0,5- <1,0 x 10^9/L, grado 4 <0,5 x 10^9/L).
- *trombocitopenia*(grado 3 ≥ 25- <50 x 10^9/L, grado 4 <25 x 10^9/L).
- *anemia* (hemoglobina grado 3 ≥ 65- <80g/L, grado 4 <65 g/L).
- *creatinina elevada* (grado 3 > 3-6 x límite superior del rango normal "upper limit normal", ULN), grado 4 > Z6 x ULN).
- *bilirrubina elevada* (grado 3 > 3-10 x ULN, grado 4 > 10 x ULN).
- *SGOT o SGPT elevadas* (grado 3 > 5-20 x ULN, grado 4 > 20 x ULN).
- *hipocalcemia* (grado 3 < 7,0- 6,0 mg/dl, grado 4 < 6,0 mg/dl).
- *hipofosfatemia* (grado 3 < 2,0-1,0 mg/dl, grado 4 < 1,0 mg/dl).
- *hipocalemia* (grado 3< 3,0-2,5 mmol/L, grado 4 < 2,5 mmol/L).

Leucemia linfoblastica aguda de cromosoma philadelphia positivo (LLA Ph+)

Un total de 135 pacientes con LLA Ph+ fueron tratados con Dasatinib en estudios clínicos. La media de duración de tratamiento fue de 3 meses (intervalo 0,03-31 meses). El perfil de seguridad de los pacientes con LLA Ph+ fue similar a los pacientes con LMC en fase linfoblástica. Las reacciones adversas informadas con más frecuencia incluyeron eventos de retención de líquido, tales como el derrame pleural (24%) y el edema superficial (19%) y trastornos gastrointestinales tales como diarrea (31), náuseas (24) y vómitos 16%. También se informaron con frecuencia hemorragia (19%), pirexia (17% erupción cutánea (16%) y disnea (16%). Las reacciones adversas serias informadas con más frecuencia incluyeron derrame pleural (11%), hemorragia gastrointestinal 7%), neutropenia febril (6%), infección (5%), pirexia (4%) neumonía (3%), diarrea (3%), náuseas (2%), vómitos (2%) y colitis (2%)

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

Datos adicionales de los Estudios Cínicos

Se informaron las siguientes reacciones adversas en pacientes de los estudios clínicos de Dasatinib a una frecuencia de:

- **≥ 10%**
- **1% - < 10%**
- **0,1 - < 1%**
- **< 0,1%**

Estos eventos están incluidos en base a la relevancia clínica.

Trastornes gastrointestinales

- **1% - < 10%:** inflamación de mucosa (incluso mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, gastritis, colitis (incluso colitis neutropénica), alteración del tejido blando oral
- **0,1% - < 1%:** ascitis, disfagia, fisura anal, úlcera gastrointestinal alta, esofagitis, pancreatitis.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

- **1% - < 10%:** astenia, dolor, dolor en el pecho, escalofríos.
- **0,1% - < 1%:** malestar general, intolerancia a la temperatura.

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo

- **1% - < 10%:** prurito, alopecia, acné, piel seca, hiperhidrosis, urticaria, dermatitis (incluso eczema).
- **0,1% - < 1%:** trastornos en la pigmentación, úlcera cutánea, condiciones ampollosas, reacción de foto sensibilidad, trastornos en las uñas, dermatosis neutrofílica febril aguda, paniculitis, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- **≥ 10%:** tos.
- **1% - < 10%:** infiltración pulmonar, neumonitis, hipertensión pulmonar.
- **0,1% - < 1%:** asma broncoespasmo.
- **< 0,1%:** síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Trastornos en el sistema nervioso

- **1% - < 10%:** neuropatía (incluso neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia.
- **0,1% - < 1%:** amnesia, temblores, síncope.
- **< 0,1%:** convulsiones, accidentes cerebrovascular, ataque isquémico transitorio.

Trastornos sanguíneos y linfáticos

- **1% - < 10%:** pancitopenia.
- **< 0,1%:** aplasia pura de eritrocitos.

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo

- **1% - < 10%:** inflamación muscular, debilidad muscular, rigidez musculo esquelética.
- **0,1% - < 1%:** rabdomiolisis.
- **< 0,1%:** tendinitis.

Laboratorio

- **1% - < 10%:** aumento de peso, pérdida de peso.
- **0,1% - < 1%**: aumento de la creatinfosfoquinasa sérica.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

Infecciones e infestaciones

- **1% - < 10%:** neumonía (incluso bacteriana, viral y fúngica), infecciones / inflamación del tracto respiratorio superior, infección por herpes virus, infección enterocolitis, sepsis (incluso con resultados letales).

Trastornos en el metabolismo y nutrición

- **1% - < 10%:** anorexia, alteraciones en el apetito, hiperuricemia.
- **< 0,1%:** hipoalbuminemia.

Trastornos cardíacos

- **1% - < 10%:** arritmia (incluso taquicardia), palpitaciones.
- **0,1% - < 1%:** angina de pecho, cardiomegalia, pericarditis, arritmia ventricular (incluso taquicardia ventricular), infarto de miocardio.
- **< 0,1%:** cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo.

Trastornos oculares

- **1% - < 10%:** trastorno visual (incluso alteración visual, visión borrosa y agudeza visual disminuida), ojo seco.
- **0,1% - < 1%:** conjuntivitis.

Trastornos vasculares

- **1% - < 10%:** eritema, hipertensión.
- **0,1%- < 1%:** hipotensión, tromboflebitis.
- **< 0,1%:** livedo reticularis.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

Trastornos psiquiátricos

- **1% - < 10%:** insomnio, depresión.
- **0,1% - < 1%:** ansiedad, labilidad afectiva, estado de confusión, disminución de la libido.

Trastornos mamarios y del sistema reproductivo

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

Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimiento

- **1% - < 10%:** confusión.

Trastornos del oído y laberinto

- **1% - < 10%:** acúfenos.
- **0,1% - < 1%:** vértigo.

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos renales y urinarios

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

Tumores benignos, malignos e inespecíficos

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

Trastornos del sistema inmunológico

- **<0,1% - < 1%:** hipersensibilidad (incluso eritema modoso).

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo G. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

IF-2019-55753066-APN-DERMA#ANMAT

Laboratorios
LAFEDAR

SOBREDOSIS

La experiencia de sobredosis de Dasatinib en estudios clínicos se limita a casos aislados. Se informó sobre sobredosis de 280 mg por día durante 1 semana en dos pacientes y ambos desarrollaron mielosupresión severa y hemorragia. Debido a que Dasatinib esta asociado a la mielosupresión severa, los pacientes que ingieran más de la dosificación recomendada deben supervisarse de cerca por si presentan mielosupresión y se los debe dar el correspondiente tratamiento de apoyo.
La sobredosis aguda en animales se asoció con la cardiotoxicidad. Entre la evidencia de cardiotoxicidad se observo necrosis ventricular hemorrágica valvular/ventricular/auricular en dosis únicas de ≥ 100 mg/kg (600 mg/m^2) en roedores. Hubo una tendencia a un aumento de presión arterial sistólica y diastólica en monos con dosis únicas de ≥ 10mg/kg (1120mg/ m^2).

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez	**(011) 4962-6666/2247**
Hospital A. Posadas	**(011) 4654-6648/4658-7777**
Hospital Fernández	**(011) 4801-7767**

CONSERVACIÓN

Mantener a una temperatura entre 15º C y 30º C. Proteger de la luz directa y del calor.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

PRESENTACION

Comprimidos recubiertos 50 mg y 70 mg: envases por 30 y 60 comprimidos.
Comprimidos recubiertos 100 mg: envases por 30 comprimidos.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nº: 56.867

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica. No puede repetirse sin una nueva receta médica.

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

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

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-39775066-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 29 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-64867599- Prospecto ULTRACELL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 52 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.29 22:54:08 -03'00'

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.29 22:54:12 -03'00'

Laboratorios
LAFEDAR

Información para el Paciente

ULTRACELL

DASATINIB

Comprimidos Recubiertos
50 mg – 70 mg – 100 mg

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

POR FAVOR, LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE TOMAR EL MEDICAMENTO.

CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZA NECESITE VOLVER A LEERLO.

SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN ESTE PROSPECTO, CONSULTELA CON UN MEDICO O UN FARMACEUTICO.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

ESTE MEDICAMENTO SE LE HA RECETADO A USTED Y NO DEBE DARSELO A OTRAS PERSONAS, AUNQUE TENGAN LOS MISMOS SINTOMAS, YA QUE PUEDE PERJUDICARLES.

SI CONSIDERA QUE ALGUNO DE LOS EFECTOS ADVERSOS QUE SUFRE ES GRAVE O SI APARECE CUALQUIER EFECTO NO DESEADO NO MENCIONADO EN ESTE PROSPECTO, INFORME A SU MEDICO.

¿QUE CONTIENE ULTRACELL?

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Ingredientes activos: Dasatinib (como monohidrato) 50 mg.
Ingredientes inactivos: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa, Estearato de magnesio, Opadry blanco.

Cada comprimido recubierto de 70 mg contiene:

Ingredientes activos: Dasatinib (como monohidrato) 70 mg.
Ingredientes inactivos: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa, Estearato de magnesio, Opadry blanco.

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Ingredientes activos: Dasatinib (como monohidrato) 100 mg.
Ingredientes inactivos: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa, Estearato de magnesio, Opadry blanco.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

¿QUÉ ES Y PARA QUE SE USA ULTRACELL?

ULTRACELL comprimidos recubiertos contienen Dasatinib como ingrediente activo.

El Dasatinib pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de quinasas. Dasatinib se usa para el tratamiento de adultos leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o sin tolerancia a tratamiento previo, incluido Imatinib.
También está indicado en el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda de cromosoma Philadephia positivo (LLA Ph+) con resistencia o falta de tolerancia a tratamiento previo.

¿QUE PERSONAS NO PUEDEN RECIBIR ULTRACELL?

NO USE este medicamento:

- Si usted es alérgico al Dasatinib y/o cualquiera de los demás ingredientes de este medicamento.

¿QUE CUIDADOS DEBO TENER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

Tenga especial precaución y consulte con su médico antes de utilizar este medicamento.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

IF-2019-07780943-APN-DERM#ANMAT

540 de 5297

Laboratorios
LAFEDAR

- Que medicamentos, con y sin receta, y suplementos dietarios está tomando o piensa tomar. Es posible que su médico deba cambiar la dosis de sus medicamentos o vigilarle muy de cerca.

- Si tiene problemas del sistema inmunológico.

- Si tiene problemas de hígado.

- Si tiene problemas de corazón, incluyendo una condición llamada síndrome congénito de QT largo.

- Si usted es portador crónico del virus de la hepatitis B, ya que se puede producir una reactivación del virus.

- Si tiene niveles bajos de potasio o magnesio en la sangre.

- Si tiene o ha tenido algún problema de sangrado, si toma medicamentos inhibidores de la función plaquetaria o anticoagulante.

- Si está embarazada, podría estarlo o piensa embarazarse. No debe quedar embarazada mientras esté tomando ULTRACELL y hasta 30 días luego de finalizado el tratamiento. Si queda embarazada mientras toma ULTRACELL, llame a su médico. El Dasatinib puede causarle daños al feto.

- Si está dando el pecho. No debe dar el pecho mientras esté tomando ULTRACELL y hasta 2 semanas luego de finalizado el tratamiento.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

¿QUÉ CUIDADOS DEBO TENER MIENTRAS ESTOY UTILIZANDO ESTE MEDICAMENTO?

Si olvida tomar una dosis, salte la que olvidó y continúe con la dosis siguiente en su horario de medicación normal. No tome una dosis doble para compensar la que olvido. Avísele a su médico que olvido tomar una dosis.
Si se requiere terapia con antiácidos, la dosis de antiácidos debe administrarse al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de Dasatinib.

Uso de otros medicamentos con ULTRACELL

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.
En especial informe a su médico si está usando algunos de los siguientes medicamentos:

- Inhibidores de CYP3A4 como rifampicina;
- Inductores de CYP3A4 como ketoconazol;
- Antiácidos;
- Antagonistas H_2 / Inhibidores de la bomba de protones como famotidina y omeprazol;
- Anticoagulantes (diluyentes de la sangre) como warfarina;
- Medicamentos contra los latidos cardiacos irregulares como quinidina;
- Medicamentos para el colesterol como la simvastatina;
- Alfentanil;
- Medicamentos antialérgicos como el astemizol y terfenadina;
- Medicamentos para la motilidad gastrointestinal como cisaprida;
- Medicamentos supresores del sistema inmune como ciclosporina;

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

- Sirolimus o tacrolimus;
- Medicamentos para el tratamiento del dolor como el fentanilo;
- Medicamentos antipsicóticos como pimozida o alcaloides de la ergotamina (ergotamina, dihidroergotamina).

Hay otros medicamentos que pueden interactuar con el Dasatinib, así que no olvide decirle a su médico todos los medicamentos que está tomando, incluso los que no aparecen en esta lista. Es posible que su médico deba cambiar la dosis de sus medicamentos o vigilarle estrechamente por si presentara efectos secundarios. Dígale a su médico que productos a base de hierbas está tomando, sobre todo la hierba de San Juan.

Tomando ULTRACELL con comida y bebida

No coma pomelo ni beba jugo de este mientras esté tomando este medicamento.

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

¿QUE EFECTOS NO DESEADOS PUEDEN APARECER MIENTRAS UTILIZO ESTE MEDICAMENTO?

Como todos los medicamentos, ULTRACELL puede causarle efectos no deseados, aunque no todas las personas los sufran.
Los efectos no deseados informados en estudios clínicos incluyeron:

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

- Mielosupresion (supresión de la actividad de la medula osea, lo que puede causar anemia).
- Retención de líquido:
  - Edema (hinchazón) superficial localizado;
  - Edema derrame pleural (acumulación de líquido entre las capas de tejido que recubren los pulmones y la cavidad torácica);
  - Edema generalizado;
  - Derrame pericárdico (acumulación anormal de líquido en el saco que rodea el corazón);
  - Insuficiencia cardiaca congestiva / disfunción;
  - Edema pulmonar (acumulación anormal de líquido en los pulmones que lleva a que se presente dificultad para respirar).
- Diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Disnea (dificultad en la respiración).
- Erupción de la piel.
- Agotamiento.
- Náuseas, vómitos.
- Dolor muscular.
- Dolor de las articulaciones.
- Infección (bacteriana, viral, fúngica y no-especifica).
- Dolor abdominal.
- Sangrado (gastrointestinal, en el sistema nervioso central).
- Fiebre.
- Neutropenia febril (niveles bajos de los glóbulos blancos).
- Trombocitopenia (cantidad anormalmente baja de plaquetas).
- Parámetros bioquímicos:

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

- Hipofosfatemia (niveles anormalmente bajos de fosforo en la sangre).
- Hipocalemia (cuando el nivel de potasio en la sangre es bajo).
- Hipocalcemia (cuando el nivel de calcio en la sangre es bajo).
- Transaminasa glutámica pirúvica sérica elevada (ALT).
- Transaminasa glutámica oxaloacetica sérica elevada (AST).
- Bilirrubina elevada.
- Creatinina elevada.

SI CONSIDERA QUE ALGUNO DE LOS EFECTOS ADVERSOS QUE SUFRE ES GRAVE O SI APRECIA CUALQUIER EFECTO ADVERSO NO MENCIONADO EN ESTE PROSPECTO, INFORME A SU MEDICO.

¿CÓMO SE USA ESTE MEDICAMENTO?

Su médico le indicara como usar este medicamento. Como posología media de orientación se aconseja:

- Para mieloide crónica (LMC) administración oral de 100 mg una vez al día.
- La dosis inicial recomendada de Dasatinib para leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada, leucemia mieloide crónica (LMC) en fase mieloblástica o linfoblástica, o LLA Ph+ es de 140 mg administrada oralmente una vez al día.
- No deben partir o triturar los comprimidos recubiertos, se deben tomar enteros.
- Dasatinib puede tomarse con o sin alimento, ya sea en la mañana o en la noche.

Modificación de la dosis

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

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

Inhibidores concomitantes potentes de CYP3A4: Los inhibidores de CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) pueden aumentar las concentración plasmáticas de Dasatinib. El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib y su consumo puede evitarse.
Se recomienda si es posible la selección de una medicación concomitante alternativa con un potencial nulo o mínimo de inhibición de enzimas. Si se debe administrar Dasatinib, con un inhibidor de CYP3A4 potente, se debe considerar una disminución de la dosis. Sobre la base de los estudios farmacocinéticos, debe considerarse una reducción de la dosis hasta 20 mg por día para pacientes que toman 100 mg por día. Debe considerarse una reducción de la dosis hasta 40 mg por día para los pacientes que toman 140 mg de Dasatinib por día. Se espera que estas reducciones de dosis ajusten el área bajo la curva (AUC) al intervalo observado sin inhibidores del CYP3A4. No obstante, no hay datos clínicos sobre estos ajustes de dosis obtenidos en pacientes en tratamiento con inhibidores fuertes de CYP3A4. Si no se tolera Dasatinib después de la disminución de la dosis, el uso de inhibidores potentes de CYP3A4 debe interrumpirse, o bien debe

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

suspenderse hasta que el tratamiento con el inhibidor haya terminado. Cuando se interrumpe el uso de los inhibidores potentes debe permitirse un período de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis.

Incremento gradual de la Dosis

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

Ajuste de la dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

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

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Laboratorios
LAFEDAR

Tabla 1: Ajuste de la dosis para Neutropenia y Trombocitopenia

LMC en fase crónica (dosis inicial 100 mg una vez al día)	ANG* < 0,5 x 10^9/L o Plaquetas < 50 x 10^9/L	1. Interrumpir Dasatinib hasta que ANC ≥ 1,0 x 10^9/L y plaquetas < 50 x 10^9/L 2. Reanudar el tratamiento con Dasatinib a la dosis inicial original si la recuperación ocurre en ≤ 7 días. 3. Si las plaquetas son < 25 x10^9/L u ocurre recurrencia de ANC < 0,5 x 10^9/L durante < 7 días, repetir el paso 1 y reanudar con Dasatinib con una dosis reducida de 80 mg una vez al día (segundo episodio) o discontinuar (tercer episodio).
LMC en fase Acelerada LMC en fase blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 140 mg una vez al día)	ANG* < 0,5 x 10^9/L o Plaquetas < 10 x 10^9/L	1. Controlar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de medula). 2. Si la citopenia no esta relacionada con la leucemia, interrumpir Dasatinib hasta que ANC ≥ 1,0 x 10^9/L y plaquetas ≥ 20 x 10^9/L y reanudar a la dosis inicial original. 3. Si hay recurrencia de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar con Dasatinib a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio). 4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considere la posibilidad de un incremento gradual de la dosis hasta 180 mg una vez al día.

*Recuento absoluto de neutrófilos (Absolute Neutrophil Count, ANC)

Reacciones adversas no-hemorrágicas

Si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica con el uso de DASATINIB, se debe suspender el tratamiento hasta que se haya resuelto o mejorado

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

el evento. A partir de ese momento se puede recomenzar el tratamiento de la manera apropiada con una dosis que depende da la gravedad inicial del evento.

¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS?

La experiencia de sobredosis de Dasatinib en estudios clínicos se limita a casos aislados. Se informó sobre sobredosis de 280 mg por día durante 1 semana en dos pacientes y ambos desarrollaron mielosupresión severa y hemorragia. Debido a que Dasatinib está asociado a la mielosupresión severa, los pacientes que ingieran más de la dosificación recomendada deben supervisarse de cerca por si presentan mielosupresión y se los debe dar el correspondiente tratamiento de apoyo.
La sobredosis aguda en animales se asoció con la cardiotoxicidad. Entre la evidencia de cardiotoxicidad se observó necrosis ventricular hemorrágica valvular/ventricular/auricular en dosis únicas de ≥ 100 mg/kg (600 mg/m^2) en roedores. Hubo una tendencia a un aumento de presión arterial sistólica y diastólica en monos con dosis únicas de ≥ 10mg/kg (1120mg/ m^2).

En caso de sobredosis o de ingestión accidental, consulte inmediatamente con su médico o llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica

- **Unidad de toxicología Hospital de niños "Ricardo Gutiérrez":** (011) 4962-6666/2247.
- **Centro nacional de intoxicaciones policlínico Dr. Alejandro Posadas:** (011) 4654-6648L
- **Centro de asistencia toxicológica de la facultad de medicina (UBA):** (011) 4961-8447.

¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?

Ante cualquier inconveniente con el producto puede comunicarse con LAFEDAR S.A. al teléfono 0343-4363000.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios
LAFEDAR

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que se encuentra en la Página Web de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica): http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

FORMA DE CONSERVACIÓN

Mantener a una temperatura entre 15º C y 30º C. Proteger de la luz directa y del calor.

PRESENTACION

Comprimidos recubiertos 50 mg y 70 mg: envases por 30 y 60 comprimidos.
Comprimidos recubiertos 100 mg: envases por 30 comprimidos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº: 56.867

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

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

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-39775143-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 29 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-64867599- Inf pac ULTRACELL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.29 22:54:29 -03'00'

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.29 22:54:31 -03'00'