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

Disposición

Número: DI-2019-4922-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 13 de Junio de 2019

Referencia: 1-0047-0000-000114-18-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000114-18-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REMBRE / DASATINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DASATINIB 20 mg – 50 mg – 70 mg – 80 mg– 100 mg– 140 mg; aprobada por Certificado N° 57.007.

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 N° 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 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada REMBRE / DASATINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DASATINIB 20 mg – 50 mg – 70 mg – 80

mg – 100 mg – 140 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: Rótulo primario 20 mg: IF-2019-19633891-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 50 mg: IF-2019-19633873-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 70 mg: IF-2019-19633856-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 80 mg: IF-2019-19633943-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 100 mg: IF-2019-19633961-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 140 mg: IF-2019-19633977-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 20 mg: IF-2019-19633997-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 50 mg: IF-2019-19634010-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 70 mg: IF-2019-19634022-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 80 mg: IF-2019-19634207-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 100 mg: IF-2019-19634221-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 140 mg: IF-2019-19634273-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-19633908-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-19633926-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.007, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - 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.

Expediente N° 1-0047-0000-000114-18-1

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.06.13 17:05:31 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: 2019.06.13 17:05:42 -03'00'

A.N.M.A.T. FOLIO 317 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de envase primario
Rembre
Dasatinib 20 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:
Dasatinib 20.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN
1 frasco con 60 comprimidos recubiertos.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Ante cualquier duda consulte a su médico

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N°57007.

Lote Nro.: Vencimiento:

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Farm. Eduardo Bruzzone.

Fecha de última revisión: Enero 2019.

Nota: igual texto para la presentación de 30 comprimidos recubiertos.

Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-19633891-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 1 de Abril de 2019

Referencia: rotulo primario 20 mg 114-18-1 Certificado N°57007.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2019.04.01 07:34:10 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologia Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.01 07:34:11 -03:00

A.N.M.A.T. FOLIO 318 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de envase primario
Rembre
Dasatinib 50 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:
Dasatinib 50.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN
1 frasco con 60 comprimidos recubiertos.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Ante cualquier duda consulte a su médico

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N°57007.

Lote Nro.: Vencimiento:

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Farm. Eduardo Bruzzone.

Fecha de última revisión: Enero 2019.

Nota: igual texto para la presentación de 30 comprimidos recubiertos.

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-19633873-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 1 de Abril de 2019

Referencia: rotulo primario 50 mg 114-18-1 Certificado N°57007

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2019.04.01 07:33:55 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.01 07:33:56 -03:00

A.N.M.A.T. FOLIO 319 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de envase primario
Rembre
Dasatinib 70 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de 70 mg contiene:
Dasatinib 70.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN
1 frasco con 60 comprimidos recubiertos.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Ante cualquier duda consulte a su médico

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N°57007.

Lote Nro.: Vencimiento:

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Farm. Eduardo Bruzzone.

Fecha de última revisión: Enero 2019.

Nota: igual texto para la presentación de 30 comprimidos recubiertos.

Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-19633856-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 1 de Abril de 2019

Referencia: rotulo primario 70 mg 114-18-1 Certificado N°57007

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2019.04.01 07:33:39 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.01 07:33:39 -03:00

A.N.M.A.T. FOLIO 320 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de envase primario
Rembre
Dasatinib 80 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina | Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de 80 mg contiene:
Dasatinib 80.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN
1 frasco con 30 comprimidos recubiertos.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Ante cualquier duda consulte a su médico

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N°57007.

Lote Nro.: Vencimiento:

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Farm. Eduardo Bruzzone.

Fecha de última revisión: Enero 2019.

Farm. Juan Pablo Cattaini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-19633943-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 1 de Abril de 2019

Referencia: rotulo primario 80 mg 114-18-1 Certificado N°57007.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2019.04.01 07:34:58 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.01 07:34:59 -03:00

A.N.M.A.T. FOLIO 321 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de envase primario
Rembre
Dasatinib 100 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:
Dasatinib 100.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN
1 frasco con 30 comprimidos recubiertos.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Ante cualquier duda consulte a su médico

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N°57007.

Lote Nro.: Vencimiento:

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Farm. Eduardo Bruzzone.

Fecha de última revisión: Enero 2019.

Juan Pablo Cattaiini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-19633961-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 1 de Abril de 2019

Referencia: rotulo primario 100 mg 114-18-1 Certificado N°57007

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2019.04.01 07:35:15 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.01 07:35:16 -03:00

A.N.M.A.T. FOLIO 322 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de envase primario
Rembre
Dasatinib 140 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de 140 mg contiene:
Dasatinib 140.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN
1 frasco con 30 comprimidos recubiertos.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Ante cualquier duda consulte a su médico

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N°57007.

Lote Nro.: Vencimiento:

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Farm. Eduardo Bruzzone.

Fecha de última revisión: Enero 2019.

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-19633977-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 1 de Abril de 2019

Referencia: rotulo primario 140 mg 114-18-1 Certificado N°57007.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2019.04.01 07:35:27 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.01 07:35:28 -03:00

A.N.M.A.T. FOLIO 311 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de envase secundario
Rembre
Dasatinib 20 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina | Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:
Dasatinib 20.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN
1 frasco con 60 comprimidos recubiertos.

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

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Ante cualquier duda consulte a su médico

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N°57007.

Lote Nro.: | Vencimiento:

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Farm. Eduardo Bruzzone.

Fecha de última revisión: Enero 2019.

Nota: igual texto para la presentación de 30 comprimidos recubiertos.

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-19633997-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 1 de Abril de 2019

Referencia: rotulo secundario 20 mg 114-18-1 Certificado N°57007.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2019.04.01 07:35:40 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.01 07:35:41 -03:00

A.N.M.A.T. FOLIO 312 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de envase secundario
Rembre
Dasatinib 50 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:
Dasatinib 50.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato. Celulosa microcristalina. Croscarmelosa sódica. Hidroxipropilcelulosa. Estearato de Magnesio. Opadry Blanco.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN
1 frasco con 60 comprimidos recubiertos.

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

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Ante cualquier duda consulte a su médico

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N°57007.

Lote Nro.: Vencimiento:

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63. Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Farm. Eduardo Bruzzone.

Fecha de última revisión: Enero 2019.

Nota: igual texto para la presentación de 30 comprimidos recubiertos.

Farm. Juan Pablo Cattaiini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-19634010-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 1 de Abril de 2019

Referencia: rotulo secundario 50 mg 114-18-1 Certificado N°57007

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2019.04.01 07:35:53 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Tecnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologia Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.01 07:35:53 -03:00

A.N.M.A.T. FOLIO 3/3 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de envase secundario
Rembre
Dasatinib 70 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de 70 mg contiene:
Dasatinib 70.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN
1 frasco con 60 comprimidos recubiertos.

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

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Ante cualquier duda consulte a su médico

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N°57007.

Lote Nro.: Vencimiento:

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Farm. Eduardo Bruzzone.

Fecha de última revisión: Enero 2019.

Nota: igual texto para la presentación de 30 comprimidos recubiertos.

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-19634022-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 1 de Abril de 2019

Referencia: rotulo secundario 70 mg 114-18-1 Certificado N°57007

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2019.04.01 07:36:05 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.01 07:36:07 -03:00

A.N.M.A.T. FOLIO 374 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de envase secundario
Rembre
Dasatinib 80 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de 80 mg contiene:
Dasatinib 80.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN
1 frasco con 30 comprimidos recubiertos.

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

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Ante cualquier duda consulte a su médico

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N°57007.

Lote Nro.: Vencimiento:

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Farm. Eduardo Bruzzone.

Fecha de última revisión: Enero 2019.

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-19634207-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 1 de Abril de 2019

Referencia: rotulo secundario 80 mg 114-18-1 Certificado N°57007.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2019.04.01 07:38:44 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.01 07:38:44 -03:00

A.N.M.A.T FOLIO 315 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de envase secundario
Rembre
Dasatinib 100 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:
Dasatinib 100.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN
1 frasco con 30 comprimidos recubiertos.

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

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Ante cualquier duda consulte a su médico

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N°57007.

Lote Nro.: Vencimiento:

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Farm. Eduardo Bruzzone.

Fecha de última revisión: Enero 2019.

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-19634221-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 1 de Abril de 2019

Referencia: rotulo secundario 100 mg 114-18-1 Certificado N°57007

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2019.04.01 07:38:58 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.01 07:38:59 -03:00

A.N.M.A.T. FOLIO 316 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de envase secundario
Rembre
Dasatinib 140 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:
Dasatinib 140.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato. Celulosa microcristalina. Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN
1 frasco con 30 comprimidos recubiertos.

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

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Ante cualquier duda consulte a su médico

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N°57007.

Lote Nro.: Vencimiento:

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Farm. Eduardo Bruzzone.

Fecha de última revisión: Enero 2019.

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-19634273-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 1 de Abril de 2019

Referencia: rotulo secundario 140 mg 114-18-1 Certificado N°57007

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2019.04.01 07:39:38 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Tecnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.01 07:39:38 -03:00

A.N.M.A.T. FOLIO 281 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de Prospecto
Rembre
Dasatinib 20, 50, 70, 80, 100 y 140 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina | Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 140 mg contiene:
Dasatinib 140.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:
Dasatinib 100.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

Cada comprimido recubierto de 80 mg contiene:
Dasatinib 80.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

Cada comprimido recubierto de 70 mg contiene:
Dasatinib 70.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:
Dasatinib 50.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:
Dasatinib 20.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

ACCION TERAPEUTICA

Dasatinib es un agente antineoplásico, inhibidores directos de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE06.

INDICACIONES Y USO

Está indicado para el tratamiento de adultos con: leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+); leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o sin tolerancia al tratamiento previo, incluido Imatinib; y leucemia linfoblástica aguda (LLA) de cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o falta de tolerancia a tratamiento previo.
También está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con: leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfiapositivo (Ph+) o leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido Imatinib.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas
Dasatinib inhibe las siguientes quinasas: BCR-ABL, familia SRC, junto con otras quinasas oncogénicas como c-KIT, receptores quinasa de las efrinas (EPH) y el receptor del PDGF-ß.

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Dasatinib, a concentraciones subnanomolares (0,6-0,8 nM), es un potente inhibidor de la quinasa BCR-ABL, tanto de la conformación inactiva como activa de la enzima.
In vitro, Dasatinib resultó activo en las líneas de células leucémicas lo que representa variantes de la enfermedad sensible y resistente al mesilato de Imatinib.
Según estudios preclínicos, Dasatinib pudo superar la resistencia a Imatinib originada a partir de las mutaciones de los dominios BCR-ABL quinasa, activación de vías alternativas de señalización con participación de las quinasas de la familia SRC (LYN, HCK), y sobreexpresión de genes de resistencia a fármacos múltiples. Según estudios in vivo en ratones, Dasatinib previno la progresión de la LMC crónica a fase blástica y prolongó la supervivencia de los ratones implantados con líneas celulares de LMC obtenidas de pacientes, en diversas localizaciones, incluido el sistema nervioso central.

Ensayos clínicos
SEGÚN ESTUDIOS PUBLICADOS: En el ensayo clínico Fase I, se observaron respuestas hematológicas y citogenéticas en todas las fases de LMC y en LLA Ph+ en los primeros 84 pacientes tratados y seguidos hasta 27 meses. Las respuestas fueron duraderas en todas las fases de la LMC y en la LLA Ph+.
Se han realizado cuatro ensayos clínicos Fase II con un único brazo de estudio, no controlados y abiertos para determinar la seguridad y la eficacia de Dasatinib en pacientes con LMC en fase crónica, acelerada o blástica mieloide, que eran resistentes o intolerantes a Imatinib. Un ensayo aleatorizado no comparativo se realizó con pacientes que se encontraban en la fase crónica y habían fracasado a un tratamiento inicial con 400 o 600 mg de Imatinib. La dosis inicial de Dasatinib fue de 70 mg dos veces al día. Se permitieron modificaciones de la dosis para mejorar la actividad o para el manejo de la toxicidad.
Dos ensayos aleatorizados, abiertos Fase III, se realizaron para evaluar la eficacia de Dasatinib administrado una vez al día comparado con Dasatinib administrado dos veces al día. Además se realizó un ensayo de Fase III, comparativo abierto, aleatorizado en pacientes adultos con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente.
La eficacia de Dasatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética.
La duración de la respuesta y las tasas estimadas de supervivencia aportan una evidencia adicional del beneficio clínico de Dasatinib.
Un total de 2.440 pacientes fueron evaluados en los ensayos clínicos: de estos, un 23% fueron ≥ 65 años de edad y un 5% fueron ≥ 75 años de edad.

LMC en Fase Crónica de diagnóstico reciente
Se realizó un ensayo clínico internacional, abierto, multicéntrico, aleatorizado y comparativo de Fase III, en pacientes adultos con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con 100 mg de Dasatinib, una vez al día o 400 mg de Imatinib una vez al día. El objetivo primario fue la tasa de Respuesta Citogenética Completa confirmada (RCyCc) a 12 meses. Objetivos secundarios incluyeron tiempo en RCyCc (medida de la durabilidad de la respuesta), tiempo hasta RCyCc, tasa de Respuesta Molecular Mayor (RMM), tiempo hasta la RMM, supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS). Otros resultados relevantes de eficacia incluyeron RCyC y tasas de Respuesta Molecular Completa (RMC).
Un total de 519 pacientes fueron aleatorizados para un grupo de tratamiento: 259 al grupo de Dasatinib y 260 al grupo de Imatinib. Las características basales estuvieron bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a la edad (mediana de edad de 46 años para el grupo de Dasatinib y de 49 años para el grupo de Imatinib con un 10% y un 11% de pacientes de 65 años de edad o mayores, respectivamente), género (un 44% de mujeres y un 37%, respectivamente) y raza (caucasiana 51% y 55%; asiática 42% y 37%, respectivamente). En el estado basal, la distribución del Índice de Hasford fue similar en los grupos de tratamiento con Dasatinib y en el de Imatinib (riesgo bajo: 33% y 34%; riesgo intermedio 48% y 47%; riesgo alto 19% y 19%, respectivamente).
Con un mínimo de 12 meses de seguimiento, un 85% de pacientes aleatorizados al grupo de Dasatinib y un 81% de pacientes aleatorizados al grupo de Imatinib estaban todavía recibiendo

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

tratamiento de primera línea. La interrupción debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 3% de los pacientes tratados con Dasatinib y un 5% de los pacientes tratados con Imatinib.
Con un mínimo de 60 meses de seguimiento, todavía estaban recibiendo tratamiento de primera línea un 60% de pacientes aleatorizados del grupo de Dasatinib y un 63% de pacientes aleatorizados del grupo de Imatinib. La suspensión dentro de los 60 meses se produjo en un 11% de los pacientes tratados con Dasatinib y un 14% de los pacientes tratados con Imatinib, debido a progresión de la enfermedad.
Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 1. Una mayor proporción (estadísticamente significativa) de pacientes 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, edad, género, e Índice de Hasford basal.

Tabla 1 Resultados de eficacia de un ensayo de Fase 3 en pacientes recientemente diagnosticados de LMC en fase crónica

	Dasatinib n=259	**Imatinib n= 260**	**Valor *p***
Respuesta (95% IC)			
Respuesta citogenética dentro de 12 meses			
RCyCc[a]	76.8%(71.2–81.8)	66.2% (60.1–71.9)	p< 0.007*
RCyC[b]	85.3% (80.4-89.4)	73.5% (67.7-78.7)	-
dentro de 24 meses			
RCyCc[a]	80.3%	74.2%	-
RCyC[b]	87.3%	82.3%	-
dentro de 36 meses			
RCyCc[a]	82.6%	77.3%	-
RCyC[b]	88.0%	83.5%	-
dentro de 48 meses			
RCyCc[a]	82.6%	78.5%	-
RCyC[b]	87.6%	83.8%	-
dentro de 60 meses			
RCyCc[a]	83.0%	78.5%	-
RCyC[b]	88.0%	83.8%	-
Respuesta molecular mayor[c]			
12 meses	52.1% (45.9–58.3)	33.8% (28.1–39.9)	p< 0.00003*
24 meses	64.5% (58.3–70.3)	50% (43.8–56.2)	-
36 meses	69.1% (63.1–74.7)	56.2% (49.9–62.3)	-
48 meses	75.7% (70.0–80.8)	62.7% (56.5–68.6)	-
60 meses	76.4% (70.8–81.5)	64.2% (58.1–70.1)	p= 0.0021
Tasa Hazard dentro de los 12 meses (99.99% IC)			
Tiempo hasta RCyCc	1.55 (1.0-2.3)	p< 0.0001*	
Tiempo hasta RMM	2.01 (1.2-3.4)	p< 0.0001*	
Durabilidad de la RCyCc	0.7 (0.4-1.4)	p< 0.035	
dentro de los 24 meses (95% IC)			

Farm. Juan Pablo Cattaini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Tiempo hasta RCyCc	1.49 (1.22-1.82)	-
Tiempo hasta RMM	1.69 (1.34-2.12)	-
Durabilidad de la RCyCc	0.77 (0.55-1.10)	-
dentro de los 36 meses (95% IC)		
Tiempo hasta RCyCc	1.48 (1.22-1.80)	-
Tiempo hasta RMM	1.59 (1.28-1.99)	-
Durabilidad de la RCyCc	0.77 (0.53-1.11)	-
dentro de los 48 meses (95% IC)		
Tiempo hasta RCyCc	1.45 (1.20-1.77)	-
Tiempo hasta RMM	1.55 (1.26-1.91)	-
Durabilidad de la RCyCc	0.81 (0.56-1.17)	-
dentro de los 60 meses (95% IC)		
Tiempo hasta RCyCc	1.46 (1.20-1.77)	p=0.0001
Tiempo hasta RMM	1.54 (1.25-1.89)	p< 0.0001
Durabilidad de la RCyCc	0.79 (0.55-1.13)	p=0.1983

a Respuesta Citogenética Completa confirmada (RCyCc) se define como respuesta obtenida en dos ocasiones consecutivas (como mínimo, separadas por 28 días).
b Respuesta Citogenética Completa (RCyC) se basa en una única evaluación citogenética de la médula ósea.
c Respuesta Molecular Mayor (en cualquier momento) se definió como tasas de BCR-ABL ≤ 0.1% por RQ-PCR en muestras de sangre periférica estandarizadas en una escala internacional. Estas tasas son acumulativas representando el seguimiento mínimo para el espacio de tiempo especificado.
*Ajustado por Índice de Hasford y significación estadística indicada a un nivel nominal pre-definido de significación.
IC = intervalo de confianza

Luego de 60 meses de seguimiento, la mediana de tiempo hasta RCyC fue de 3,1 meses en el grupo de Dasatinib. y 5,8 meses en el grupo de Imatinib en pacientes con una RCyC confirmada. La mediana de tiempo hasta RMM luego de 60 meses de seguimiento fue de 9.3 meses en el grupo de Dasatinib, y 15.0 meses en el grupo de Imatinib en pacientes con RMM. Estos resultados son consistentes con los observados a 12, 24 y 36 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%) y 9 meses (75% y 63%) fueron consistentes con el objetivo primario. Las tasas de RMM en los grupos de tratamiento con Dasatinib e Imatinib, respectivamente en 3 meses de tratamiento (8% y 0,4%), 6 meses (27% y 8%), 9 meses (39% y 18%), 12 meses (46% y 28%), 24 meses (64% y 46%), 36 meses (67% y 55%), 48 meses (73% y 60%) y 60 meses (76% y 64%) también fueron consistentes con el objetivo primario.
La proporción de pacientes que alcanzaron una tasa BCR-ABL ≤0.01% (reducción de log4) en cualquier momento fue más alta en el grupo de Dasatinib (54.1%) comparado con el grupo de Imatinib (45%). La proporción de pacientes que alcanzaron una tasa ≤0. 0032% (reducción de log4,5) fue más alta en el grupo de Dasatinib (44%) comparado con el grupo de Imatinib (34%).
La tasa de RMM en cualquier momento en cada grupo de riesgo determinada por el índice de Hasford fue más alta en el grupo de Dasatinib comparado con el grupo de Imatinib (riesgo bajo: 90% y 69%; riesgo intermedio: 71% y 65%; riesgo alto: 67% y 54%, respectivamente).

Dr. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 284 MESA DE ENTRADAS

En un análisis adicional, más pacientes tratados con Dasatinib (84%) alcanzaron respuesta molecular temprana (definida como nivel BCR-ABL ≤ 10% a 3 meses) comparado con los pacientes tratados con Imatinib (64%). Los pacientes que alcanzaron respuesta molecular temprana tuvieron un riesgo de transformación bajo, tasa de supervivencia libre de progresión (PFS) alta y tasa de supervivencia global (OS) alta como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Pacientes en el brazo de Dasatinib con BCR-ABL ≤ 10% y >10% a 3 meses

Dasatinib N=235	**Pacientes con BCR-ABL ≤ 10% a 3 meses**	**Pacientes con BCR-ABL >10% a 3 meses**
Número de pacientes (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformación a 60 meses, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Tasa de PFS a 60 meses (95% IC)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0; 86,8)
Tasa de OS a 60 meses (95% IC)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

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 60 meses fue del 88,9% (IC: 84 % -92,4%) y para ambos grupos de tratamiento con Dasatinib e Imatinib. A los 60 meses la transformación a la fase acelerada o blástica ocurrió en menos pacientes tratados con Dasatinib (n= 8; 3%) que en los pacientes tratados con Imatinib (n= 15; 5,8%). Las tasas de supervivencia estimadas a 60 meses para los tratados con Dasatinib e Imatinib fueron 90,9% (IC: 86,6% - 93,8%) y 89,6% (IC: 85,2%- 92,8%), respectivamente. No hubo diferencias en OS (HR 1,01; 95% IC: 0,58-1,73 p=0,9800) y PFS (HR 1,00; 95% IC: 0,58-1,72, p=0,9998) entre Dasatinib e Imatinib.
Se realizó secuenciación de BCR-ABL en las muestras sanguíneas de los pacientes en los que hubo progresión de la enfermedad o suspensión del tratamiento con Dasatinib o Imatinib, dónde éstas estaban disponibles. En ambos brazos de tratamiento se observaron tasas de mutación similares. Las mutaciones detectadas en los pacientes tratados con Dasatinib fueron T315I, F317I/L y V299L. Una mutación de espectro diferente se detectó en el brazo de tratamiento con Imatinib. Dasatinib no parece ser activo frente a la mutación T315I, en base a los datos in vitro.

LMC en Fase Crónica- resistencia o intolerancia a tratamiento previo con Imatinib
Se han realizado dos ensayos clínicos en pacientes resistentes o intolerantes a Imatinib; el objetivo primario de eficacia en estos ensayos fue la Respuesta Citogenética Mayor (RCyM)

1- Se realizó un ensayo multicéntrico abierto, aleatorizado, no-comparativo en pacientes que habían fallado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de Imatinib. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir tratamiento con Dasatinib (70 mg dos veces al día) o Imatinib (400 mg dos veces al día).
Se permitieron cambios al grupo de tratamiento alternativo si los pacientes mostraban pruebas de progresión de la enfermedad o intolerancia que no pudiese controlarse mediante modificación de la dosis. La variable primaria fue RCyM a 12 semanas. Se dispone de resultados de 150 pacientes: 101 asignados aleatoriamente a tratamiento con Dasatinib y 49 a Imatinib (todos resistentes a Imatinib).
La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la randomización fue de 64 meses en el grupo de Dasatinib y 52 meses en el grupo de Imatinib. Todos los pacientes habían sido pretratados con diversas líneas terapéuticas. El 93% de la población global de pacientes había alcanzado una respuesta hematológica completa (RHC) previa con Imatinib. El 28% y el 29% de los pacientes aleatorizados a Dasatinib e Imatinib, respectivamente, se había alcanzado una RCyM previa con Imatinib. La mediana de la duración del tratamiento fue de 23 meses para Dasatinib (con un

IF-2019-19633908-APN-DERM#ANMAT

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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.
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 (RCyC100%). 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 (RCyC100%). 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 ≤ 0,1% por RQ-PCR en muestras de sangre periférica) antes del cambio fue del 29% para Dasatinib y un 12% para Imatinib.

2- Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a Imatinib (p.ej. pacientes que experimentaron una toxicidad significativa durante el tratamiento con Imatinib que impedía la continuación del mismo).
Un total de 387 pacientes recibieron Dasatinib 70 mg dos veces al día (288 resistentes y 99 intolerantes). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 61 meses. La mayoría de los pacientes (53%) habían recibido tratamiento previo con Imatinib durante más de 3 años. La mayoría de los pacientes resistentes (72%) habían recibido > 600 mg de Imatinib.
Además del Imatinib, el 35% de los pacientes habían recibido previamente quimioterapia citostática, 65% habían recibido tratamiento con interferón y 10% un transplante de células madre. Un 38% de los pacientes tenían mutaciones basales conocidas relacionadas con la resistencia a Imatinib. La mediana de duración del tratamiento con Dasatinib fue de 24 meses con un 51% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha.
En la Tabla 3 se presentan los resultados de eficacia. RCyM se alcanzó en un 55% de los pacientes resistentes a Imatinib y en un 82% de los pacientes intolerantes a Imatinib. Con un mínimo de 24 meses de seguimiento, 21 de 240 pacientes que alcanzaron una RCyM tuvieron progresión y la mediana de duración de la RCyM no fue alcanzada.
Basado en los estimados de Kaplan-Meier, un 95% (IC del 95%: [92%-98%]) de los pacientes mantuvieron RCyM durante 1 año y el 88% (IC del 95%: [83%-93%]) mantuvieron RCyM durante 2 años.
La proporción de pacientes que mantuvieron RCyC durante 1 año fue del 97% (IC del 95%: [94%-99%]) y durante 2 años fue del 90% (IC del 95%: [86%-95%]). El 42% de los pacientes resistentes a Imatinib con RCyM no anterior a Imatinib (n= 188) alcanzó una RCyM con Dasatinib.

IF-2019-19633908-APN-DERM#ANMAT

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Hern. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

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 el inicio del tratamiento fue de 82 meses. La mediana de duración del tratamiento con Dasatinib fue de 14 meses con un 31% de los pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 41 pacientes con una RCyC) fue del 46% a los 24 meses. En la Tabla 3 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Mieloide
Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a Imatinib. Un total de 109 pacientes recibieron Dasatinib 70 mg dos veces al día (99 resistentes y 10 intolerantes a Imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 48 meses. La mediana de duración del tratamiento con Dasatinib fue de 3,5 meses con un 12% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 19 pacientes con una RCyC) fue del 68% a los 24 meses. En la Tabla 3 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Linfoide y LLA Ph+
Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes con LMC en crisis blástica linfoide o LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con Imatinib. Un total de 48 pacientes con LMC blástica linfoide recibieron Dasatinib 70 mg dos veces al día (42 resistentes y 6 intolerantes a Imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 28 meses. La mediana de duración del tratamiento con Dasatinib fue de 3 meses con un 2% de pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 22 pacientes tratados con una RCyC) fue del 50% a los 24 meses. Además, 46 pacientes con LLA Ph+ recibieron Dasatinib 70 mg dos veces al día (44 resistentes y 2 intolerantes a Imatinib). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 18 meses. La mediana de la duración del tratamiento con Dasatinib fue de 3 meses con un 7% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 25 pacientes tratados con una RCyC) fue del 52% a los 24 meses. En la Tabla 3 se presentan los resultados de eficacia.
Además se puede destacar que las respuestas hematológicas mayores (RHM) fueron alcanzadas rápidamente (la mayoría dentro de los 35 días desde la primera administración de Dasatinib en los pacientes con LMC en crisis blástica linfoide y dentro de los 55 días en los pacientes con LLA Ph+).

Tabla 3: Eficacia de Dasatinib en ensayos clínicos fase II de brazo único[a]

	Crónica (n= 387)	Acelerada (n= 174)	Blástica Mieloide (n= 109)	Blástica Linfoide (n= 48)	LLA Ph+ (n= 46)

IF-2019-19633908-APN-DERM#ANMAT
Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 287 MESA DE ENTRADAS

Tasa de respuesta hematológica [b] (%)					
RHMa (95% CI)	n/a	**64% (57-72)**	**33% (24-43)**	**35% (22-51)**	**41% (27-57)**
RHC (95% CI)	**91% (88-94)**	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Duración de MaHR (%; estimados Kaplan-Meier)					
1 año	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 años	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Respuesta citogenética [c] (%)					
RCyM (IC 95%)	**62% (57-67)**	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57%(41-71)
RCyC (IC 95%)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Supervivencia (%; estimados Kaplan-Meier) Libre de Progression					
1 año	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 año	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Global					
1 año	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 años	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

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

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

[b] Criterios de respuesta hematológica (todas las respuestas confirmadas después de 4 semanas): Respuesta hematológica mayor (RHMa)= respuesta hematológica completa (RHC) + no evidencia de leucemia (NEL).

RHC (LCM crónica: glóbulos blancos ≤ institucional LSN, plaquetas < 450.000/mm^3, no hay blastos ni promielocitos en sangre periférica, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no implicación extramedularmente.

RHC (LCM/Ph+ LLA avanzada): glóbulos blancos ≤ institucional LSN, ANC ≥ 1.000/mm^3, plaquetas ≥ 100.000/mm^3, ni blastos ni promielocitos en sangre periférica, blastos en médula ósea ≤ 5%, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no implicación extramedularmente.

NEL: mismo criterio que para RHC pero ANC ≥ 500/mm^3 y < 1.000/mm^3, o plaquetas ≥ 20.000/mm3 y ≤ 100.000/mm3.

[c] Criterios de respuesta citogenética completa (0% Ph+ metafases) o parcial (> 0%-35%). RCyM (0%-35%) combinan ambas respuesta completa y parcial.

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

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

<u>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</u>

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 2 años y 7 años 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 para todos los pacientes todavía en tratamiento con un mínimo de 5 años de seguimiento (n = 205) fue de 59 meses (rango de 28-66 meses). La mediana de la duración del tratamiento para todos los pacientes a 7 años de seguimiento fue de 29,8 meses (rango < 1-92,9 meses).

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

La eficacia fue patente en todas las ramas del tratamiento con Dasatinib siendo la eficacia comparable (no-inferior) con la toma una vez al día frente a la toma dos veces al día en términos de la variable principal de eficacia (diferencia en tasa de RCyM de 1,9%; IC 95% [-6,8%-10,6%]); sin embargo, la pauta posológica de 100 mg una vez al día demostró una mejora en la seguridad y tolerabilidad.
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%]).
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%.

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%]), sin embargo la pauta posológica de 140 mg una vez al día demostró una mejora en la seguridad y tolerabilidad.
En pacientes con fase acelerada de LMC los pacientes tratados con 140 mg una vez al día, la mediana de duración de la RHMa y la mediana de supervivencia global no se alcanzaron y la mediana de SLP fue de 25 meses.
En pacientes con crisis blástica mieloide de LMC, tratados con la pauta posológica de 140 mg una vez al día, la mediana de la duración de RHMa fue de 8 meses; la mediana de la SLP fue de 4 meses; y la mediana de la supervivencia global fue de 8 meses. En pacientes con crisis blástica linfoide de LMC, tratados con la pauta posológica de 140 mg una vez al día, la mediana de la duración de RHMa fue de 5 meses; la mediana de la SLP fue de 5 meses y la mediana de la supervivencia global fue de 11 meses.
En pacientes con LLA Ph+, tratados con la pauta posológica de 140 mg una vez al día, la mediana de la duración de la RHMa fue de 5 meses; la mediana de la SLP fue de 4 meses, y la mediana de la supervivencia global fue de 7 meses.

Población pediátrica
Pacientes pediátricos con LMC
Entre 130 pacientes con LMC de fase crónica tratados en dos estudios pediátricos, un ensayo de Fase I, abierto, no aleatorizado con rango de dosis y un ensayo de Fase II, abierto, no aleatorizado, 84 pacientes (exclusivamente del ensayo Fase II) fueron diagnosticados recientemente con LMC en fase crónica y 46 pacientes (17 del ensayo de Fase I y 29 del ensayo de Fase II) fueron resistentes o intolerantes al tratamiento previo con Imatinib. 97 de los 130 pacientes con LMC en fase crónica fueron tratados con Dasatinib comprimidos de 60 mg/m^2 una vez al día (dosis máxima de 100 mg una vez al día para pacientes con BSA). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
Las variables de eficacia fueron respuesta citogenética completa (RCyC, respuesta citogenética mayor (RCyM) y respuesta molecular mayor (RMM) En la Tabla 4 se presentan los resultados de eficacia.

Tabla 4. Eficacia de Dasatinib en pacientes pediátricos con CML en fase crónica Respuesta acumulada en el tiempo por un período mínimo de seguimiento

	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
RCyC (IC 95%)				
Nuevo diagnóstico (N = 51)[a]	43,1% *(29,3-57,8)*	66,7% (52,1, 79,2)	96,1% (86,5, 99,5)	96,1% (86,5, 99,5)

IF-2019-19633908-APN-DERM#ANMAT

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Previo a imatinib (N = 46)[b]	45.7% (30.9-61)	71,7% (56,5, 84,0)	78,3% (63.6, 89,1)	82,6% (68,6, 92,2)
RCyM (IC 95%)				
Nuevo diagnóstico (N = 51)a	60,8% (46.1-74.2)	90.2% (78.6, 96.7)	98% (89.6. 100)	98% (89.6. 100)
Previo a imatinib (N = 46)[b]	60,9% (45.4-74.9)	82,6% (68.6. 92.2)	89,1% (76,4. 96,4)	89.1% (76.4. 96.4)
RMM (IC 95%)				
Nuevo diagnóstico (N = 51)[a]	7,8% (2,2-18,9)	31,4% (19.1, 45,9)	56,1% (42,2, 70,7)	74,5% (60,4, 85,7)
Previo a imatinib (N = 46)[b]	15,2% (6,3-28,9)	26,1% (14,3. 41.1)	39,1% (25.1. 54,6)	52,2% (36.9. 67,1)

[a] Pacientes del estudio pediátrico de Fase II de LMC en fase crónica-de nuevo diagnostico que reciben la formulación de comprimido

[b] Pacientes de los estudios pediátricos de fase I y fase II de LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib que reciben la formulación del comprimido

En el estudio pediátrico de Fase I, después de un mínimo de seguimiento de 7 años entre los 17 pacientes con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes a Imatinib, la mediana de duración de la SLP fue de 53,6 meses y la tasa de SG fue de 82,4%.

En el estudio pediátrico de Fase II, en pacientes que recibieron la formulación del comprimido, la tasa estimada de SLP a 24 meses entre los 51 pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnostico fue 94.0% (82,6, 98,0) y 81,7% (61,4, 92,0) entre los 29 pacientes con LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib. Después de 24 meses de seguimiento, la SG de pacientes de nuevo diagnóstico fue del 100% y 96,6% en pacientes con resistencia o intolerancia a imatinib. En el estudio pediátrico de Fase II, 1 paciente de nuevo diagnóstico y 2 pacientes resistentes o intolerantes a imatinib progresaron a LMC en crisis blástica.

Hubo 33 pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico que recibieron Dasatinib polvo para suspensión oral a una dosis de 72 mg/m2. Esta dosis representa un 30% menos de exposición comparado con la dosis recomendada. En estos pacientes, la RCyC y la RMM fueron CCyC: 87,9% [IC 95%: (71,8-96,6)] y RMM: 45,5% [IC 95%: (28,1-63,6)] a 12 meses.

De entre los pacientes pediátricos con LMC en fase crónica tratados con Dasatinib que fueron previamente tratados con imatinib, las mutaciones al final del tratamiento fueron: T315A, E255K y F317L. Sin embargo, E255K yF317L fueron también detectadas previas al tratamiento. No se detectaron mutaciones en los pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico al final del tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Se observan concentraciones máximas en plasma (Cmáx) de Dasatinib entre 0,5 y 3 horas (Tmáx) después de la administración oral. Dasatinib muestra aumentos proporcionales a la dosis en el área bajo la curva (ABC) en el rango de 25 mg a 120 mg dos veces al día. La media global de la semivida de eliminación terminal de Dasatinib es, aproximadamente, de 5-6 horas en los pacientes.

Los datos de sujetos sanos que recibieron una dosis única, de 100 mg de Dasatinib 30 minutos después de una comida rica en grasas indicaron un aumento del 14% en el ABC medio de Dasatinib. Una dieta pobre en grasas 30 minutos antes de la administración de Dasatinib produjo un aumento del 21% en la media de AUC para Dasatinib. Los efectos alimentarios observados no fueron clínicamente relevantes.

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 230 MESA DE ENTRADAS

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 a las proteínas plasmáticas humanas in vitro fue de aproximadamente el 96%.

Metabolismo: Dasatinib es ampliamente metabolizado en los seres humanos por múltiples enzimas implicadas en la transformación de los metabolitos. En sujetos sanos que recibieron 100 mg de Dasatinib marcado con [^{14}C], la fracción de Dasatinib inalterada representó el 29% de la radiactividad circulante en el plasma. La concentración plasmática y la actividad medida in vitro indican que es poco probable que los metabolitos de Dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacología observada del producto. El CYP3A4 es una enzima importante responsable del metabolismo de Dasatinib.

Eliminación: La eliminación se produce principalmente por la materia fecal. Después de una dosis oral única de Dasatinib marcado con [^{14}C], aproximadamente el 89% de la dosis se eliminó en 10 días recuperándose un 4% y 85% de la radioactividad en orina y heces, respectivamente. La fracción inalterada de Dasatinib representó el 0,1% y el 19% de la dosis en orina y heces, respectivamente, mientras que el resto de la dosis se eliminó como metabolitos.

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 Cmax y del ABC de Dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 47% y un 8% respectivamente en aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada comparados con aquellos que tienen una función hepática normal.

En aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave, la media de la Cmax y del ABC de Dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 43% y un 28% respectivamente comparados con aquellos que tienen una función hepática normal. Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

Población pediátrica

La farmacocinética de Dasatinib se ha evaluado en 104 pacientes pediátricos con leucemia o tumores sólidos (72 que recibieron la formulación Dasatinib como forma farmacéutica en comprimido y 32 que recibieron Dasatinib en polvo para la suspensión oral).

Un estudio de bioequivalencia que evaluó el polvo para suspensión oral en la formulación de comprimido de referencia en 77 pacientes adultos mostró que la exposición del polvo para suspensión oral fue un 19% menor que la de los comprimidos de referencia. Los datos de concentración en 32 pacientes pediátricos tratados con la dosis de 72 mg/m^2 del polvo para suspensión oral se combinaron con datos de los comprimidos para un análisis de farmacocinética poblacional (PPK) el cual mostró que la exposición del polvo para suspensión oral (medido por la concentración promedia en el tiempo en estado estacionario [Cavgss]) a 72 mg/m^2 fue un 30% menor que la de los comprimidos a 60 mg/m^2 aproximadamente.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Pacientes adultos

La dosis de inicio recomendada para LMC en fase crónica es de 100 mg de Dasatinib una vez al día, administrada por vía oral.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 292 MESA DE ENTRADAS

Población pediátrica (LMC en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo)

La dosis en niños y adolescentes se basa en el peso corporal (ver Tabla 5). Dasatinib se administra o una vez al día vía oral en forma de Dasatinib comprimidos recubiertos. La dosis se debe volver a calcular cada 3 meses en función de los cambios en el peso corporal, o más a menudo si es necesario. Los comprimidos no están recomendados en pacientes que pesen menos de 10 kg. Se recomienda el aumento o la reducción de la dosis en función de la respuesta del paciente y la tolerabilidad. No hay experiencia con Dasatinib en el tratamiento de niños menores de 1 año.

La dosis inicial diaria recomendada de Dasatinib comprimidos en pacientes pediátricos se encuentra en la Tabla 5.

Tabla 5: Dosis de Dasatinib comprimidos para pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica

Peso corporal (kg)[a]	**Dosis diaria (mg)**
De 10 a menos de 20 kg	40 mg
De 20 a menos de 30 kg	60 mg
De 30 a menos de 45 kg	70 mg
Al menos 45 kg	100 mg

[a] No se recomiendan los comprimidos en pacientes que pesen menos de 10 kg.

Duración del tratamiento

En ensayos clínicos, el tratamiento con Dasatinib en pacientes adultos y pediátricos se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ya no se tolerara por el paciente. No se ha investigado el efecto de la interrupción del tratamiento sobre el resultado de la enfermedad a largo plazo después de conseguirse una respuesta citogenética o molecular.

Para alcanzar la dosis recomendada, Rembre/Dasatinib está disponible como comprimidos recubiertos de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg y 140 mg. Se recomienda el incremento o la reducción de la dosis en base a la respuesta del paciente y a la tolerabilidad.

Escalado de dosis

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

Los siguientes aumentos de la dosis, mostrados en la Tabla 6, se recomiendan en pacientes pediátricos que no han obtenido una respuesta hematológica, citogenética y molecular en los puntos de tiempo recomendados, según las pautas de tratamiento actuales.

Tabla 6: Aumento de la dosis para pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica

Dosis (dosis máxima diaria)	
Dosis de inicio	**Aumento**
40 mg	50 mg
60 mg	70 mg
70 mg	90 mg
100 mg	120 mg

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 7.

Tabla 7: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día)	RAN < 0.5 x 10^9/l y/o plaquetas<50 x 10^9/l	1- Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 x 10^9/l y plaquetas ≥ 50 x 10^9/l. 2- Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original. 3- Si las plaquetas < 25 x 10^9/l y/o un nuevo descenso del RAN < 0,5 x 10^9/l durante > 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir dosis de modo adicional hasta 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir el tratamiento (para pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo incluyendo Imatinib).
LMC en fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg, una vez al día)	RAN < 0,5 x 10^9/l y/o plaquetas<10 x 10^9/l	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 10^9/l y plaquetas ≥ 20 x 10^9/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.

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Ajuste de dosis para pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica que padecen neutropenia y trombocitopenia:

1. Si persiste la citopenia más de 3 semanas, se debe revisar si está relacionada con la leucemia (aspirado de médula o biopsia) 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN ≥ 1,0 x 109/l y plaquetas≥ 75 x 109/l y reanudar a la dosis inicial original o a una dosis reducida. 3. Si la citopenia es recurrente, repetir el aspirado de médula/biopsia y reanudar el tratamiento a una dosis reducida.	**Dosis (dosis máxima diaria)**		
	Dosis original de inicio	Un nivel de reducción de dosis	Dos niveles de reducción de dosis
	40 mg	20 mg	*
	60 mg	40 mg	20 mg
	70 mg	60 mg	50 mg
	100 mg	80 mg	70 mg

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

*Dosis más baja de comprimido no disponible

Para pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica, se debe interrumpir el tratamiento con Dasatinib si la neutropenia o trombocitopenia de Grado >3 recurre durante la respuesta hematológica completa (RHC). Se deben implementar reducciones de dosis temporales para grados de citopenia intermedios o respuesta a la enfermedad, cuando sea necesario.

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica, moderada, grado 2, con Dasatinib, se interrumpirá el tratamiento hasta que el acontecimiento se haya resuelto o hasta que haya retornado al nivel basal. Continuar con la misma dosis si es la primera vez que ocurre y reducir la dosis si es una reacción adversa. 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

Dr. Juan Pablo Cattaini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rudowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

una reducción de dosis hasta 100 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario.
Derrame pleural: si se diagnóstica un derrame pleural, interrumpir el tratamiento con Dasatinib hasta que el paciente sea asintomático o haya retornado a su estado basal. Si el episodio no mejora dentro de aproximadamente una semana, considerar un tratamiento con diuréticos o coticosteroides o ambos al mismo tiempo. Una vez resuelto el primer episodio, considerar la reintroducción de Dasatinib al mismo nivel de dosis. Tras la resolución de un episodio posterior, reintroducir Dasatinib con un nivel de dosis reducido. Una vez resuelto un episodio grave (grado 3 ó 4), el tratamiento puede continuarse como proceda a un nivel de dosis reducido dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento. En pacientes pediátricos con LMC en fase crónica con reacciones adversas no hematológicas, se deben seguir las recomendaciones de reducción de dosis descritas anteriormente.

Poblaciones especiales

Población pediátrica
No se ha establecido todavía, la seguridad y eficacia de Dasatinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). No hay datos disponibles.

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

Insuficiencia hepática
Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada. Sin embargo, Dasatinib debe utilizarse con precaución en pacientes con suficiencia hepática.

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

Forma de administración
Rembre debe ser administrado por vía oral.
Los comprimidos no deben aplastarse ni fraccionarse para minimizar el riesgo de exposición dérmica, deben tragarse enteros. Los comprimidos pueden tomarse con o sin comida y deben tomarse sistemáticamente o por la mañana o por la noche. No se debe tomar Dasatinib con pomelo o jugo de pomelo.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Poblaciones especiales:
Debido a con poca información proveniente de estudios clínicos, se recomienda precaución al administrar Dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática.
Reacciones adversas importantes:
Mielosupresión
El tratamiento con Dasatinib está asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (NCI-CTC grado 3 ó 4). Su frecuencia es mayor en pacientes con LMC avanzada o LLA Ph+

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

que en la LMC en fase crónica. Los recuentos completos de sangre deben realizarse semanalmente durante los primeros dos meses y mensualmente de allí en adelante, o según esté clínicamente indicado. En pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante las primeras 12 semanas, después cada 3 meses y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. La mielosupresión generalmente fue reversible y habitualmente manejada suspendiendo Dasatinib temporalmente o reduciendo la dosis.

Eventos hemorrágicos

Además de causar trombocitopenia en sujetos humanos, Dasatinib generó disfunción plaquetaria in vitro. Ocurrieron hemorragias graves en el sistema nervioso central que incluye la muerte, en el 1% de los pacientes que recibieron Dasatinib. Se presentó hemorragia gastrointestinal grave en el 6% 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 de sangrado se relacionaron con trombocitopenia grave. Debe manejarse con cuidado si los pacientes deben tomar medicamentos inhibidores de la función plaquetaria o anticoagulantes.

Retención de líquido

Dasatinib se asocia con la retención de líquido. En todos los pacientes con LMC en fase crónica tratados con Dasatinib se produjo retención de líquidos grave en el 6% de los pacientes. En pacientes con LMC en fase avanzada que recibieron Dasatinib a la dosis recomendada (n = 304) se notificó retención de líquidos grado 3 ó 4 en el 8% de los pacientes, que incluye el derrame pleural y pericárdico informado en el 7% y 1% de los pacientes, respectivamente. En estos pacientes se notificó edema pulmonar grado 3 ó 4 e hipertensión pulmonar en el 1% de los pacientes.

Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de tórax. Pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad que los pacientes jóvenes de experimentar episodios de derrame pleural, disnea, tos, derrame pericárdico e insuficiencia cardiaca congestiva, y deben ser monitorizados cuidadosamente.

Hipertensión pulmonar arterial (HTPA)

Se ha notificado HTPA (hipertensión pulmonar arterial precapilar confirmada por cateterismo derecho) después del inicio del tratamiento con Dasatinib, incluyendo casos de más de un año de duración. Debe evaluarse si el paciente presenta signos o síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar el tratamiento con Dasatinib. Si se confirma la HTPA, interrumpir permanentemente el tratamiento con Dasatinib. El seguimiento de la HTPA deberá realizarse de acuerdo a las directrices de la práctica clínica habitual.

Prolongación del QT

Los datos in vitro sugieren que Dasatinib tiene el potencial de prolongar la repolarización ventricular (intervalo QT). En los estudios clínicos de segmento único en pacientes con leucemia tratados con Dasatinib, los cambios del intervalo QTc promedio con respecto a los valores iniciales mediante el método de Fridericia (QTcF) fueron 4 a 6 mseg; los intervalos de confianza superiores al 95% para todos los cambios promedio con respecto a los valores iniciales fueron de <7 mseg. El 1% de los pacientes tuvieron prolongación del QTc informada como evento adverso. El 1% de éstos pacientes experimentaron una QTcF >500 mseg. Dasatinib debe administrarse con precaución a pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación del QTc. Debe corregirse la hipocalemia o hipomagnesemia antes de administrar Dasatinib.

Reacciones adversas cardíacas

Dasatinib fue estudiado en un ensayo aleatorizado de 519 pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, que incluía pacientes con enfermedad cardíaca previa.

Se notificaron reacciones adversas cardíacas, tipo insuficiencia cardiaca congestiva /insuficiencia cardiaca, derrame pericárdico, arritmias, palpitaciones, prolongación del intervalo QT e infarto de miocardio (incluyendo 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.

Juan Pablo Cattalini
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Los pacientes con factores de riesgo (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes) o con historial de enfermedad cardíaca (p.ej. intervención coronaria percutánea previa, enfermedad arterial coronaria documentada) deben ser monitorizados cuidadosamente para los signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca como dolor torácico, dificultad para respirar y diaforesis. Si aparecen estos signos o síntomas clínicos, se aconseja al médico interrumpir la administración de Dasatinib.
Después de su resolución, debe realizarse una evaluación funcional antes de continuar el tratamiento con Dasatinib. Dasatinib puede reintroducirse a la dosis original si los acontecimientos adversos fueron leves/moderados (≤ grado 2) y reintroducirse a una dosis reducida si los acontecimientos fueron graves (≥ grado 3). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitorizados periódicamente.
En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares importantes o no controladas.
Reactivación del virus de la hepatitis B
Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.
Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Dasatinib. Se debe consultar a los médicos especialistas antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Dasatinib 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.
Lactosa
Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib
Inhibidores de CYP3A4: Dasatinib es un sustrato y un inhibirdor de CYP3A4. El uso concomitante de Dasatinib y los fármacos o sustancias que inhiben CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, jugo de pomelo) 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: Los fármacos que inducen la actividad de CYP3A4 pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib. En pacientes en los cuales se indican inductores de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, o medicamentos a base de plantas que contienen Hypericum perforatum, también conocido como hierba de San Juan), se deben utilizar agentes alternativos con menor potencial de inducción enzimática. Si debe administrarse Dasatinib con un inductor CYP3A4, debe considerarse un aumento de la dosis de Dasatinib.
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. 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)

Dr. Juan Pablo Cattalini
2do Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Antiácidos y Antagonistas de receptores histamina-2 e inhibidores de la bomba de protones
La administración simultánea de Dasatinib con antagonistas de la histamina tipo 2 (H2) (p. ej., famotidina), o los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio puede reducir la exposición a Dasatinib.
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.
Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres
Los hombres sexualmente activos y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.
Embarazo
En base a la experiencia en humanos, se sospecha que Dasatinib pueda causar malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural y efectos farmacológicos perjudiciales en el feto cuando se administra durante el embarazo. Dasatinib no debe utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica de la mujer lo requiere. De ser así, la paciente debe estar informada del posible riesgo para el feto.
Lactancia
La información sobre la excreción de Dasatinib en leche humana o animal es insuficiente/limitada. Los datos fisicoquímicos y los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles sobre Dasatinib apuntan a su excreción en la leche materna y no puede excluirse el riesgo para el niño lactante. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Dasatinib.
Fertilidad
En estudios animales, la fertilidad en ratas macho y hembra no se vio afectada con el tratamiento con Dasatinib. El médico y los profesionales sanitarios deben informar a los pacientes hombres de una edad apropiada acerca de los posibles efectos de Dasatinib en la fertilidad, y esta información se puede incluir la consideración de la conservación de semen.

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.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración 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 linfoide. 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 linfoide observada en ratas consistió en depleción linfoide 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 linfoide fueron reversibles después de la suspensión 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

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Dr. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

estudio *in vivo* de dosis únicas en monos conscientes monitorizados 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, ABC).
En un estudio de carcinogenicidad a dos años, las ratas recibieron Dasatinib a dosis orales de 0,3, 1 y 3 mg/kg/día. La dosis más alta dio como resultado un nivel plasmático (ABC) generalmente equivalente a la exposición humana correspondiente al rango de dosis iniciales recomendadas desde 100 mg a 140 mg diarios. Se advirtió un incremento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas celulares escamosos y papilomas en útero y cérvix en hembras a dosis altas y de adenomas de próstata en machos a dosis bajas. No se conoce la relevancia de los hallazgos de estudios de carcinogenicidad de ratas en los humanos.

REACCIONES ADVERSAS

a. Resumen del perfil de seguridad

Los datos descritos abajo reflejan la exposición de Dasatinib a todas las dosis evaluadas en los ensayos clínicos (N=2.900) incluyendo 324 pacientes adultos de nuevo diagnóstico con LMC en fase crónica, 2.388 pacientes adultos con LMC de fase avanzada o crónica resistentes o intolerantes a imatinib o LLA Ph+, y 188 pacientes pediátricos.
En los 2712 pacientes adultos tanto con LMC en fase crónica o en fase avanzada como con LLA Ph+, la media de duración del tratamiento fue de 19,2 meses (rango de 0 a 93,2 meses). En un ensayo aleatorizado en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, la mediana de duración del tratamiento de 60 meses, aproximadamente. La mediana de la duración del tratamiento en 1.618 pacientes adultos con LMC en fase crónica fue de 20 meses (rango de 0 a 92,9 meses). La mediana de la duración del tratamiento en 1.094 pacientes adultos con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ fue de 6,2 meses (rango de 0,1 a 99,6 meses). Entre 188 pacientes en estudios pediátricos, la mediana de duración del tratamiento fue de 26,3 meses (rango de 0 a 99,6 meses). En el subconjunto de 130 pacientes pediátricos con LMC en fase crónica tratados con Dasatinib, la mediana de duración del tratamiento fue de 42,3 meses (rango de 0,1 a 99,6 meses). La mayoría de los pacientes tratados con Dasatinib experimentaron reacciones adversas en algún momento. En la población global de 2.712 pacientes adultos tratados con Dasatinib, 520 (19%) experimentaron reacciones adversas que condujeron a la suspensión del tratamiento.
El perfil de seguridad global de Dasatinib en la población pediátrica fue similar al de la población de adultos, con independencia de la formulación, con la excepción de que no se informó derrame pericárdico, derrame pleural, edema pulmonar o hipertensión pulmonar en la población pediátrica. De los 130 pacientes pediátricos tratados con Dasatinib con LMC en fase crónica, 2 (1,5%) experimentaron reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento.

Farm. Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A

A.N.M.A.T. FOLIO 299 MESA DE ENTRADAS

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no específica)
Frecuentes	neumonía (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes (incluyendo citomegalovirus - CMV), enterocolitis, sepsis (incluyendo casos poco frecuentes con desenlaces mortales)
No conocida	reactivación del virus de la hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	mielosupresión (incluyendo anemia, neutropenia, trombocitopenia)
Frecuentes	neutropenia febril
Poco frecuentes	linfadenopatía, linfopenia
Raras	aplasia pura de serie roja
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)
Raras	shock anafiláctico
Trastornos endócrinos	
Poco frecuentes	hipotiroidismo
Raras	hipertiroidismo, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	alteraciones del apetito[a], hiperuricemia
Poco frecuentes	síndrome de lisis tumoral, deshidratación, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia
Raras	diabetes mellitus
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	depresión, insomnio
Poco frecuentes	ansiedad, estado confusional, alteración de la carga emocional, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	cefalea
Frecuentes	neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia
Poco frecuentes	hemorragia del SNC[b], síncope, temblores, amnesia, alteraciones del equilibrio
Raras	accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, neuritis óptica, parálisis del VII par, demencia, ataxia
Trastornos oculares	
Frecuentes	alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco

IF-2019-19633908-APN-DERM#ANMAT

Dr. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Poco frecuentes	insuficiencia visual, conjuntivitis, fotofobia, incremento del lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	tinnitus
Poco frecuentes	pérdida de audición, vértigo
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca[c], derrame pericárdico, arritmias (incluyendo taquicardia), palpitaciones
Poco frecuentes	infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal), QT prolongado en electrocardiograma, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina de pecho, cardiomegalia, electrocardiograma con onda T anormal, incremento de la troponina
Raras	cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo, paro cardíaco, electrocardiograma con prolongación del intervalo PR, enfermedad arterial coronaria, pleuropericarditis
No conocida	fibrilación auricular/flutter auricular
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hemorragia[d]
Frecuentes	hipertensión, rubor
Poco frecuentes	hipotensión, tromboflebitis
Raras	trombosis venosa profunda, embolismo, lívedo reticularis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	derrame pleural, disnea
Frecuentes	edema pulmonar, hipertensión pulmonar, infiltración pulmonar, neumonitis, tos
Poco frecuentes	hipertensión arterial pulmonar, broncoespasmo, asma
Raras	embolismo pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo
No conocida	enfermedad intersticial pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal
Frecuentes	hemorragia gastrointestinal, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, alteraciones de las mucosas orales
Poco frecuentes	pancreatitis (incluyendo pancreatitis aguda),úlcera del tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis, fisura anal, disfagia, enfermedad por reflujo gastroesofágico
Raras	gastroenteropatía con pérdida de proteínas, íleo, fistula anal
No conocida	hemorragia gastrointestinal mortal
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	hepatitis, colecistitis, colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción cutánea[e]
Frecuentes	alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de piel, urticaria, hiperhidrosis
Poco frecuentes	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

IF-2019-19633908-APN-DERM#ANMAT

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 300 MESA DE ENTRADAS

	eritrodisestesia palmo-plantar, alteraciones del cabello
Raras	vasculitis leucocitoclástica, fibrosis cutánea
Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson[f]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético
Frecuentes	artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculo esquelética, espasmo muscular
Poco frecuentes	rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, artritis
Raras	fusión epifisaria retardada[g], retraso en el crecimiento[g]
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	insuficiencia renal (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria
No conocida	Síndrome nefrótico
Embarazo, puerperio y alteraciones perinatales	
Raras	aborto
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	ginecomastia, menstruación irregular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	edema periférico[h], fatiga, pirexia, edema facial[i]
Frecuentes	astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizado[j], escalofríos
Poco frecuentes	malestar, otros edemas superficiales[k]
Raras	alteraciones de la marcha
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	pérdida de peso, aumento de peso
Poco frecuentes	incremento de la creatin-fosfoquinasa en sangre, aumento de la gamma-glutamil transferasa
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	contusión

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

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

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

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

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

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

Dr. Juan Pablo Cattalini
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 301 MESA DE ENTRADAS

[g] Frecuencia notificada como común en estudios pediátricos
[h] Edema gestacional, edema localizado, edema periférico.
[i] Edema conjuntival, edema ocular, tumefacción ocular, edema palpebral, edema facial, edema labial, edema macular, edema bucal, edema orbital, edema periorbital, tumefacción facial.
[j] Sobrecarga líquida, retención de líquidos, edema gastrointestinal, edema generalizado, edema, edema debido a enfermedad cardíaca, derrame perinéfrico, edema posterior a un procedimiento, edema visceral.
[k] Tumefacción genital, edema en el lugar de la incisión, edema genital, edema peneano, tumefacción peneana, edema escrotal, tumefacción cutánea, tumefacción testicular, tumefacción vulvovaginal.

Población pediátrica
El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue comparable al perfil de seguridad en adultos. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños se esperaban que fueran las mismas que en adultos.
En estudios pediátricos de LMC, la tasa de anomalías de laboratorio fue consistente con el perfil conocido de parámetros de laboratorio en adultos.

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 las reacciones adversas comúnmente notificadas como fatiga, derrame pleural, disnea, tos, hemorragia en el tracto gastrointestinal inferior y alteraciones del apetito y mayor probabilidad de experimentar reacciones adversas menos frecuentemente notificada como distensión abdominal, mareos, derrame pericárdico, fallo cardíaco congestivo y disminución de peso, por lo que deben monitorizarse cuidadosamente.

SOBREDOSIFICACIÓN
Considerando que Dasatinib se asocia con mielosupresión grado 3 ó 4, los pacientes que ingieran una dosis mayor de la recomendada deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de mielosupresión y ser tratados con la terapia de soporte adecuada.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.
Atención especializada para niños:
Hospital de Niños Dr Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-2247 ó (011) 4962-6666
Atención especializada para adultos:
Hospital Fernández: (011) 4801-5555
Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN
Rembre 20 mg, 50 mg y 70 mg comprimidos recubiertos, en envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.
Rembre 80 mg, 100 mg y 140 mg comprimidos recubiertos, en envases con 30 comprimidos recubiertos.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Ante cualquier duda consulte a su médico.

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

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N°57007.

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Farm. Eduardo Bruzzone.

Fecha de última revisión: Enero 2019.

A.N.M.A.T. FOLIO 303 MESA DE ENTRADAS

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-19633908-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 1 de Abril de 2019

Referencia: prospectos 114-18-1 Certificado N°57007

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 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: 2019.04.01 07:34:27 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.01 07:34:28 -03:00

A.N.M.A.T.
FOLIO
304
MESA DE ENTRADAS

Proyecto de Información para el paciente
Rembre
Dasatinib 20, 50, 70, 80, 100 y 140 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

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

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

1- Qué es Rembre y para qué se utiliza

Rembre contiene el principio activo Dasatinib.

Rembre se utiliza para el tratamiento de adultos con *leucemia mieloide crónica* (LMC) en adultos, adolescentes y niños de al menos 1 año de edad. La leucemia es un tipo de cáncer de los glóbulos blancos. Estos glóbulos blancos habitualmente ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones. En pacientes con LMC, un tipo de glóbulos blancos denominados granulocitos comienzan a multiplicarse de forma descontrolada. Rembre inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

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

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

2- Antes de tomar Rembre

No tome Rembre **si es alérgico** *(hipersensible)* a Dasatinib o a cualquiera de los demás componentes de Rembre. **Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico.**

Tenga especial cuidado con Rembre

- **si está tomando medicamentos para hacer la sangre más fluida** o prevenir los trombos
- **si tiene** o ha tenido **algún problema de hígado o corazón**
- **si empieza a tener dificultades para respirar, dolor de pecho o tos** mientras toma Rembre: esto puede ser un signo de retención de líquido en los pulmones o en el pecho (que puede ser más frecuente en pacientes con 65 años o más) o debido a cambios en los vasos sanguíneos que suministran sangre a los pulmones.
- si alguna vez ha tenido o podría tener en este momento una infección por el virus de la hepatitis B. Esto se debe a que Dasatinib podría hacer que la hepatitis B se volviese activa de nuevo, lo que puede resultar mortal en algunos casos. El médico deberá comprobar atentamente si hay signos de esta infección antes de comenzar el tratamiento.

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

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños menores de 1 año o a pacientes menores de 18 años con LLA PH+. La experiencia con el uso de Dasatinib en estos grupos de edad es limitada. En niños que tomen Dasatinib se debe vigilar de cerca el crecimiento y el desarrollo óseo.

IF-2019-19633926-APN-DERM#ANMAT

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 305 MESA DE ENTRADAS

Uso de otros medicamentos
Rembre se transforma principalmente por el hígado. Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de Rembre cuando se toman juntos.
Los siguientes medicamentos no deben usarse durante el tratamiento con Rembre:
- ketoconazol, itraconazol – medicamentos para los hongos
- eritromicina, claritromicina, telitromicina – antibióticos
- ritonavir – un medicamento antiviral
- dexametasona – un corticoide
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital – tratamientos para la epilepsia
- rifampicina – un tratamiento para la tuberculosis
- 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*)

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

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

Toma de Dasatinib con alimentos y bebidas. **No tome Dasatinib con pomelo o jugo de pomelo.**

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o piensa que puede estarlo, **informe inmediatamente a su médico. Rembre no se debe usar durante el embarazo** a menos que sea claramente necesario.
Su médico le informará del riesgo potencial de tomar Rembre durante el embarazo. Se recomienda tanto a los varones como a las mujeres que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Rembre.
Si está en período de lactancia, informe a su médico. Debe interrumpir la lactancia si está en tratamiento con Rembre.

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

Información importante sobre algunos de los componentes de Rembre
Rembre contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3- Cómo tomar Rembre
Siga exactamente las instrucciones de administración de Rembre indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas. **Rembre se receta para adultos y niños de al menos 1 año de edad.**
La dosis inicial recomendada para pacientes con LMC en fase crónica es de 100 mg una vez al día.
La dosis inicial recomendada para pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica o LLA Ph+ es de 140 mg una vez al día.

Pauta de administración en niños con LMC en fase crónica en base al peso corporal
Rembre se administra por vía oral una vez al día.

Dr. Juan Pablo Cattalini
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A

A.N.M.A.T. FOLIO 306 MESA DE ENTRADAS

No se recomienda el uso de Rembre comprimidos en pacientes que pesen menos de 10kg. Su médico decidirá la formulación y dosis correcta en función del peso del niño. En niños, la dosis de Dasatinib se calcula según el peso corporal como se muestra abajo:

Peso corporal (kg)a	Dosis diaria (mg)
De 10 a menos de 20 kg	40 mg
De 20 a menos de 30 kg	60 mg
De 30 a menos de 45 kg	70 mg
Al menos 45 kg	100 mg

[a] No se recomiendan los comprimidos en pacientes que pesen menos de 10 kg
No hay recomendación de dosis para Dasatinib en niños de menos de 1 año de edad.

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

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

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

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

Si toma más Rembre del que debiera
Si accidentalmente se toma demasiados comprimidos, consulte con su médico **inmediatamente**. Puede necesitar atención médica.

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

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

4- Posibles efectos adversos
Al igual que todos los medicamentos, Rembre puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Informe a su médico inmediatamente si aparece cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:
- si tiene dolor de pecho, dificultad para respirar, tos y desmayos
- si tiene una hemorragia inesperada o formación de moretones sin lesionarse
- si observa sangre en vómitos, heces o en orina o tiene heces negras
-si desarrolla síntomas de infección, como fiebre, escalofríos intensos
-si tiene fiebre, dolor en la boca o en la garganta, escozor o descamación de la piel y/o de las mucosas

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:
Muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes
Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

Dra. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes
No conocidos: la frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles.

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

Efectos adversos frecuentes
- **Infecciones**: neumonía, infección viral por herpes (incluyendo citomegalovirus - CMV), infección de las vías respiratorias superiores, infección grave de la sangre o tejidos
- **Corazón y pulmones**: palpitaciones, latido cardíaco irregular, insuficiencia cardíaca congestiva, músculo cardíaco débil, presión sanguínea elevada, presión sanguínea elevada en los pulmones, tos
- **Problemas digestivos**: alteraciones del apetito, alteraciones del gusto, distensión o hinchazón de tripa (abdominal), inflamación del colon, estreñimiento, reflujo esofágico, ulceración bucal, pérdida de peso, aumento de peso, gastritis
- **Piel, cabello, ojos, generales**: hormigueos en la piel, picor, sequedad de piel, acné, inflamación de la piel, ruido persistente en los oídos, pérdida del cabello, sudoración excesiva, trastornos visuales (incluyendo visión borrosa y visión distorsionada), sequedad ocular, hematomas, depresión, insomnio, sofocos, mareos, 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**: líquido alrededor del corazón, líquido en los pulmones, arritmias del corazón, neutropenia febril, deficiencia en todas las células sanguíneas, hemorragia gastrointestinal, niveles elevados de ácido úrico en la sangre.

Efectos adversos poco frecuentes
- Corazón y pulmones: ataque al corazón, inflamación de la membrana que rodea al corazón, ritmo cardíaco irregular, dolor en el pecho debido a la pérdida de aporte sanguíneo al corazón (angina), presión arterial baja, estrechamiento de las vías respiratorias que podría causar dificultades respiratorias, asma, presión sanguínea elevada en las arterias que van a los pulmones.
- Problemas digestivos: inflamación del páncreas, ulcera péptica, inflamación del tubo digestivo, hinchazón del abdomen, desgarro en la piel del canal anal, dificultad al tragar, inflamación de la vesícula biliar, bloqueo de los conductos biliares, reflujo gastro-esofágico (el ácido y otros contenidos del estómago vuelven a la garganta).
- Piel, pelo, ojos, general: reacciones alérgicas incluyendo sensibilidad, bultos rojos en la piel, ansiedad, confusión, altibajos emocionales, impulso sexual bajo, desmayos, temblor, inflamación del ojo que puede causar enrojecimiento o dolor, enfermedad de la piel caracterizada por sensibilidad, enrojecimiento, manchas bien definidas con la aparición repentina de fiebre y recuento de glóbulos blancos elevado (dermatosis neutrofílica), pérdida de audición sensibilidad a la luz, alteración visual, aumento de desgarros

Dr. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

oculares, alteraciones en la coloración de la piel, inflamación del tejido graso bajo la piel, úlcera de la piel, ampollas en la piel, alteraciones en las uñas, alteraciones en el cabello, alteraciones en las manos y los pies, fallo renal, frecuencia urinaria, aumento del tamaño de las mamas en los hombres, alteraciones en la menstruación, debilidad general y malestar, función tiroidea baja, pérdida de equilibrio mientras se camina, osteonecrosis (una enfermedad donde se reduce el aporte sanguíneo a los huesos que puede causar pérdida y muerte ósea), artritis, hinchazón de la piel en cualquier lugar del cuerpo.

- **Dolor**: inflamación de las venas que puede causar enrojecimiento, sensibilización e hinchazón, inflamación de los tendones
- **Cerebro**: pérdida de memoria
- **Exploraciones complementarias**: resultados anormales en análisis de sangre y posiblemente insuficiencia renal causada por productos de desecho del tumor en vías de curación (síndrome de lisis tumoral), niveles bajos de albúmina en sangre, niveles bajos de linfocitos en la sangre niveles elevados de colesterol en sangre, hinchazón de los nódulos linfáticos, hemorragia cerebral, irregularidad de la actividad eléctrica del corazón, corazón dilatado, inflamación del hígado, proteínas en orina, creatinfosfoquinasa elevada (una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, cerebro y músculos del esqueleto), aumento de troponina (enzima que se encuentra principalmente en el corazón y en el músculo esquelético), gammaglutamil transferasa aumentada (enzima que se encuentra principalmente en el hígado).

Efectos adversos raros

- **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), ataque al corazón, enfermedad arterial coronaria (del corazón), inflamación del tejido que cubre el corazón y los pulmones, coágulos sanguíneos, coágulos de sangre en los pulmones
- **Problemas digestivos**: pérdida de nutrientes vitales como proteínas de su aparato digestivo, obstrucción intestinal, fístula anal (apertura anormal del ano a la piel que rodea el ano), insuficiencia de la función renal, diabetes
- **Piel, pelo, ojos, generales**: convulsión, inflamación del nervio óptico que puede causar una pérdida de visión completa o parcial, manchas azuladas a violáceas en la piel, función tiroidea anormalmente elevada, inflamación de la glándula tiroidea, ataxia (asociada a la pérdida de coordinación muscular), dificultad al caminar, aborto espontáneo, inflamación de la piel de los vasos sanguíneos, fibrosis cutánea
- **Cerebro**: derrame cerebral, episodio temporal de insuficiencia neurológica causada por la pérdida de flujo sanguíneo, parálisis del nervio facial, demencia
- **Sistema inmunológico**: reacciones alérgicas graves
- **Tejido conectivo y musculoesquelético**: fusión retrasada de los extremos redondeados que forman articulaciones (epífisis); crecimiento lento o retardado

Dr. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A

Otros efectos adversos observados (frecuencia no conocida)
- Inflamación de los pulmones
- Sangrado en el estómago o en el intestino que puede causar la muerte
- Reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado
- Reacción con fiebre, ampollas en la piel, y ulceración de las mucosas
- Trastornos renales con síntomas tales como edema y resultados anormales de ensayos de laboratorio como proteínas en la orina y bajo nivel de proteínas en sangre

Su médico examinará si tiene algunos de estos efectos durante su tratamiento.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico**.

5- Cómo se conserva Rembre
Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

6- Cómo se presenta Rembre
Rembre 20 mg, 50 mg y 70 mg comprimidos recubiertos, en envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.
Rembre 80, 100 y 140 mg comprimidos recubiertos, en envases con 30 comprimidos recubiertos.

7- Cómo está compuesto Rembre
Cada comprimido recubierto de 140 mg contiene:
Dasatinib 140.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.
Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:
Dasatinib 100.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.
Cada comprimido recubierto de 80 mg contiene:
Dasatinib 80.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.
Cada comprimido recubierto de 70 mg contiene:
Dasatinib 70.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.
Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:
Dasatinib 50.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.
Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:
Dasatinib 20.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Atención especializada para niños:
Hospital de Niños Dr Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-2247 ó (011) 4962-6666
Atención especializada para adultos:
Hospital Fernández: (011) 4801-5555

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 310 MESA DE ENTRADAS

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N°57007.

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Farm. Eduardo Bruzzone.

Fecha de última revisión: Enero 2019.

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-19633926-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 1 de Abril de 2019

Referencia: inf. pacientes 114-18-1 Certificado N°57007

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 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: 2019.04.01 07:34:43 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Tecnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.01 07:34:44 -03:00