



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

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-0000-001189-18-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001189-18-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LITEDA / DASATINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DASATINIB 20 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg; aprobada por Certificado N° 55.457.

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 1º. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LITEDA / DASATINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DASATINIB 20 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg; el nuevo

proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-17186247-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-17186139-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.457, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

Expediente N° 1-0047-0000-001189-18-8

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.05.31 12:25:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.31 12:25:46 -0300'



PROYECTO DE PROSPECTO

LITEDA DASATINIB 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Dasatinib	20,00 mg
Polvo de celulosa	32,80 mg
Lactosa anhidra	37,56 mg
Hidroxipropilcelulosa EF	5,00 mg
Hidroxipropilcelulosa MF	3,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,50 mg
Estearato de magnesio	1,14 mg
Dióxido de titanio*	0,9375 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa*	1,7925 mg
Polietilenglicol 400*	0,2400 mg
Polisorbato 80*	0,0300 mg

* componentes del excipiente Opadry blanco

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Dasatinib	50,00 mg
Polvo de celulosa	82,00 mg
Lactosa anhidra	93,90 mg
Hidroxipropilcelulosa EF	12,50 mg
Hidroxipropilcelulosa MF	7,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,25 mg
Estearato de magnesio	2,85 mg
Dióxido de titanio*	2,3437 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa*	4,4813 mg
Polietilenglicol 400*	0,6000 mg
Polisorbato 80*	0,0750 mg

* componentes del excipiente Opadry blanco


FARM. KARINA A. FLORES
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 • MP 1412B
MONTE YERRES S.A.



Cada comprimido recubierto de 70 mg contiene:

Dasatinib	70,00 mg
Polvo de celulosa	114,80 mg
Lactosa anhidra	131,46 mg
Hidroxipropilcelulosa EF	17,50 mg
Hidroxipropilcelulosa MF	10,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,75 mg
Estearato de magnesio	3,99 mg
Dióxido de titanio*	3,2812 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa*	6,2738 mg
Polietilenglicol 400*	0,8400 mg
Polisorbato 80*	0,1050 mg

* componentes del excipiente Opadry blanco

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Dasatinib	100,00 mg
Polvo de celulosa	164,00 mg
Lactosa anhidra	187,80 mg
Hidroxipropilcelulosa EF	25,00 mg
Hidroxipropilcelulosa MF	15,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg
Estearato de magnesio	5,70 mg
Dióxido de titanio*	4,6875 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa*	8,9625 mg
Polietilenglicol 400*	1,2000 mg
Polisorbato 80*	0,1500 mg

* componentes del excipiente Opadry blanco

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteína quinasa.

Código ATC: L01XE06

INDICACIONES

LITEDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de diagnóstico reciente, cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).


FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 • MP 14128
MONTE VERDE S.A.

- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el Mesilato de imatinib.
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph⁺) y crisis blástica linfóide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

LITEDA está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con:

- Leucemia Mieloide Crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph⁺), en fase crónica.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Dasatinib, a concentraciones nanomolares, inhibe la actividad quinasa de: BCR-ABL, la familia SRC (SRC, LCK, SÍ, FYN), el oncogen c-KIT, y los receptores EPHA2 (efrinas) y PDGFR β . En base a estudios en modelos, se predice que dasatinib se unirá a múltiples conformaciones de la quinasa ABL.

In vitro, dasatinib fue activo en líneas celulares leucémicas que representan variantes de la enfermedad sensible y resistente al mesilato de imatinib. Dasatinib inhibió el crecimiento de leucemia mieloide crónica (LMC) y de líneas celulares de leucemia linfoblástica aguda (LLA) que sobreexpresan BCR-ABL.

Bajo las condiciones de los ensayos, dasatinib podría superar la resistencia a imatinib resultante de las mutaciones del dominio quinasa de BCR-ABL, la activación de rutas de señalización alternativas que involucran a las quinasas de la familia SRC (LYN, HCK) y la sobreexpresión del gen de resistencia a múltiples fármacos.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de dasatinib exhibe aumentos del AUC proporcionales a la dosis y características de eliminación lineal en el rango de dosis de 15 mg/día (0.15 veces la dosis recomendada más baja aprobada) a 240 mg/día (1.7 veces la dosis más alta aprobada recomendada).

Con dosis de 100 mg/día, la concentración máxima en estado estacionario (C_{max}) es 82.2 ng/ml (CV% 69%), el AUC es 397 ng/ml * h (CV% 55%). El aclaramiento de dasatinib se encuentra invariable en el tiempo.

Absorción:

Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de dasatinib se alcanzan entre 0,5 horas y 6 horas (T_{max}) después de la administración oral.

Una comida rica en grasas aumenta el AUC medio de dasatinib después de una dosis única de 100 mg en un 14%.

Distribución:

El volumen de distribución aparente es 2505 l (CV% 93%). La unión de dasatinib a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* es aproximadamente del 96% y la de su metabolito activo 93%, sin dependencia de la concentración en el rango de 100 ng/ml a 500 ng/ml.

Dasatinib es un sustrato de P-gp *in vitro*.

Biotransformación:

Dasatinib se metaboliza principalmente por CYP3A4.

CYP3A4 es la principal enzima responsable de la formación del metabolito activo. Las enzimas monooxigenasa 3 que contienen flavina (FMO3) y uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) también están involucradas en la formación de metabolitos de dasatinib.

La exposición del metabolito activo, que es equipotente a dasatinib, representa aproximadamente el 5% del AUC de dasatinib. Es poco probable que el metabolito activo de dasatinib desempeñe un papel principal en la farmacología observada del fármaco. Dasatinib también tiene varios otros metabolitos oxidativos inactivos.

Eliminación:

La vida media terminal de dasatinib es de 3 horas a 5 horas. La depuración oral aparente media es de 363,8 l/h (CV% 81,3%).

La excreción es principalmente a través de las heces. Después de una sola dosis radiomarcada de dasatinib oral, el 4% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y el 85% en las heces en 10 días.

El dasatinib inalterado representó el 0,1% de la dosis administrada en la orina y el 19% de la dosis administrada en las heces, siendo el resto de la dosis metabolitos.

La edad (15 a 86 años), el sexo y la insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina de 21,6 ml/min a 342,3 ml/min según lo estimado por Cockcroft Gault) no tienen ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de dasatinib.

Pacientes pediátricos:

La farmacocinética en pacientes pediátricos mostró una proporcionalidad de la dosis con un aumento de la exposición relacionado con la dosis. La media de T_{max} se observó entre 0,5 horas y 6 horas y la vida media fue de 2 horas a 5 horas. La media geométrica (CV%) del aclaramiento normalizado por peso corporal es de 5,98 (41,5%) l/h/kg. El aclaramiento de dasatinib y el volumen de distribución cambian con el peso corporal en pacientes pediátricos. Dasatinib no se ha estudiado en pacientes <1 año de edad.

Pacientes con insuficiencia hepática:

En comparación con los sujetos con función hepática normal, los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) tuvieron una disminución en la C_{max} media en un 47% y un AUC medio en un 8%. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) tuvieron disminuciones en la C_{max} media en un 43% y en el AUC medio en un 28% en comparación con los sujetos con función hepática normal.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología:

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

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

La dosis de inicio recomendada para pacientes pediátricos está basada en su peso corporal como se muestra en la tabla 1. La dosis recomendada debe ser administrada por vía oral, una vez al día, con o sin alimentos. Las dosis deben recalcularse cada 3 meses (o más frecuente, según sea necesario) en base a los cambios en el peso corporal del paciente.

Tabla 1: Dosificación de dasatinib en pacientes pediátricos

Peso corporal (kg)*	Dosis diaria (mg)
10-<20	40
20-<30	60
30-<45	70
>45	100

*La dosificación en comprimido recubierto no se recomienda para pacientes que pesen menos de 10 kg.

No se deben partir o triturar los comprimidos recubiertos, se deben tomar enteros. La exposición en pacientes que reciben un comprimido recubierto triturado es menor que en aquellos que ingieren un comprimido recubierto intacto. Dasatinib puede tomarse con o sin alimento.

Modificaciones de las dosis:

Inductores potentes de CYP3A4:

Evite el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 y de hierba de San Juan. Si los pacientes deben recibir estas combinaciones, considere un aumento en la dosis de dasatinib. Si aumentara la dosis de LITEDA, controle al paciente cuidadosamente por la toxicidad.

Inhibidores potentes de CYP3A4:

Evite el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 y de jugo de pomelo. Si fuera posible, se recomienda seleccionar un medicamento alternativo con un potencial de inhibición de la enzima nulo o mínimo.

Si LITEDA debiera administrarse con un inhibidor potente del CYP3A4, considere disminuir la dosis a:

- 40 mg diarios para pacientes que toman 140 mg al día de LITEDA.
- 20 mg diarios para pacientes que toman 100 mg al día de LITEDA.
- 20 mg al día para pacientes que toman 70 mg al día de LITEDA.

Para los pacientes que toman 60 mg o 40 mg al día de LITEDA, suspenda su toma hasta que deje de tomar al inhibidor. Debe dejarse un período de lavado de aproximadamente 1 semana después de que se detenga la toma del inhibidor antes de reiniciar el tratamiento con LITEDA.

Se predice que estas dosis reducidas de LITEDA ajustan el área bajo la curva (AUC) al rango observado sin los inhibidores de CYP3A4. Sin embargo, los datos clínicos no están disponibles con estos ajustes de dosis en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4. Si LITEDA no se tolera después de la reducción de la dosis, suspenda el inhibidor potente de CYP3A4 o LITEDA hasta que deje de tomar el inhibidor. Permita un período de lavado de aproximadamente 1 semana después de que deje de tomar el inhibidor antes de que se incremente la dosis de LITEDA.

Escalado de las dosis:

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.

En pacientes pediátricos que no logran una respuesta hematológica o citogenética a la dosis inicial recomendada, se debe aumentar la dosis de LITEDA como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Escalado de la dosis en pacientes pediátricos con LMC

Dosis inicial	Dosis escalada
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 suspensión 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. La guía para los ajustes de la dosis se resume en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia en pacientes adultos

<p>LMC en Fase Crónica (dosis inicial 100 mg una vez al día)</p>	<p>RAN < 0,5 x 10⁹/l y/o plaquetas <50 x 10⁹/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 50 x 10⁹/l. 2. Reanudar el tratamiento con dasatinib a la dosis inicial original si la recuperación se produce en ≤ 7 días. 3. Si las plaquetas son < 25 x 10⁹/l y/o hay un nuevo descenso del RAN < 0,5 x 10⁹/l durante >7 días, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento con una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio reducir dosis de modo adicional hasta 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir el tratamiento (para pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo incluyendo imatinib).
------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>LMC en fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg, una vez al día)</p>	<p>RAN < 0,5 x 10⁹/l y/o plaquetas < 10 x 10⁹/l</p>	<p>1.- Descartar que la citopenia esté relacionada con la leucemia (aspirado y/o biopsia medular). 2.- Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/l y reanudar a la dosis inicial original. 3.- Ante un nuevo episodio de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio). 4.- Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 180 mg una vez al día.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

RAN=Recuento absoluto de neutrófilos

Tabla 4: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia en pacientes pediátricos

Conducta	Dosis de inicio original	Reducción de dosis de un nivel	Reducción de dosis de dos niveles
1. Si la citopenia persiste por más de 3 semanas, verificar si está relacionada a leucemia (aspirado y/o biopsia medular)	40 mg	20 mg	*
2. Si la citopenia no está relacionada con leucemia. Detener el tratamiento con dasatinib hasta que el RAN sea ≥ 1.0 x 10 ⁹ /l y las plaquetas sean ≥ 75 x 10 ⁹ /l y reanudar a la dosis original o a una dosis reducida.	60 mg	40 mg	20 mg
	70 mg	60 mg	50 mg
3. Si la citopenia vuelve a aparecer, aspirar y/o biopsar MO y reasumir dasatinib a una dosis reducida.	100 mg	80 mg	70 mg

RAN= Recuento absoluto de neutrófilos

* No hay comprimidos disponibles con dosis menores.

Para todos los pacientes pediátricos, si la neutropenia o trombocitopenia de grado ≥ 3 se repite durante la respuesta hematológica completa (CHR), interrumpa el tratamiento con LITEDA y reinicielo con una dosis reducida. Implemente reducciones de dosis temporales para grados intermedios de citopenia y respuesta a enfermedades, según sea necesario.

Reacciones adversas no hematológicas:

Si se produce una reacción adversa severa no hematológica con el uso de LITEDA, el tratamiento debe detenerse hasta que el evento se haya resuelto o mejorado. A partir de entonces, el tratamiento puede reanudarse según corresponda a una dosis reducida, dependiendo de la gravedad y la recurrencia del evento.

Duración del tratamiento:

El tratamiento con LITEDA en adultos y pacientes pediátricos debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo tolere.

El efecto de suspender el tratamiento según el resultado de la enfermedad a largo plazo después del logro de una respuesta citogenética (que incluye la respuesta citogenética completa [CCyR]) o la respuesta molecular principal (MMR y MR4.5) no se ha establecido.

Forma de administración:

LITEDA debe ser administrado por vía oral.

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Mielosupresión:

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

Sangrado:

Dasatinib puede causar sangrado grave y fatal. En todos los estudios clínicos ocurrieron hemorragias de grado ≥ 3 del sistema nervioso central (SNC), e incluso muertes, en $< 1\%$ de los pacientes. La hemorragia grado 3/4 generalmente requirió interrupciones en el tratamiento y transfusiones. El sitio más frecuente de hemorragia grado 5 fue gastrointestinal. La mayoría de los eventos hemorrágicos en los estudios clínicos se asociaron con trombocitopenia grave. Además dasatinib causó disfunción plaquetaria *in vitro*.

Los medicamentos que inhiben la función plaquetaria o los anticoagulantes administrados concomitantemente pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Retención de líquidos:

Dasatinib se asocia con retención de líquidos tanto en pacientes adultos como pediátricos. En general la retención de líquidos fue de grado 3 ó 4, incluyendo derrame pleural, pericárdico, edema pulmonar e hipertensión pulmonar.

Se debe evaluar a los pacientes que desarrollen síntomas de derrame pleural u otra retención de líquidos, tales como disnea de nueva aparición o empeorada durante el esfuerzo o en reposo, dolor pleurítico en el pecho o tos seca. Con prontitud se deben realizar una radiografía de tórax o imágenes de diagnóstico adicionales, según corresponda.

Los eventos de retención de líquidos generalmente se trataron mediante cuidados de apoyo que incluyeron diuréticos o ciclos cortos de esteroides. El derrame pleural grave puede requerir toracentesis y oxigenoterapia. Considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Eventos cardiovasculares:

Dasatinib puede causar disfunción cardíaca. Después de 5 años de seguimiento de pacientes adultos que participaron en estudios clínicos, se produjeron las siguientes reacciones adversas cardíacas: eventos isquémicos cardíacos, retención de líquidos relacionados con el corazón y anomalías en el sistema de conducción, con mayor frecuencia arritmias y palpitaciones. Se produjeron dos casos de ataques isquémicos transitorios con dasatinib. Por este motivo se debe monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas consistentes con disfunción cardíaca, y tratar adecuadamente.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP):

Dasatinib puede aumentar el riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos y pediátricos, lo que puede ocurrir en cualquier momento después del inicio, incluso después de más de 1 año de



tratamiento. Las manifestaciones incluyen: disnea, fatiga, hipoxia retención de líquidos. La HAP puede ser reversible al interrumpir el tratamiento. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar y durante el tratamiento con dasatinib. Si se confirma HAP, dasatinib debe suspenderse permanentemente.

Prolongación de QT:

Dasatinib puede aumentar el riesgo de prolongación del QTc en pacientes con hipocalcemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que llevan a la prolongación del intervalo QT, y terapia acumulada con antraciclinas en altas dosis. Se debe corregir la hipocalcemia o la hipomagnesemia antes y durante la administración de dasatinib.

Reacciones dermatológicas severas:

Se han reportado casos de reacciones adversas dermatológicas mucocutáneas severas, incluyendo el síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme, en pacientes tratados con dasatinib. Dasatinib debe suspenderse de manera permanente en los pacientes tratados que experimentan una reacción mucocutánea severa durante el tratamiento cuya etiología no puede ser identificada.

Síndrome de Lisis Tumoral:

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral en pacientes con resistencia al tratamiento previo con imatinib, principalmente en la enfermedad en fase avanzada. Debido a la posibilidad del síndrome de lisis tumoral, se debe mantener una hidratación adecuada, controlar los niveles de ácido úrico y de electrolitos antes de iniciar el tratamiento con dasatinib. Los pacientes con enfermedad en estado avanzado y/o alta carga tumoral pueden estar en mayor riesgo y deben ser monitoreados con mayor frecuencia.

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 expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y cuando se trate de 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.

Toxicidad embriofetal:

Dasatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Con la exposición materna a dasatinib se han notificado efectos farmacológicos adversos que incluyen: hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal. Se debe aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que eviten el embarazo, lo que puede incluir el uso de anticonceptivos efectivos, durante el tratamiento con dasatinib y durante 30 días después de la última dosis.

Efectos sobre el crecimiento y desarrollo en pacientes pediátricos:

Se informaron reacciones adversas asociadas con el crecimiento y desarrollo óseo en pacientes pediátricos, una de las cuales fue grave en intensidad (Retardo de crecimiento Grado 3). Estos casos incluyeron fusión retrasada de las epífisis, osteopenia, retraso del crecimiento y ginecomastia. La osteopenia y ginecomastia se resolvieron durante el tratamiento. Durante el tratamiento con dasatinib, se deben monitorear el crecimiento y desarrollo óseo en pacientes pediátricos.

PRECAUCIONES

Uso geriátrico:

No se observaron diferencias en la eficacia entre pacientes mayores y más jóvenes. El perfil de seguridad de dasatinib en la población geriátrica es similar al de la población más joven, aunque los pacientes de 65 años o más tienen más probabilidades de experimentar fatiga, derrame pleural, diarrea, disnea, tos, hemorragia gastrointestinal inferior, alteración del apetito, distensión abdominal, mareos, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edema pulmonar y disminución de peso, y deben controlarse de cerca.

Uso pediátrico:

El perfil de seguridad de dasatinib en pacientes pediátricos es comparable al reportado en estudios en sujetos adultos con CML en fase crónica. Se deben monitorear el crecimiento y desarrollo óseo en pacientes pediátricos.

Embarazo:

Según datos humanos limitados, dasatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se han notificado efectos


FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11,562 - MP 14128
MONTE VERDE S. de C. V.

farmacológicos adversos que incluyen hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal, en asociación al uso de dasatinib. Estos efectos farmacológicos adversos en el feto son similares a las reacciones adversas observadas en pacientes adultos y pueden causar daño fetal o muerte neonatal.

Los estudios de reproducción animal en ratas han demostrado una mortalidad extensa durante la organogénesis, el período fetal y en recién nacidos. Se observaron malformaciones esqueléticas en un número limitado de crías de rata y conejo supervivientes. Estos hallazgos se produjeron a concentraciones plasmáticas de dasatinib inferiores a las terapéuticas en humanos.

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

Lactancia:

No hay datos disponibles sobre la presencia de dasatinib en la leche humana, los efectos del medicamento sobre el niño amamantado o los efectos del medicamento en la producción de leche.

Sin embargo, dasatinib está presente en la leche de ratas lactantes. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en niños lactantes, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con dasatinib y durante 2 semanas después de la última dosis.

Anticoncepción:

Se debe aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que eviten el embarazo mientras ellas o sus parejas reciben dasatinib, mediante el uso de métodos anticonceptivos eficaces, durante el tratamiento y 30 días después de la dosis final de dasatinib.

Esterilidad:

Según datos de animales, dasatinib puede causar daño a los tejidos reproductivos femeninos y masculinos.

Interacciones:

El uso concomitante de dasatinib y medicamentos que inhiban de forma potente el CYP3A4 (por ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) pueden aumentar la exposición a dasatinib. El aumento de las concentraciones de dasatinib puede incrementar el riesgo de toxicidad. Por tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben dasatinib. Si no se puede evitar la administración concomitante de

un inhibidor potente de CYP3A4, considere una reducción de la dosis de dasatinib.

El uso concomitante de dasatinib con medicamentos inductores potentes de CYP3A4 (por ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contienen *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) pueden reducir significativamente la exposición a dasatinib, incrementando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en pacientes que reciben dasatinib, deberá optarse por la coadministración con medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inductor potente de CYP3A4, considere un incremento de la dosis de dasatinib.

La administración concomitante de dasatinib con un fármaco reductor del ácido gástrico puede disminuir las concentraciones de dasatinib. La disminución de las concentraciones de dasatinib puede reducir la eficacia. No administre antagonistas H₂ ni inhibidores de la bomba de protones con dasatinib. Considere el uso de antiácidos en lugar de antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones. Administre el antiácido al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de dasatinib. Evite la administración simultánea de dasatinib con antiácidos.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas con dosis orales de dasatinib a 0.3, 1 y 3 mg/kg/día. La dosis más alta resultó en un nivel de exposición al fármaco en plasma (AUC) de aproximadamente el 60% de la exposición humana a 100 mg una vez al día. Dasatinib indujo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas de células escamosas y papilomas en el útero y el cuello uterino de altas dosis de mujeres y adenoma de próstata en varones de dosis baja.

Dasatinib fue clastogénico cuando se probó *in vitro* en células de ovario de hámster chino, con y sin activación metabólica. Dasatinib no fue mutagénico *in vitro* en la prueba de Ames y no fue genotóxico en un estudio de micronúcleos de rata *in vivo*.

Dasatinib no afectó el apareamiento o la fertilidad en ratas machos hembras a la exposición al fármaco en plasma (AUC) similar a la exposición humana a 100 mg al día. En estudios de dosis repetidas, la administración de dasatinib dio como resultado una reducción del tamaño y la secreción de vesículas seminales, próstata inmadura, vesícula seminal y testículo. La administración de dasatinib produjo inflamación y mineralización uterinas en monos y ovarios quísticos e hipertrofia ovárica en roedores.

REACCIONES ADVERSAS

Los datos que se detallan a continuación corresponden a los notificados en estudios clínicos publicados con dasatinib en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente y pacientes con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib.

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

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con dasatinib con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), diarrea, cefalea, erupción cutánea, dolor musculoesquelético, náuseas, fatiga, mialgia, vómitos e inflamación muscular.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en pacientes en tratamiento con dasatinib con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), diarrea, cefalea, náuseas, erupción cutánea, disnea, hemorragias, fatiga, dolor musculoesquelético, infección, vómitos, tos, dolor abdominal y fiebre.

También se notificó neutropenia febril relacionada con el tratamiento en pacientes tratados con dasatinib con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.

El perfil de seguridad de dasatinib en pacientes pediátricos fue comparable al reportado en sujetos adultos con CML en fase crónica.

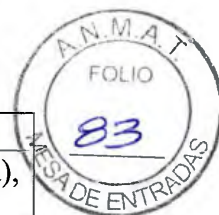
Los pacientes de 65 años o más tienen más probabilidades de experimentar las reacciones adversas comúnmente reportadas y más probabilidades de experimentar reacciones adversas informadas con menos frecuencia como: distensión abdominal, mareos, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca

congestiva, hipertensión, edema pulmonar y disminución de peso, por lo que deben controlarse de cerca.

Las siguientes reacciones adversas, incluyendo anomalías de laboratorio, se notificaron en pacientes tratados con dasatinib, en ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización (Tabla 5). Estas reacciones se presentan clasificadas por órganos y frecuencias. Se definen las frecuencias como: *muy frecuentes* ($\geq 10\%$); *frecuentes* (1 a $< 10\%$); *poco frecuentes* (0.1 a $< 1\%$); *raras* ($< 0.1\%$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5: reacciones adversas asociadas al uso de dasatinib

<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, hemorragia gastrointestinal, vómitos, constipación.
Frecuentes	Inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, gastritis, colitis (incluida la colitis neutropénica), trastorno del tejido blando oral.
Poco frecuentes	Ascitis, disfagia, fisura anal, úlcera gastrointestinal superior, esofagitis, pancreatitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico.
Raras	Gastroenteropatía perdedora de proteínas, íleo, pancreatitis aguda, fístula anal.
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes	Edema periférico, edema facial, fatiga, dolor, prurito, pirexia, edema generalizado.
Frecuentes	Astenia, dolor torácico, escalofríos.
Poco frecuentes	Malestar, otros edemas superficiales, hinchazón periférica.
Raras	Alteraciones de la marcha.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Muy frecuentes	Erupción cutánea*, edema superficial localizado.
Frecuentes	Alopecia, acné, sequedad de piel, hiperhidrosis, urticaria, dermatitis (incluyendo eczema).
Poco frecuentes	Trastornos de pigmentación, úlcera cutánea, bullas, fotosensibilidad, trastornos de las uñas, dermatosis neutrofílica, paniculitis, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, trastornos del cabello.
Raras	Vasculitis leucocitoclástica, fibrosis cutánea.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Muy frecuentes	Derrame pleural, disnea, hipertensión pulmonar, edema pulmonar.
Frecuentes	Infiltración pulmonar, neumonitis, tos.
Poco frecuentes	Asma, broncoespasmo, disfonía, hipertensión de la arteria pulmonar.
Raras	Síndrome de distrés respiratorio agudo, embolismo pulmonar.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes	Cefalea, hemorragia del SNC.
Frecuentes	Neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia.
Poco frecuentes	Amnesia, temblor, síncope, alteraciones del equilibrio.
Raras	Convulsión, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, neuritis óptica, parálisis del VII par, demencia, ataxia.



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Mielosupresión (incluyendo anemia, neutropenia, trombocitopenia), neutropenia febril.
Poco frecuentes	Linfadenopatía, linfopenia.
Raras	Aplasia pura de serie roja.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético, mialgia, artralgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades.
Frecuentes	Debilidad muscular, rigidez musculoesquelética.
Poco frecuentes	Rabdomiólisis, tendinitis, inflamación muscular, osteonecrosis, artritis.
Raras	Retraso de la fusión epifisaria, retraso del crecimiento (reportadas como frecuente en los estudios pediátricos).
Exámenes complementarios	
Frecuentes	Aumento de peso, pérdida de peso, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipocalcemia.
Poco frecuentes	Incremento de la creatin-fosfoquinasa en sangre, aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de la bilirrubina, aumento de la creatinina.
Raras	Aumento de ALT, aumento de AST.
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infeción (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, y no especificada)
Frecuentes	Neumonía (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes, enterocolitis, sepsis (incluyendo casos poco frecuentes con desenlace mortal).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Alteraciones del apetito, hiperuricemia.
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, deshidratación, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia.
Raras	Diabetes mellitus.
Trastornos cardíacos	
Muy frecuentes	Efusión pericárdica, insuficiencia cardíaca congestiva/disfunción cardíaca**.
Frecuentes	Arritmias (incluyendo taquicardia), palpitaciones.
Poco frecuentes	Angina de pecho, cardiomegalia, pericarditis, arritmia ventricular (incluida taquicardia ventricular), electrocardiograma, onda T anormal, aumento de troponina.
Raras	Cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo, parada cardíaca, electrocardiograma con prolongación del PR, enfermedad arterial coronaria, pleuropericarditis.
Trastornos oculares	
Frecuentes	Alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco.
Poco frecuentes	Insuficiencia visual, conjuntivitis, incremento del lagrimeo.
Raras	Fotofobia.
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hemorragia.***
Frecuentes	Hipertensión, rubor.
Poco frecuentes	Hipotensión, tromboflebitis.


 KARINA A. FLORES
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MN 11.562 • MP 14128
 MONTE VERDE S.A.



Raras	Trombosis venosa profunda, embolismo, livedo reticularis.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión, insomnio.
Poco frecuentes	Ansiedad, estado confusional, labilidad emocional, disminución de la libido.
Embarazo, puerperio y alteraciones perinatales	
Raras	Aborto.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Ginecomastia, alteraciones menstruales.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Contusión.
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Tinnitus.
Poco frecuentes	Pérdida de audición, vértigo.
Trastornos hepato biliares	
Poco frecuentes	Hepatitis, colecistitis, colestasis.
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Fallo renal, frecuencia urinaria aumentada, proteinuria.
Raras	Insuficiencia renal.
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso).
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes	Hipotiroidismo.
Raras	Hipertiroidismo, tiroiditis.

*Incluye erupción medicamentosa, eritema, eritema multiforme, eritrosis, erupción exfoliativa, eritema generalizado, erupción genital, erupción por calor, milia, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular, exfoliación de la piel, irritación de la piel, urticaria vesiculosa y erupción vesicular.

** Incluye insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, disfunción diastólica, disminución de la fracción de eyección y disfunción del ventrículo izquierdo.

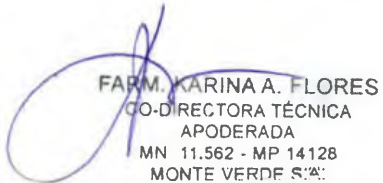
*** Incluye hemorragia conjuntival, hemorragia de la oreja, equimosis, epistaxis, hemorragia ocular, hemorragia gingival, hematoma, hematuria, hemoptisis, hematoma intraabdominal, petequias, hemorragia escleral, hemorragia uterina y hemorragia vaginal.

Otras reacciones adversas adicionales reportadas durante el uso posterior a la aprobación de dasatinib:

- *Infecciones*: reactivación del virus de la hepatitis B
- *Trastornos cardíacos*: fibrilación auricular/aleteo auricular
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: enfermedad pulmonar intersticial
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: síndrome de Stevens-Johnson
- *Trastornos renales y urinarios*: síndrome nefrótico

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación


FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACION Y TRATAMIENTO:

La experiencia referente a la sobredosis de dasatinib está limitada a casos aislados. Sobredosis de 280 mg por día durante una semana se notificaron en dos pacientes y ambos desarrollaron mielosupresión grave y hemorragia. Considerando que dasatinib se asocia con mielosupresión grado 3 ó 4, los pacientes que hayan tomado una dosis mayor de la recomendada deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de mielosupresión y 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:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELEFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

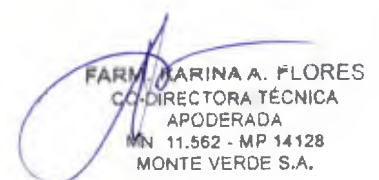
Almacenar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


FARM. MARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD**

CERTIFICADO N°: 55.457


LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.
(MONTE VERDE S.A.)

Fecha de última revisión: / /


FARM. KARINA A. FLORES
CM-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 1189-18-8 Prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.21 11:27:08 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.21 11:27:09 -0300'

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

LITEDA DASATINIB 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de 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 personalmente y no debe dársele a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

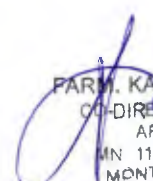
Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es LITEDA y para qué se utiliza?
- 2- Antes de usar LITEDA
- 3- ¿Cómo utilizar LITEDA?
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

1-¿QUÉ ES LITEDA Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

LITEDA contiene el principio activo dasatinib. LITEDA se utiliza para el tratamiento de pacientes:

- Adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph +) diagnosticada en fase crónica.
- Adultos con LMC Ph + que ya no se benefician de (o no toleraron) otro tratamiento, incluido de imatinib.
- Adultos con leucemia linfoblástica aguda Ph + (LLA Ph +) que ya no se benefician de (o no toleraron) otro tratamiento.
- Niños con LMC Ph + en fase crónica.



PARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.582 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



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 leucemia, un tipo de glóbulos blancos se multiplica demasiado rápido y vive demasiado tiempo. LITEDA inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

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

2- ANTES DE USAR LITEDA

No tome LITEDA

Si es alérgico a dasatinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento. Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Tenga especial cuidado:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar LITEDA

- Si tiene problemas con su sistema inmunológico.
- Si tiene problemas cardíacos, incluida una afección llamada síndrome de QT prolongado congénito
- Si tiene niveles bajos de potasio o magnesio en la sangre.

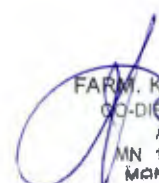
Si alguna vez ha tenido o podría tener en este momento una infección por el virus de la hepatitis B. Esto se debe a que LITEDA podría hacer que la hepatitis B se volviese activa de nuevo, lo que puede resultar mortal en algunos casos. El médico deberá comprobar atentamente si hay signos de esta infección antes de comenzar el tratamiento.

Tenga en cuenta que:

Su médico vigilará periódicamente su estado para comprobar si LITEDA tiene el efecto deseado.

También se le harán análisis de sangre periódicamente mientras esté recibiendo LITEDA.

Debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento


FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 • MP 14128
MONTE VERDE S.A.

incluyendo los adquiridos con o sin receta, productos naturales o suplementos vitamínicos.

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

Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, informe inmediatamente a su médico. LITEDA puede hacer daño a su bebé nonato. LITEDA no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Su médico le informará del riesgo potencial de tomar dasatinib durante el embarazo.

Se recomienda tanto a los varones como a las mujeres que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y por lo menos durante treinta (30) días después de haber terminado el tratamiento con LITEDA.

Si está en período de lactancia o piensa amamantar, informe a su médico. Debe interrumpir la lactancia mientras esté tomando LITEDA. No debe dar de mamar hasta por lo menos dos (2) semanas después de haber tomado LITEDA.

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

3- ¿CÓMO UTILIZAR LITEDA?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

Su médico puede cambiar su dosis de LITEDA o suspender temporalmente el tratamiento con LITEDA. No cambie su dosis ni deje de tomar LITEDA sin antes consultar con su médico.

Tome LITEDA una (1) vez al día.

Tome LITEDA con o sin alimentos, ya sea por la mañana o por la tarde.



Trague los comprimidos recubiertos de LITEDA enteros. No aplaste, corte ni mastique los comprimidos recubiertos.

No debe beber jugo pomelo durante el tratamiento con LITEDA

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar LITEDA

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

Si toma más LITEDA del que debe:

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555


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, dasatinib puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.


Los efectos secundarios comunes y graves con dasatinib incluyen:

- **Bajos recuentos de células sanguíneas.** Los recuentos bajos de células sanguíneas son comunes con dasatinib, pueden ser graves e incluyen: recuentos bajos de glóbulos rojos (anemia), recuentos bajos de glóbulos blancos (neutropenia) y recuentos bajos de plaquetas (trombocitopenia). Su médico le hará análisis de sangre para verificar el conteo de sus células sanguíneas regularmente durante su


FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.R.L.

tratamiento con LITEDA. Llame a su médico de inmediato si tiene fiebre o signos de infección durante el tratamiento con LITEDA.

- **Problemas de sangrado.** Los problemas de sangrado son comunes con dasatinib. A veces, estos problemas de sangrado pueden ser graves y llevar a la muerte. Llame a su médico de inmediato si presenta: sangrado o hematomas inusuales en la piel, heces de color rojo brillante o alquitrán oscuro o disminución del estado de alerta, dolor de cabeza o cambios en el habla.
- **Su cuerpo puede retener líquidos.** La retención de líquidos es común con dasatinib y algunas veces puede ser grave. En casos graves, puede acumularse líquido en el revestimiento de sus pulmones, el saco que rodea su corazón o su cavidad estomacal. Llame a su médico de inmediato si tiene alguno de estos síntomas durante el tratamiento con LITEDA:
 - Hinchazón en todo el cuerpo
 - Aumento de peso
 - Dificultad para respirar, especialmente si esto sucede con niveles bajos de actividad física o en reposo
 - Tos seca
 - Dolor de pecho al hacer una respiración profunda
- **Problemas del corazón.** Dasatinib puede causar un ritmo cardíaco anormal, problemas del corazón o un ataque al corazón. Su médico vigilará los niveles de potasio y magnesio en su sangre y su función cardíaca.
- **Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP).** Dasatinib puede causar presión arterial alta en los vasos de sus pulmones. La HAP puede ocurrir en cualquier momento durante su tratamiento con LITEDA. Su médico debe controlar su corazón y sus pulmones antes y durante el tratamiento con LITEDA. Llame a su médico de inmediato si tiene dificultad para respirar, cansancio o hinchazón en todo el cuerpo (retención de líquidos).
- **Reacciones graves de la piel.** Dasatinib puede causar reacciones en la piel que a veces pueden ser graves. Busque atención médica de inmediato si presenta una reacción de la piel con fiebre, úlceras en la boca o garganta, o formación de ampollas o descamación de la piel o en la boca.



KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

- **Síndrome de Lisis Tumoral (SLT).** SLT es causado por un deterioro rápido de las células cancerosas. SLT puede causar insuficiencia renal y la necesidad de un tratamiento de diálisis y un latido del corazón anormal. Su médico puede hacer exámenes de sangre para comprobar si hay SLT.
- **Toxicidad hepática:** problemas del hígado tales como la inflamación del hígado y aumento de los niveles de enzimas hepáticas.
- **Disminución del crecimiento y desarrollo en niños.** Se han producido efectos sobre el crecimiento y desarrollo óseo en niños con LMC en fase crónica con dasatinib que algunas veces pueden ser graves.

Los efectos adversos más comunes que pueden aparecer con el uso de dasatinib en adultos incluyen:

- Diarrea
- Cansancio
- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Erupción cutánea
- Dolor muscular
- Dificultad para respirar

Los efectos adversos más comunes que pueden aparecer con el uso de dasatinib en niños incluyen:

- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Náusea
- Erupción cutánea
- Dolor en manos o pies (extremidades)
- Dolor de estómago (abdomen)

Dasatinib puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres. Hable con su médico si esto le preocupa.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico



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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

Almacenar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de LITEDA:

El principio activo de LITEDA es dasatinib.

Los demás componentes son: polvo de celulosa, lactosa anhidra, hidroxipropilcelulosa EF, hidroxipropilcelulosa MF, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio. Componentes del excipiente Opadry blanco: dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 400 y polisorbato 80.

Presentación:

Envase conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.


MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 55.457

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.



FARM. KARINA A. FLORES
COMISIÓN DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8,
Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.
(MONTE VERDE S.A.)

Fecha de última revisión: / /


FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 1189-18-8 Inf pacientes

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 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: 2019.03.21 11:26:56 -0300'

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: 2019.03.21 11:26:57 -0300'