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

DISPOSICIÓN Nº 6845

BUENOS AIRES, 06 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023454-10-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO DOSA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

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

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

DISPOSICIÓN Nº 6845

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

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

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

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

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

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

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

DISPOSICIÓN Nº 6845

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DASATINIB DOSA y nombre/s genérico/s DASATINIB, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIO DOSA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

DISPOSICIÓN Nº 6845

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-023454-10-4

DISPOSICIÓN Nº: 6845

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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **6845**

Nombre comercial: DASATINIB DOSA.

Nombre/s genérico/s: DASATINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A, LAPRIDA N° 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASATINIB 20 DOSA.

Clasificación ATC: L01XE06.

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

LINFOIDE PROCEDENTE DE LMC CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 20.00 mg de DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 20.00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.50 mg, CROSCARMELOSA SODICA 3.40 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 2.00 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 24.86 mg, POVIDONA K 30 2.50 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 2.0 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 24.00 mg, OPADRY II BLANCO 2.00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC - PVDC.

Presentación: 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC, PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

684

Nombre Comercial: DASATINIB 50 DOSA.

Clasificación ATC: L01XE06.

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

Concentración/es: 50,00 mg de DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 50,00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 5,00 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8,50 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 62,15 mg, INDIGO CARMIN 0,20 mg, POVIDONA K 30 6,25 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 5,00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 60,00 mg, OPADRY II BLANCO 5,00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC - PVDC.

Presentación: 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso

hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C, PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Nombre Comercial: DASATINIB 70 DOSA.

Clasificación ATC: L01XE06.

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

Concentración/es: 70,00 mg de DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 70,00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,75 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 7,00 mg, CROSCARMELOSA SODICA 11,90 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 87,01 mg, POVIDONA K 30 8,75 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 7,00 mg, AMARILLO DE QUINOLINA 0,20 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 84,00 mg, OPADRY II BLANCO 7,00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC – PVDC.

Presentación: 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC, PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASATINIB 100 DOSA.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA,

ACELERADA O BLASTICA, CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO EL IMATINIB MESILATO. ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+)Y CRISIS BLASTICA LINFOIDE PROCEDENTE DE LMC CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 100,00 mg de DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 100,00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2,50 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 10,00 mg, CROSCARMELOSA SODICA 17,00 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 142,30 mg, POVIDONA K 30 12,50 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 10,00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 120,00 mg, OPADRY II BLANCO 10,00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC - PVDC.

Presentación: 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

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

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC, PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **6 8 4 5**

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

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 6845

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

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-023454-10-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 6845, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO DOSA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DASATINIB DOSA.

Nombre/s genérico/s: DASATINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A, LAPRIDA N° 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASATINIB 20 DOSA.

Clasificación ATC: L01XE06.

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

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

Concentración/es: 20.00 mg de DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 20.00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.50 mg, CROSCARMELOSA SODICA 3.40 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 2.00 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 24.86 mg, POVIDONA K 30 2.50 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 2.0 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 24.00 mg, OPADRY II BLANCO 2.00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC - PVDC.

Presentación: 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC, PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASATINIB 50 DOSA.

Clasificación ATC: L01XE06.

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

Concentración/es: 50,00 mg de DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 50,00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 5,00 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8,50 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 62,15 mg, INDIGO CARMIN 0,20 mg, POVIDONA K 30 6,25 mg, ALMIDON GLICOLATO

DE SODIO 5,00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 60,00 mg, OPADRY II BLANCO 5,00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC - PVDC.

Presentación: 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC, PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Nombre Comercial: DASATINIB 70 DOSA.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA, ACELERADA O BLASTICA, CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO, INCLUIDO EL IMATINIB MESILATO. ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

(LLA) CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO (PH+)Y CRISIS BLASTICA LINFOIDE PROCEDENTE DE LMC CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 70,00 mg de DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 70,00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,75 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 7,00 mg, CROSCARMELOSA SODICA 11,90 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 87,01 mg, POVIDONA K 30 8,75 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 7,00 mg, AMARILLO DE QUINOLINA 0,20 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 84,00 mg, OPADRY II BLANCO 7,00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC - PVDC.

Presentación: 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC, PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DASATINIB 100 DOSA.

Clasificación ATC: L01XE06.

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

Concentración/es: 100,00 mg de DASATINIB (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB (COMO MONOHIDRATO) 100,00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2,50 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 10,00 mg, CROSCARMELOSA SODICA 17,00 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 142,30 mg, POVIDONA K 30 12,50 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 10,00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 120,00 mg, OPADRY II BLANCO 10,00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC – PVDC.

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

Presentación: 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C, PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO DOSA S.A. el Certificado Nº 58468, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 06 OCT 2011 de _____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 6845

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

F6845 48

PROYECTO DE PROSPECTO

DASATINIB 20 DOSA

Dasatinib 20mg

DASATINIB 50 DOSA

Dasatinib 50mg

DASATINIB 70 DOSA

Dasatinib 70mg

DASATINIB 100 DOSA

Dasatinib 100mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina Venta bajo receta archivada

Cada Comprimido recubierto de Dasatinib 20 Dosa contiene:

Dasatinib (Como monohidrato) 20mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina pH 102; Lactosa Monohidrato; Lauril Sulfato de Sódio; Almidón Glicolato de Sódio; Povidona K-30; Croscaramelosa Sódica; Estearato de Magnesio; Opadry II White c.s.p.

Cada Comprimido recubierto de Dasatinib 50 Dosa contiene:

Dasatinib (Como monohidrato) 50mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina pH 102; Lactosa Monohidrato; Lauril Sulfato de Sódio; Almidón Glicolato de Sódio; Povidona K-30; Croscaramelosa Sódica; Estearato de Magnesio; Opadry II White; Indigo Carmín (Azul Nº2) c.s.p.

Cada Comprimido recubierto de Dasatinib 70 Dosa contiene:

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

Dasatinib (Como monohidrato) 70mg
Excipientes: Celulosa Microcristalina pH 102; Lactosa Monohidrato; Lauril Sulfato de Sódio; Almidón Glicolato de Sódio; Povidona K-30; Croscaramelosa Sódica; Estearato de Magnesio; Opadry II White; Amarillo de Quinolona c.s.p.

Cada Comprimido recubierto de Dasatinib 100 Dosa contiene:

Dasatinib (Como monohidrato) 100mg
Excipientes: Celulosa Microcristalina pH 102; Lactosa Monohidrato; Lauril Sulfato de Sódio; Almidón Glicolato de Sódio; Povidona K-30; Croscaramelosa Sódica; Estearato de Magnesio; Opadry II White; c.s.p.

Indicaciones terapêuticas

DASATINIB DOSA está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el Imatinib Mesilato.
DASATINIB DOSA está además indicado para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

Posología y forma 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 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 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Duración del tratamiento

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

En ensayos clínicos, el tratamiento con DASATINIB 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 después de conseguirse una respuesta citogenética completa (RCyC).
Para alcanzar la dosis recomendada, DASATINIB DOSA está disponible como comprimidos recubiertos de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg. Se recomienda el incremento o la reducción de la dosis en base a la respuesta del paciente y a la tolerabilidad.

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

Mielosupresión
En los ensayos clínicos, la mielosupresión requirió una reducción de la dosis o la interrupción temporal o permanente del tratamiento en estudio. Se realizaron transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos en los pacientes que lo requirieron. Se administraron factores de crecimiento hematopoyéticos en los pacientes con mielosupresión resistente. Las directrices para los ajustes de la dosis se resumen en Tabla 1

Tabla 1: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia

LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día)	RAN < 0,5 x 109/l y/o plaquetas < 50 x 109/l	**1.** Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 x 109/l y plaquetas ≥ 50 x 109/l. **2.** Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original. **3.** Si las plaquetas < 25 x 109/l y/o un nuevo descenso del RAN < 0,5 x 109/l durante > 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día (segundo episodio)

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

		o interrumpir el tratamiento (tercer episodio).
LMC en fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg, una vez al día)	RAN < 0,5 x 109/l y/o plaquetas < 10 x 109/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 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 100mg una vez al día (segundo episodio) u 80mg 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

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica con dasatinib, el tratamiento debe interrumpirse hasta que se haya resuelto. Posteriormente, si es conveniente, el tratamiento puede reanudarse, a una dosis reducida, dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de DASATINIB en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles (ver Propiedades farmacodinámicas).

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

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada. Sin embargo, DASATINIB DOSA debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (Ver Secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos con DASATINIB en pacientes con función renal reducida (en los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1,5 veces el límite superior del rango de normalidad). Como el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos representa < 4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

Forma de administración

DASATINIB DOSA 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.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Interacciones clínicamente relevantes

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

El uso concomitante de dasatinib y medicamentos que inhiban de forma potente el CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) puede aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, no

Laboratorio DOSA S.A.
Marta Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben dasatinib (ver: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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

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

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

Poblaciones especiales

Basado en los hallazgos de un estudio farmacocinético a dosis única, los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada (ver: Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas). Debido a las limitaciones de este estudio

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

clínico, se recomienda precaución al administrar DASATINIB DOSA a pacientes con insuficiencia hepática (ver: Posología y forma de administración).

Reacciones adversas importantes

Mielosupresión

El tratamiento con dasatinib se asocia a anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. Deberán realizarse hemogramas completos cada semana durante los 2 primeros meses, y posteriormente cada mes o con la frecuencia que le sea indicada clínicamente. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló interrumpiendo temporalmente la administración de dasatinib o reduciendo la dosis (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Reacciones adversas).

En un ensayo de Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica, se detectó mielosupresión grado 3 ó 4 con más frecuencia en los pacientes tratados con 70 mg dos veces al día que en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día.

Sangrado

En todos los ensayos clínicos, se produjeron hemorragias en el sistema nervioso central (SNC) en < 1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron, según los Criterios de Toxicidad Común (CTC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes que generalmente requirieron interrupción del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes. La mayoría de los sangrados relacionados fueron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4 (ver sección 4.8). Adicionalmente, los estudios de función plaquetas *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con DASATINIB afecta de modo reversible a la activación de plaquetas.

En los ensayos clínicos iniciales de DASATINIB se excluyó a aquellos pacientes que tomaban medicamentos antiagregantes o anticoagulantes. En ensayos posteriores, se permitió el uso de anticoagulantes, ácido acetilsalicílico y

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) junto con DASATINIB si el recuento de plaquetas era > 50.000-75.000/mm3. Hay que tener precaución si los pacientes utilizan antiagregantes o anticoagulantes.

Retención de líquido

Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En todos los ensayos clínicos, se informó de una retención grado 3 ó 4 en el 10% de los pacientes, e incluyó derrames pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y el 1% de los pacientes respectivamente. En < 1% de los pacientes se notificó ascitis y edema generalizado grado 3 ó 4. En el 1% de los pacientes se presentó edema pulmonar grado 3 ó 4.

Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de tórax. Los derrames pleurales graves pueden requerir toracocentesis y oxigenoterapia. La retención de líquidos se trató normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides. A pesar de que el perfil de seguridad de DASATINIB en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar episodios de retención de líquidos y de disnea y deben ser monitorizados cuidadosamente. La retención de líquidos se notificó menos frecuentemente en pacientes tratados con una pauta posológica de una vez al día comparados con pautas de dos veces al día en dos ensayos de fase III de optimización de dosis (ver: Reacciones adversas).

Prolongación de QT

Los datos *in vitro* sugieren que dasatinib tiene capacidad de prolongar la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QT) (ver Datos precínicos sobre seguridad). En ensayos clínicos de fase II en 865 pacientes con leucemia, tratados con dasatinib, el cambio medio del intervalo QTc respecto a los valores basales, aplicando el método de Fridericia (QTcF) fue de 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg (ver: Reacciones adversas). De los 2.182 pacientes que recibieron dasatinib en los

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 18.153
Director Técnico

ensayos clínicos, 14 (< 1%) pacientes presentaron prolongación QTc como una reacción adversa.

Veintiún pacientes (1%) tuvieron un QTcF > 500 mseg. Dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QTc. Esto incluye pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de QT largo, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que induzcan prolongación de QT y pacientes en tratamiento con dosis altas acumulativas de antraciclinas. La hipopotasemia o hipomagnesemia debe corregirse antes de la administración de dasatinib.

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

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa monohidrato en la dosis diaria de todas las presentaciones. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib.

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

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

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

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

Antagonistas de receptores histamina-2 e inhibidores de la bomba de protones
Es probable que la supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas-H2 o inhibidores de la bomba de protones (p. ej., famotidina y omeprazol) reduzca la exposición a dasatinib.
En un ensayo de dosis única en sujetos sanos, la administración de famotidina 10 horas antes de una dosis única de DASATINIB redujo la exposición a dasatinib en un 61%. Debe valorarse el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas-H2 o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciban tratamiento con DASATINIB DOSA (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por dasatinib .

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un ensayo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de dasatinib aumentó el AUC y la Cmáx de la simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4 un 20% y 37% respectivamente. No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de dasatinib. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina)) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo dasatinib (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de dasatinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce el riesgo en seres humanos. DASATINIB DOSA no debe utilizarse durante el embarazo.

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 DOSA.

Fertilidad

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Se desconoce el efecto de dasatinib sobre los espermatozoides, por lo que tanto los hombres como las mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deben ser informados de que pueden sufrir alguna reacción adversa como mareos o visión borrosa durante el tratamiento con dasatinib. Por lo tanto, se les debe recomendar que cuando conduzcan un coche o manejen máquinas lo hagan con precaución.

Reacciones adversas

La información detallada más abajo corresponde a la exposición a DASATINIB de 2.182 pacientes tratados en ensayos clínicos con un mínimo de 24 meses de seguimiento (con una dosis inicial de 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 70 mg dos veces al día). De los 2.182 pacientes tratados, un 25% de los pacientes tenían 65 años o más, mientras que el 5% de los pacientes tenían 75 años o más. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15 meses (rango de 0,03-36 meses).

La mayoría de los pacientes tratados con DASATINIB experimentaron alguna reacción adversa en algún momento. La mayoría de las reacciones fueron de grado leve a moderado. El tratamiento se interrumpió por reacciones adversas en el 15% de los pacientes con LMC en fase crónica, en el 16% con LMC en fase acelerada, en el 15% con LMC en crisis blástica mieloide, en el 8% con LMC en crisis blástica linfoide y en el 8% con LLA Ph+. En los ensayos de Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica, la tasa de interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg dos veces al día (10% y 16%, respectivamente); las tasas de interrupción y reducción de dosis también fueron menores en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg dos veces al día. También se notificaron interrupciones y reducciones de dosis menos frecuentes en pacientes con LMC en fases avanzadas y LLA Ph+ tratados con 140 mg una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg dos veces al día.

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

La mayoría de los pacientes intolerantes a imatinib con LMC en fase crónica toleraron el tratamiento con dasatinib. En ensayos clínicos en LMC fase crónica, 10 de los 215 pacientes con intolerancia a Imatinib presentaron la misma toxicidad no hematológica grado 3-4 con DASATINIB que tuvieron con imatinib; 8 de los 10 pacientes se manejaron con reducción de dosis y fueron capaces de continuar el tratamiento con DASATINIB.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), diarrea, cefalea, nauseas, erupción cutánea, disnea, hemorragias, fatiga, dolor musculoesquelético, infección, vómitos, tos, dolor abdominal y fiebre. En el 5% de los pacientes se detectó neutropenia febril relacionada con el tratamiento.

Reacciones adversas variadas como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como "retención de líquidos". El uso de dasatinib se asocia con casos de retención de líquidos grado 3 ó 4 en el 10% de los pacientes. Se notificaron casos de derrame pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y 1% de los pacientes, respectivamente. La ascitis grado 3 ó 4 y el edema generalizado fueron notificados, en cada caso, en < 1%. En el 1% de los pacientes se notificó un edema pulmonar grado 3 ó 4. Los casos de refención de líquidos fueron tratados con medidas adecuadas de soporte que incluyeron la administración de diuréticos o tratamientos cortos con esteroides. A pesar de que el perfil de seguridad de DASATINIB en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar episodios de retención de líquidos y de disnea y deben ser monitorizados cuidadosamente (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos relacionados con el tratamiento en pacientes que tomaban DASATINIB, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC grado 3 ó 4 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se produjeron hemorragias graves del SNC en < 1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron con trombocitopenia grado 4 según los CTC. Se notificaron casos de hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes que

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

generalmente requirieron interrupción del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos estuvieron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4. Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in Vitro* sugieren que el tratamiento con DASATINIB afecta de modo reversible a la activación de las plaquetas (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

El tratamiento con DASATINIB está asociado con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Su aparición es más frecuente en pacientes con LMC en fases avanzadas o con LLA Ph+ que en los pacientes con LMC en fase crónica (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

En los ensayos clínicos, se recomendó que el tratamiento con imatinib fuese discontinuado al menos 7 días antes de empezar el tratamiento con DASATINIB DOSA.

Las siguientes reacciones adversas, excluyendo anomalías de laboratorio, se notificaron en pacientes tratados con DASATINIB durante los ensayos clínicos. 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).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversa en ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no específica)

Frecuentes sepsis (incluyendo las de resultado mortal), neumonía (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes, enterocolitis

Laboratorio DOSA S.A.

Martín Cattina Torres
Farmacéutico M.N. [illegible]
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Poco frecuentes síndrome de lisis tumoral

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes neutropenia febril, pancitopenia

Raras aplasia pura de serie roja

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes anorexia, alteraciones del apetito, hiperuricemia

Raras hipoalbuminemia

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes depresión, insomnio *Poco frecuentes* ansiedad, estado confusional, liabilidad emocional, disminución de la líbido

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes dolor de cabeza

Frecuentes neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia.

Poco frecuentes hemorragia del SNCa, síncope, temblores, amnesia

Raras accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones.

Trastornos oculares

Frecuentes alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco

Poco frecuentes conjuntivitis

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes tinnitus

Poco frecuentes vértigo

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.163
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Trastornos cardíacos

Frecuentes insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíacab, derrame pericárdico, arritmias (incluyendo taquicardia), palpitaciones

Poco frecuentes infarto de miocardio, QT prolongado en electrocardiograma, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina pectoris, cardiomegalia

Raras cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo

Trastornos vasculares

Muy frecuentes hemorragiac

Frecuentes hipertensión, rubor

Poco frecuentes hipotensión, tromboflebitis

Raras livedo reticularis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes derrame pleural, disnea, tos

Frecuentes edema pulmonar, hipertensión pulmonar, infiltración pulmonar, neumonitis

Poco frecuentes broncoespasmo, asma

Raras síndrome de distrés respiratorio agudo

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, úlceras en el tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis, fisura anal, disfagia

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes hepatitis, colecistitis, colestasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes erupción cutánea

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

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 eritrodisestesia palmo-plantar

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy frecuentes dolor musculoesquelético
Frecuentes artralgia, mialgia, inflamación muscular, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética
Poco frecuentes rabdomiólisis
Raras tendonitis

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes insuficiencia renal, frecuencia urinaria, proteinuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Poco frecuentes ginecomastia, menstruación irregular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes retención de líquidos, fatiga, edema superficiale, pirexia
Frecuentes astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizado, escalofríos
Poco frecuentes malestar, intolerancia a la temperatura

Exploraciones complementarias
Frecuentes pérdida de peso, aumento de peso
Poco frecuentes incremento de la creatin-fosfoquinasa en sangre

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos
Frecuentes contusión

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

En el ensayo de Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica (mediana de la duración del tratamiento de 23 meses), la incidencia de derrame pleural e insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, fue menor en pacientes tratados con 100 mg de DASATINIB una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg de DASATINIB dos veces al día. También se notificó mielosupresión con menor frecuencia en los que recibieron dosis de 100 mg una vez al día.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores directos de la proteín quinasa, código ATC: L01XE06.

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

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

(LYN, HCK) y la sobreexpresión del gen (*mdr*) de resistencia múltiple. Además, dasatinib inhibe las quinasas de la familia SRC a concentraciones subnanomolares.

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

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Otero
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.

Ensayos clínicos

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+. Un total de 2.182 pacientes fueron evaluados en ensayos clínicos, de los cuales el 25% eran ≥ 65 años y el 5% eran ≥ 75 años.

Ensayos clínicos Fase II en la LMC

Se han realizado cuatro ensayos clínicos de 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 esistentes 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 ó 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 (ver Posología y forma de administración).

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.

LMC en Fase Crónica

Se han realizado dos ensayos clínicos en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib; la variable primaria 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).

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

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 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%])

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terno
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

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%).

Basado en los estimados de Kaplan-Meier, la proporción de pacientes que tuvieron supervivencia libre de progresión (SLP) durante 1 año fue del 91% (IC del 95%: [85%-97%]) para dasatinib y un 73% (IC del 95%: [54%-91%]) para imatinib. La proporción de pacientes que tuvieron SLP a los 2 años fue del 86% (ICdel 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

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN F. O'CONNOR
APODERADO

meses hasta la fecha. RCyM se alcanzó en un 55% de los pacientes resistentes a imatinib y en un 82% de los pacientes intolerantes a imatinib. Con un mínimo de 24 meses de seguimiento, 21 de 240 pacientes que alcanzaron una RCyM tuvieron progresión y la mediana de duración de la RCyM no fue alcanzada.
Basado en los estimados de Kaplan-Meier, un 95% (IC del 95%: [92%-98%]) de los pacientes mantuvieron RCyM durante 1 año y el 88% (IC del 95%: [83%-93%]) mantuvieron RCyM durante 2 años. La proporción de pacientes que mantuvieron RCyC durante 1 año fue del 97% (IC del 95%:[94%-99%]) y durante 2 años fue del 90% (IC del 95%: [86%-95%]). El 42% de los pacientes resistentes a imatinib con RCyM no anterior a imatinib (n= 188) alcanzó una RCyM con dasatinib.
Hubo 45 mutaciones BCR-ABL diferentes en un 38% de los pacientes incluidos en este ensayo. La respuesta hematológica completa o RCyM se alcanzó en pacientes que portan una gran variedad de mutaciones BCR-ABL asociadas con la resistencia a imatinib excepto T315I. Las tasas de RCyM a los dos años fueron similares a aquellos pacientes que tenían una mutación basal BCR-ABL, mutación Ploop, 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.

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

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.

Ensayos clínicos en 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.

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+).

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

Dos ensayos abiertos, aleatorizados, se han llevado a cabo para evaluar la eficacia de dasatinib administrado una vez al día comparado con dasatinib administrado dos veces al día. Los resultados descritos abajo se basan en un mínimo de 24 meses de seguimiento después del comienzo del tratamiento con dasatinib.

1.- En el ensayo de LMC en fase crónica, la variable principal de eficacia fue la RCyM de los pacientes resistentes a imatinib. La variable de eficacia secundaria fue la tasa de RCyM alcanzada según la dosis diaria total en los pacientes resistentes a imatinib. Otras variables secundarias de eficacia incluyeron la duración de la RCyM, la SLP (supervivencia libre de progresión) y la supervivencia global. Un total de 670 pacientes, de los que 497 eran resistentes a imatinib, fueron aleatorizados a dasatinib 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y
70 mg dos veces al día. La mediana de duración del tratamiento fue de 22 meses (rango < 1-31 meses).

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%]). En cuanto a la variable secundaria de eficacia de este ensayo se demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) entre la dosis de 100 mg/día y la de 140 mg/día (diferencia en RCyM -0,2%; IC del 95% [-8,9%-8,5%]].

<u>Población pediátrica</u>

La seguridad y eficacia de dasatinib no ha sido estudiada todavía en pacientes pediátricos.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con DASATINIB en uno o más grupos de la población pediátrica en leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación) y leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación) (ver sección Posología y forma de administración para consultar la información sobre el uso en población pediátrico).

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

Propiedades farmacocinéticas

Se ha evaluado la farmacocinética de dasatinib en 229 sujetos sanos adultos y en 84 pacientes.

Absorción

Dasatinib se absorbe rápidamente en pacientes después de la administración oral, alcanzándose concentraciones máximas entre 0,5-3 horas. Después de la administración oral, el aumento de la exposición plasmática media (área bajo la curva, ABCT) es aproximadamente proporcional al incremento de la dosis en el rango de dosis de 25 mg a 120 mg dos veces al día. La media global de la semivida de eliminación 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 debidos a los alimentos no representan cambios clínicamente relevantes en la exposición al fármaco.

Distribución

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

Biotransformación

Dasatinib se 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 (14C), la fracción de dasatinib inalterada representó el 29% de la radiactividad circulante en el plasma.

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

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 predominantemente por las heces, principalmente como metabolitos.
Después de una dosis oral única de dasatinib marcado con [14C], 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 C max y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 47% y un 8% respectivamente en aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada comparados con aquellos que tienen una función hepática normal. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave, la media de la C max y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 43% y un 28% respectivamente comparados con aquellos que tienen una función hepática normal (Ver Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo).
Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

Datos preclínicos sobre seguridad
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.

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

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 interrupción del tratamiento.

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

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

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

dasatinib es un tóxico reproductivo selectivo desde la implantación hasta que se completa la organogénesis.

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

No se han realizado estudios de carcinogénesis con dasatinib.

Sobredosis

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

Centros de toxicología:

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

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

Condiciones de conservación

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

Presentaciones.

DASATINIB 20 DOSA, caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos. Envase Uso Hospitalario, conteniendo 500 comprimidos.

Laboratorio DOSA S.A.

LABORATORIO DOSA S.A. JUAN T. O'CONNOR APODERADO

María Cecilia López Farmacéutica M.N. 13183 Director Técnico

DASATINIB 50 DOSA, caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos. Envase Uso Hospitalario, conteniendo 500 comprimidos
DASATINIB 70 DOSA, caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos. Envase Uso Hospitalario, conteniendo 500 comprimidos
DASATINIB 100 DOSA, caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos. Envase Uso Hospitalario, conteniendo 500 comprimidos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha de última actualización:

Elaborado en:
Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:
Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

6845772

Laboratorio DOSA S.A.

Producto:

DASATINIB 20 DOSA
DASATINIB 50 DOSA
DASATINIB 70 DOSA
DASATINIB 100 DOSA
Principio Activo: Dasatinib (Como monohidrato)

Comprimidos recubiertos

9- Proyecto de rótulos.

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

6845 78

PROYECTO DE ROTULO

DASATINIB 20 DOSA
DASATINIB 20mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

Cada Comprimido recubierto de DASATINIB 20 DOSA contiene:

Dasatinib (Como monohidrato)	20,00mg
Celulosa Microcristalina pH 102	24,00mg
Lactosa Monohidrato	24,86mg
Lauril Sulfato de Sodio	2,00mg
Almidón Glicolato de Sodio	2,00mg
Povidona K-30	2,50mg
Croscaramelosa Sódica	3,40mg
Estearato de Magnesio	0,50mg
Opadry II White	2,00mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

Presentación:

Caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

6845 79

Lugar de elaboración:
Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

6845 80

PROYECTO DE ROTULO

DASATINIB 50 DOSA
DASATINIB 50mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

Cada Comprimido recubierto de DASATINIB 50 DOSA contiene:

Dasatinib (Como monohidrato)	50,00mg
Celulosa Microcristalina pH 102	60,00mg
Lactosa Monohidrato	62,15mg
Lauril Sulfato de Sodio	5,00mg
Almidón Glicolato de Sodio	5,00mg
Povidona K-30	6,25mg
Croscaramelosa Sódica	8,50mg
Estearato de Magnesio	1,25mg
Opadry II White	5,00mg
Indigo Carmín (Azul N°2)	0,20mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

Presentación:

Caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
Mª Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N. 13.153
Director Técnico

6845 81

Vencimiento:

Lugar de elaboración:
Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

6845 82

PROYECTO DE ROTULO

DASATINIB 70 DOSA
DASATINIB 70mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada | Industria Argentina

Cada Comprimido recubierto de DASATINIB 70 DOSA contiene:

Dasatinib (Como monohidrato)	70,00mg
Celulosa Microcristalina pH 102	84,00mg
Lactosa Monohidrato	87,01mg
Lauril Sulfato de Sodio	7,00mg
Almidón Glicolato de Sodio	7,00mg
Povidona K-30	8,75mg
Croscaramelosa Sódica	11,90mg
Estearato de Magnesio	1,75mg
Opadry II White	7,00mg
Amarillo de Quinolona	0,20mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

Presentación:

Caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIO DOSA S.A.
O'CONNOR

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

Lugar de elaboración:
Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

6845 84

PROYECTO DE ROTULO

DASATINIB 100 DOSA
DASATINIB 100mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

Cada Comprimido recubierto de DASATINIB 100 DOSA contiene:

Dasatinib (Como monohidrato)	100,00mg
Celulosa Microcristalina pH 102	120,00mg
Lactosa Monohidrato	124,30mg
Lauril Sulfato de Sodio	10,00mg
Almidón Glicolato de Sodio	10,00mg
Povidona K-30	12,50mg
Croscaramelosa Sódica	17,00mg
Estearato de Magnesio	2,50mg
Opadry II White	10,00mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

Presentación:

Caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia
Farmacéutica
Director

6845 85

Lugar de elaboración:
Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

6845
86

PROYECTO DE ROTULO

DASATINIB 20 DOSA
DASATINIB 20mg
Comprimidos Recubiertos
USO HOSPITALARIO

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

Cada Comprimido recubierto de DASATINIB 20 DOSA contiene:

Dasatinib (Como monohidrato)	20,00mg
Celulosa Microcristalina pH 102	24,00mg
Lactosa Monohidrato	24,86mg
Lauril Sulfato de Sodio	2,00mg
Almidón Glicolato de Sodio	2,00mg
Povidona K-30	2,50mg
Croscaramelosa Sódica	3,40mg
Estearato de Magnesio	0,50mg
Opadry II White	2,00mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

Presentación:

Caja conteniendo 500 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Torro
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Lugar de elaboración:
Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

6845 88

PROYECTO DE ROTULO

DASATINIB 50 DOSA
DASATINIB 50mg
Comprimidos Recubiertos
USO HOSPITALARIO

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

Cada Comprimido recubierto de DASATINIB 50 DOSA contiene:

Dasatinib (Como monohidrato)	50,00mg
Celulosa Microcristalina pH 102	60,00mg
Lactosa Monohidrato	62,15mg
Lauril Sulfato de Sodio	5,00mg
Almidón Glicolato de Sodio	5,00mg
Povidona K-30	6,25mg
Croscaramelosa Sódica	8,50mg
Estearato de Magnesio	1,25mg
Opadry II White	5,00mg
Indigo Carmín (Azul N°2)	0,20mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

Presentación:

Caja conteniendo 500 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Vencimiento:

Lugar de elaboración:
Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

6845/10

PROYECTO DE ROTULO

DASATINIB 70 DOSA
DASATINIB 70mg
Comprimidos Recubiertos
USO HOSPITALARIO

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

Cada Comprimido recubierto de DASATINIB 70 DOSA contiene:

Dasatinib (Como monohidrato)	70,00mg
Celulosa Microcristalina pH 102	84,00mg
Lactosa Monohidrato	87,01mg
Lauril Sulfato de Sodio	7,00mg
Almidón Glicolato de Sodio	7,00mg
Povidona K-30	8,75mg
Croscaramelosa Sódica	11,90mg
Estearato de Magnesio	1,75mg
Opadry II White	7,00mg
Amarillo de Quinolona	0,20mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

Presentación:

Caja conteniendo 500 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
Farmacéutica
Director Técnico

6845 91

Lugar de elaboración:
Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

6845 92

PROYECTO DE ROTULO

DASATINIB 100 DOSA
DASATINIB 100mg
Comprimidos Recubiertos
USO HOSPITALARIO

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

Cada Comprimido recubierto de DASATINIB 100 DOSA contiene:

Dasatinib (Como monohidrato)	100,00mg
Celulosa Microcristalina pH 102	120,00mg
Lactosa Monohidrato	124,30mg
Lauril Sulfato de Sodio	10,00mg
Almidón Glicolato de Sodio	10,00mg
Povidona K-30	12,50mg
Croscaramelosa Sódica	17,00mg
Estearato de Magnesio	2,50mg
Opadry II White	10,00mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

Presentación:

Caja conteniendo 500 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Torino
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

6845 93

Vencimiento:

Lugar de elaboración:
Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico