



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-11756-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 22 de Noviembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-007572-17-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007572-17-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DASTERIB / DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DASATINIB 20 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg; aprobada por Certificado N° 57.218.

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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DASTERIB / DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DASATINIB 20 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2017-21711085-APN-DERM#ANMAT (Rótulo 20 mg); documento IF-2017-21710683-APN-DERM#ANMAT (Rótulo 50 mg); documento IF-2017-21710346-APN-DERM#ANMAT (Rótulo 70 mg); documento IF-2017-21709970-APN-DERM#ANMAT (Rótulo 100 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-21711529-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-21711875-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.218, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

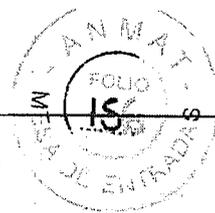
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007572-17-6

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.11.22 09:55:07 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI
3071517564
Date: 2017.11.22 09:55:10 -0300'



PROYECTO DE RÓTULO

**DASTERIB®
DASATINIB 20 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto de **DASTERIB®** contiene: Dasatinib 20,00 mg (como monohidrato).
Excipientes: Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Crospovidona, Opadry II blanco, Lactosa monohidrato y Manitol.

CONTENIDO

Envases conteniendo 30 comprimidos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Alejandra Vardaro.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469 esquina Uruguay 3698, Localidad Beccar, Partido de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

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

Firma: ~~_____~~ *Lina Ferrini*

SECRETARÍA DE SALUD
SECRETARÍA DE SANIDAD
SECRETARÍA DE POLÍTICA
SECRETARÍA DE LEGISLACIÓN

IF-2017-21711085-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-21711085-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 25 de Septiembre de 2017

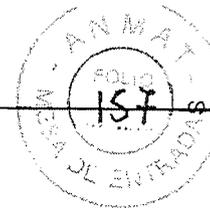
Referencia: rótulo 20 mg 7572-17-6 Certif 57.218

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.25 16:48:51 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.25 16:48:51 -03'00'



PROYECTO DE RÓTULO

**DASTERIB®
DASATINIB 50 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto de **DASTERIB®** contiene: Dasatinib 50,00 mg (como monohidrato).
Excipientes: Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Crospovidona, Opadry II blanco, Lactosa monohidrato y Manitol.

CONTENIDO

Envases conteniendo 30 comprimidos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Alejandra Vardaro.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469 esquina Uruguay 3698, Localidad Beccar, Partido de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALEJANDRA VARDARO
APROBADO

IF-2017-21710683-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-21710683-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 25 de Septiembre de 2017

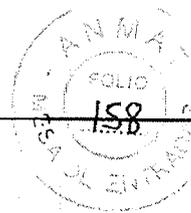
Referencia: rótulo 50 mg 7572-17-6 Certif 57.218

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.25 16:47:25 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.25 16:47:29 -03'00'



PROYECTO DE RÓTULO

**DASTERIB®
DASATINIB 70 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto de **DASTERIB®** contiene: Dasatinib 70,00 mg (como monohidrato).
Excipientes: Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Crospovidona, Opadry II blanco, Lactosa monohidrato y Manitol.

CONTENIDO

Envases conteniendo 30 comprimidos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Alejandra Vardaro.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469 esquina Uruguay 3698, Localidad Beccar, Partido de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

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

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

ALBERTO P. BARRÓS
APODERADO

Farm. ~~Jorge Ferrini~~
Co-Dirección Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2017-21710346-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-21710346-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 25 de Septiembre de 2017

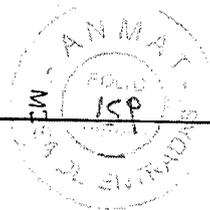
Referencia: rótulo 70 mg 7572-17-6 Certif 57.218

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.25 16:46:14 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.25 16:46:15 -03'00'



PROYECTO DE RÓTULO

DASTERIB®
DASATINIB 100 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto de **DASTERIB®** contiene: Dasatinib 100,00 mg (como monohidrato).
Excipientes: Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Crospovidona, Opadry II blanco, Lactosa monohidrato y Manitol.

CONTENIDO

Envases conteniendo 30 comprimidos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Alejandra Vardaro.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469 esquina Uruguay 3698, Localidad Beccar, Partido de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

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

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

ALBERTO P. BARROS
APROBADO

Firma: ~~Borghina Ferrini~~
D. Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2017-21709970-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-21709970-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 25 de Septiembre de 2017

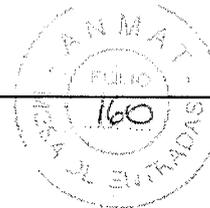
Referencia: rótulo 100 mg 7572-17-6 Certif 57.218

El documento fue importado por el sistema GEDD con un total de 1 página/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.25 16:44:52 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.25 16:44:52 -03'00'

**PROYECTO DE PROSPECTO**

DASTERIB®
DASATINIB 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto de **DASTERIB®** contiene: Dasatinib (como monohidrato) 20,00 mg, 50,00 mg, 70,00 mg y 100,00 mg para los comprimidos de 20, 50, 70 y 100 mg respectivamente. Excipientes: Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Crospovidona, Opadry II blanco, Lactosa monohidrato y Manitol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor de proteinquinasas.
Código ATC: L01XE06

INDICACIONES

DASTERIB® está indicado para el tratamiento de:

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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 de la 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 BCR-ABL, sino también a la activa.

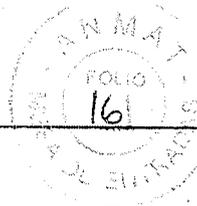
In vitro, Dasatinib es activo en líneas celulares representativas de variantes de leucemia sensibles y resistentes a imatinib. Los estudios preclínicos demuestran que Dasatinib puede superar la resistencia a imatinib resultante de la sobreexpresión de BCR-ABL, mutaciones del dominio de BCR-ABL quinasa,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

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

ALBERTO P. BARROS
APODERADOFanny Angelina Ferrini
CS-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2017-21711529-APN-DERM#ANMAT



Eficacia clínica y seguridad

En el ensayo clínico Fase I, se observaron respuestas hematológicas y citogenéticas en todas las fases de LMC y en LLA Ph+ en los primeros 84 pacientes tratados y seguidos hasta 27 meses. Las respuestas fueron duraderas en todas las fases de la LMC y en la LLA Ph+.

Se han realizado cuatro ensayos clínicos Fase II con un único brazo de estudio, no controlados y abiertos para determinar la seguridad y la eficacia de Dasatinib en pacientes con LMC en fase crónica, acelerada o blástica mieloide, que eran resistentes o intolerantes a imatinib. Un ensayo aleatorizado no comparativo se realizó con pacientes que se encontraban en la fase crónica y habían fracasado a un tratamiento inicial con 400 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 **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Dos ensayos aleatorizados, abiertos Fase III, se realizaron para evaluar la eficacia de Dasatinib administrado una vez al día comparado con Dasatinib administrado dos veces al día. Además se realizó un ensayo de Fase III, comparativo, abierto, aleatorizado en pacientes adultos con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente.

La eficacia de Dasatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética.

La duración de la respuesta y las tasas estimadas de supervivencia aportan una evidencia adicional del beneficio clínico de Dasatinib.

Un total de 2712 pacientes fueron evaluados en los ensayos clínicos: de éstos, un 23% fueron \geq 65 años de edad y un 5% fueron \geq 75 años de edad.

LMC en Fase Crónica de nuevo diagnóstico

En un ensayo clínico internacional, abierto, multicéntrico, aleatorizado y comparativo Fase III, en pacientes adultos con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con 100 mg de Dasatinib, una vez al día o 400 mg de imatinib una vez al día. El objetivo primario fue la tasa de Respuesta Citogenética Completa confirmada (RCyCc) a 12 meses. Objetivos secundarios incluyeron tiempo en RCyCc (medida de la durabilidad de la respuesta), tiempo hasta RCyCc, tasa de Respuesta Molecular Mayor (RMM), tiempo hasta la RMM, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Otros resultados relevantes de eficacia incluyeron RCyC y tasas de Respuesta Molecular Completa (RMC). Este estudio continúa.

Un total de 519 pacientes fueron aleatorizados para un grupo de tratamiento: 259 al grupo de Dasatinib y 260 al grupo de imatinib. Las características basales estuvieron bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a la edad (mediana de edad de 46 años para el grupo de Dasatinib y de 49 años para el grupo de imatinib con un 10% y un 11% de pacientes de 65 años de edad o mayores, respectivamente), género (un 44% de mujeres y un 37%, respectivamente) y raza (caucasiana 51% y 55%; asiática 42% y 37%, respectivamente). En el estado basal, la distribución del Índice de Hasford fue similar en los grupos de tratamiento con Dasatinib y en el de imatinib (riesgo bajo: 33% y 34%; riesgo intermedio 48% y 47%; riesgo alto 19% y 19%, respectivamente).

Con un mínimo de 12 meses de seguimiento, un 85% de pacientes aleatorizados al grupo de Dasatinib y un 81% de pacientes aleatorizados al grupo de imatinib estaban todavía recibiendo tratamiento de primera línea. La interrupción dentro de los 12 meses, debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 3% de los pacientes tratados con Dasatinib y un 5% de los pacientes tratados con imatinib.

Con un mínimo de 60 meses de seguimiento, un 60% de pacientes aleatorizados del grupo de Dasatinib y un 63% de pacientes aleatorizados del grupo de Imatinib todavía estaban recibiendo tratamiento de primera línea. La interrupción dentro de los 60 meses debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 11% de los pacientes tratados con Dasatinib y un 14% de los pacientes tratados con imatinib.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 1. Una mayor proporción de pacientes estadísticamente significativa en el grupo de Dasatinib alcanzó una RCyCc comparada con los pacientes del grupo de imatinib dentro de los primeros 12 meses de tratamiento. La eficacia de Dasatinib se consideró demostrada a través de los diferentes subgrupos, incluyendo, edades, género e Índice de Hasford basal.

INTEUR S.A. S.R.L.

IF-2017-21711529-APN-DERM#ANMAT

Coordinadora Técnica

TUI R.S.A.C.I.

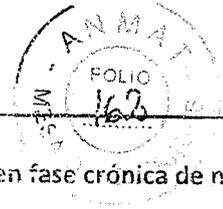


Tabla 2: Resultados de eficacia de un ensayo Fase 3 en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico

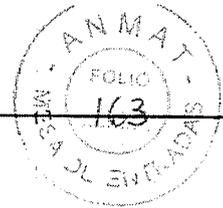
	Dasatinib n= 359	imatinib n= 169	p-value
Respuesta rate (95% CI)			
Respuesta citogenética			
dentro de 12 meses:			
RCyCc ^a	76.8% (71.2-81.8)	66.2% (60.1-71.9)	p= 0.007*
RCyC ^b	83.3% (80.4-85.9)	73.5% (67.7-78.7)	—
dentro de 24 meses:			
RCyCc ^a	89.3%	74.2%	—
RCyC ^b	87.3%	82.3%	—
dentro de 36 meses:			
RCyCc ^a	91.5%	77.3%	—
RCyC ^b	88.2%	83.5%	—
dentro de 48 meses:			
RCyCc ^a	92.8%	78.5%	—
RCyC ^b	87.6%	83.8%	—
dentro de 60 meses:			
RCyCc ^a	83.0%	78.5%	—
RCyC ^b	88.0%	83.8%	—
Respuesta molecular mayor^c			
12 meses:	52.1% (45.9-58.3)	39.8% (31.1-49.9)	p= 0.00003*
24 meses:	64.5% (58.3-70.3)	50% (43.8-56.2)	—
36 meses:	69.2% (63.1-74.7)	56.2% (49.9-62.3)	—
48 meses:	75.7% (70.0-80.8)	62.7% (56.5-68.6)	—
60 meses:	76.4% (70.8-81.5)	64.2% (58.1-70.1)	p=0.0021
Hazard ratio (HR)			
dentro de 12 meses (99.99% CI)			
Tiempo hasta RCyCc	1.53 (1.0-2.3)		p< 0.0001*
Tiempo hasta MMR	1.01 (1.2-3.4)		p< 0.0001*
Durabilidad de RCyCc	0.7 (0.4-1.4)		p= 0.035
dentro 24 meses (95% CI)			
Tiempo hasta RCyCc	1.49 (1.22-1.82)		—
Tiempo hasta MMR	1.69 (1.34-2.12)		—
Durabilidad de RCyCc	0.77 (0.55-1.10)		—
dentro de 36 meses (95% CI)			
Tiempo hasta RCyCc	1.48 (1.12-1.90)		—

FUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARRIOS
D. OSORIO

Farm Jorgelina Ferrini
Co-Productora Técnica
FUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2017-21711529-APN-DERM#ANMAT



Tiempo hasta MMR	1.59 (1.28-1.99)	—
Durabilidad de RCyCc	0.77 (0.53-1.11)	—
dentro de 48 meses (95% CI)		
Tiempo hasta RCyCc	1.45 (1.20-1.77)	—
Tiempo hasta MMR	1.55 (1.26-1.91)	—
Durabilidad de RCyCc	0.81 (0.56-1.17)	—
dentro de 60 meses (95% CI)		
Tiempo hasta RCyCc	1.46 (1.20-1.77)	p=0.0001
Tiempo hasta MMR	1.54 (1.25-1.89)	p=0.0001
Durabilidad de RCyCc	0.79 (0.55-1.13)	p=0.1983

a Respuesta citogenética completa confirmada (RCyCc) se define como respuesta obtenida en dos ocasiones consecutivas (como mínimo, separadas por 28 días).

b Respuesta citogenética completa (RCyC) se basa en una única evaluación citogenética de la médula ósea.

c Respuesta Molecular Mayor (en cualquier momento) se definió como tasas de BCR-ABL \leq 0.1% por RQ-PCR en muestras de sangre periférica estandarizadas en una escala internacional. Estas tasas son acumulativas representando el seguimiento mínimo para el espacio de tiempo especificado.

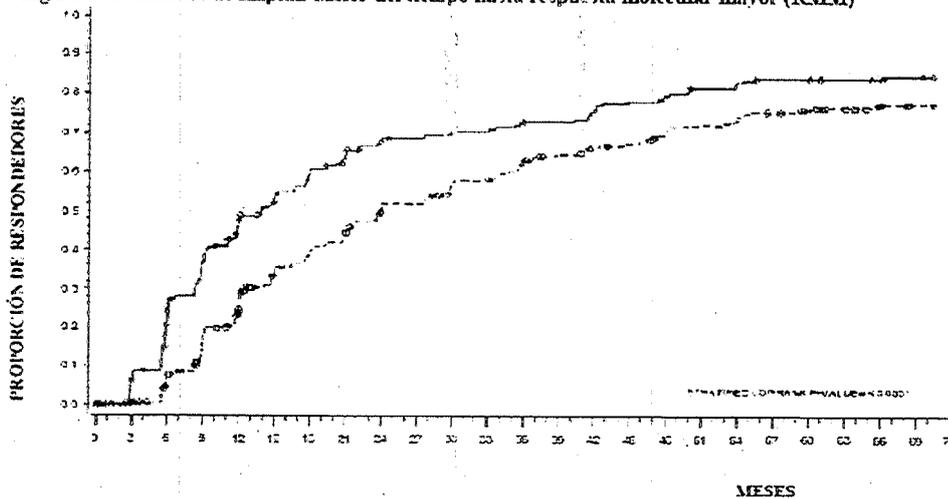
*Ajustado por Índice de Harford y significación estadística indicada a un nivel nominal pre-definido de significación.

IC = intervalo de confianza

Después de 60 meses de seguimiento, la mediana de tiempo hasta RCyC fue de 3,1 meses en el grupo de Dasatinib y 5,8 meses en el grupo de imatinib en pacientes con una RCyC confirmada. La mediana de tiempo hasta la Respuesta Molecular Mayor (RMM) después de 60 meses de seguimiento fue de 9,3 meses en el grupo de Dasatinib y 15,0 meses en el grupo de imatinib en pacientes con RMM. Estos resultados son consistentes con los observados a 12, 24 y 36 meses.

El tiempo hasta RMM se muestra gráficamente en la Figura 1. El tiempo hasta RMM fue consistentemente más corto en los pacientes tratados con Dasatinib comparado con los pacientes tratados con imatinib.

Figura 1: Estimados de Kaplan-Meier del tiempo hasta respuesta molecular mayor (RMM)



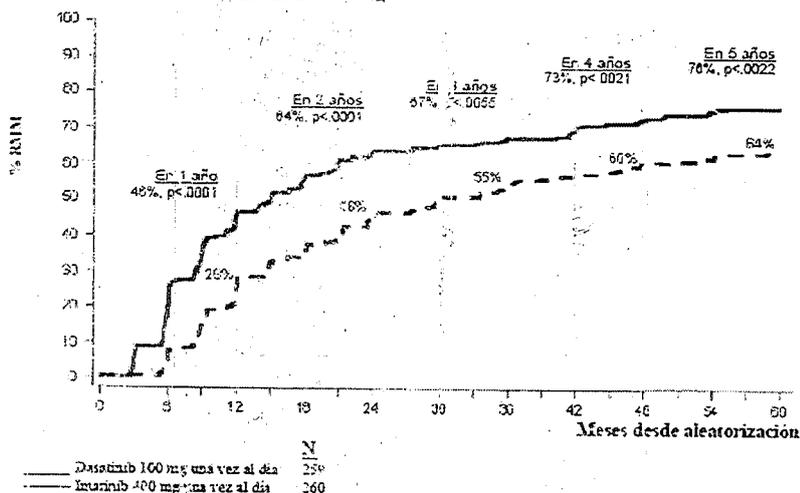
GRUPO	= RESPONDEDORES	= CENSURADOS	HAZARD RATIO (95% IC)
Dasatinib	198/259		
Imatinib	167/260		
Dasatinib sobre imatinib			1,54 (1,25 - 1,89)

Las tasas de RCyCc en los grupos de tratamiento con Dasatinib e imatinib, respectivamente, en 3 meses de tratamiento (54% y 30%), 6 meses (70% y 56%), 9 meses (75% y 63%) y 24 meses (80% y 70%).

(83% y 77%) y 48 meses (83% y 79%) fueron consistentes con el objetivo primario. Las tasas de RMM en los grupos de tratamiento con Dasatinib e imatinib, respectivamente en 3 meses de tratamiento (8% y 0,4%), 6 meses (27% y 8%), 9 meses (39% y 15%), 12 meses (46% y 28%), 24 meses (64% y 46%), 36 meses (67% y 55%), 48 meses (73% y 60%) y 60 meses (76% y 64%) también fueron consistentes con el objetivo primario.

Las tasas de RMM en punto específico de tiempo se representa gráficamente en la Figura 2. Las tasas de RMM fueron consistentemente más altas en los pacientes tratados con Dasatinib comparados con los pacientes tratados con imatinib.

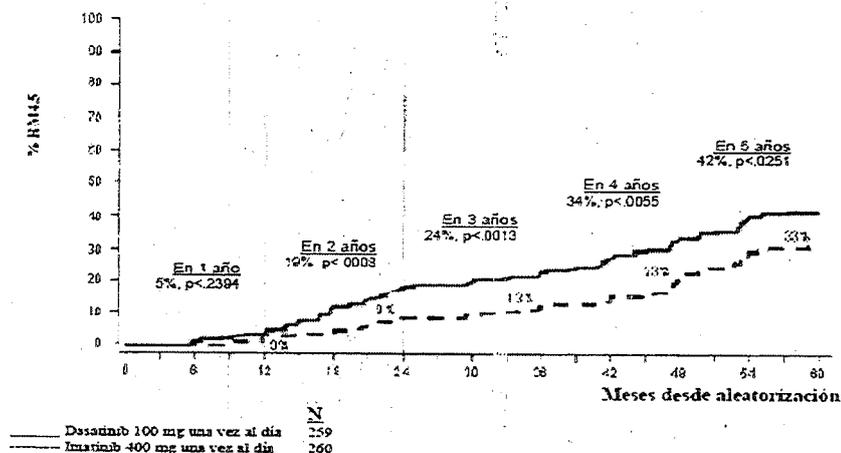
Figura 2: Tasas de RMM en el tiempo - todos los pacientes aleatorizados en un ensayo fase 3 con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico



La proporción de pacientes que alcanzaron BCR-ABL, tasa $\leq 0,01\%$ (reducción de log 4) en cualquier momento fue más alta en el grupo de Dasatinib, comparado con el grupo de imatinib (54,1% frente a 45%). La proporción de pacientes que alcanzaron BCR-ABL, tasa $\leq 0,0032\%$ (reducción de log 4,5) en cualquier momento fue más alta en el grupo de Dasatinib, comparado con el grupo de imatinib (44% frente a 34%).

Las tasas RM4,5 a lo largo del tiempo se representan gráficamente en la Figura 3. Las tasas RM 4,5 a lo largo del tiempo fueron consistentemente más altas en el grupo de pacientes tratados con Dasatinib comparadas con el grupo de pacientes tratados con imatinib.

Figura 3: Tasas RM4,5 a lo largo del tiempo - todos los pacientes aleatorizados en un ensayo fase 3 con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico



La tasa de RMM determinada por el índice de Hasford fue más alta en el grupo de Dasatinib en cualquier momento y en cada grupo de riesgo, comparado con el grupo de imatinib (riesgo bajo: 90% y 69%; riesgo intermedio: 71% y 65%; riesgo alto: 67% y 54%, respectivamente).

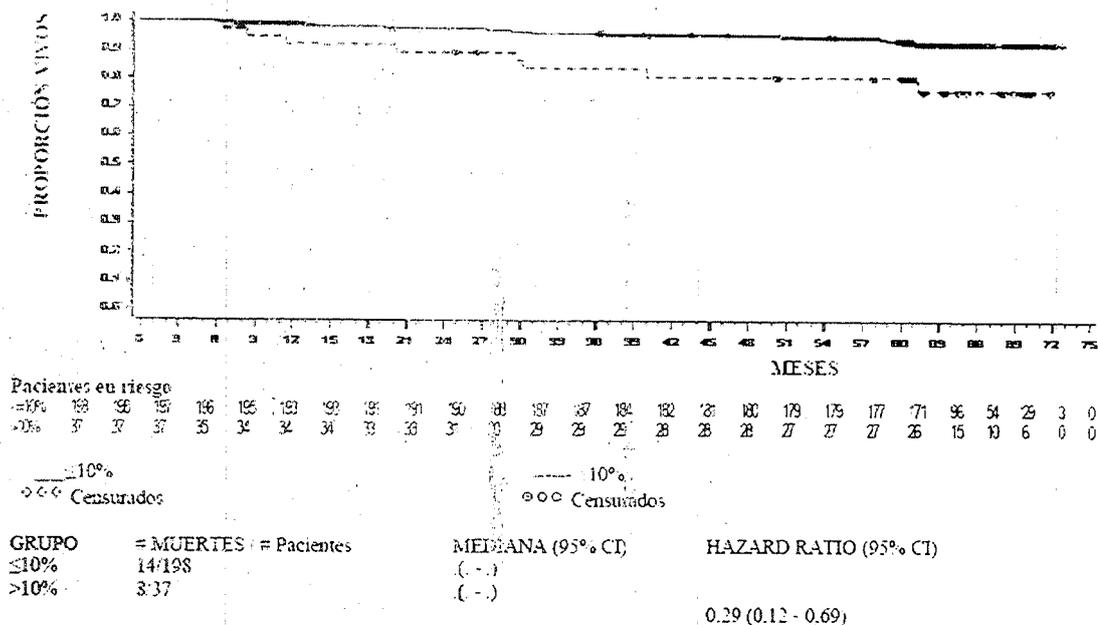
En un análisis adicional, más paciente tratados con Dasatinib (84%) alcanzaron respuesta molecular temprana (definida como nivel BCR-ABL \leq 10% a 3 meses) comparado con los pacientes tratados con imatinib (64%). Los pacientes que alcanzaron respuesta molecular temprana tuvieron un riesgo de transformación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

Tabla 2: Pacientes en el brazo de Dasatinib con BCR-ABL \leq 10% y $>$ 10% a 3 meses

Dasatinib N = 135	Pacientes con BCR-ABL \leq 10% a 3 meses	Pacientes con BCR-ABL $>$ 10% a 3 meses
Número de pacientes (%)	193 (84,3)	37 (15,7)
Transformación a 60 meses, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Tasa de SLP a 60 meses (95% CI)	91,9% (89,6; 94,2)	73,8% (52,0; 90,7)
Tasa de SG a 60 meses (95% CI)	93,8% (89,3; 96,4)	80,6% (63,5; 90,2)

La tasa de SG en momentos específicos se representa gráficamente en la Figura 4. La tasa de SG fue consistentemente más alta en los pacientes tratados con Dasatinib que alcanzaron un nivel de BCR-ABL \leq 10% a 3 meses que en aquellos que no la alcanzaron.

Figura 4: Curva de supervivencia global para dasatinib por nivel de BCR-ABL (\leq 10% o $>$ 10%) a 3 meses en un ensayo fase 3 en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico



La progresión se definió como un incremento de glóbulos blancos sanguíneos a pesar de un manejo terapéutico adecuado, pérdida de RHC, RCy parcial o RCyC, progresión a fase acelerada, fase blástica, o muerte. La tasa estimada de SLP a 60 meses fue del 88,9% (IC: 84% -92,4%) y para ambos grupos de tratamiento con Dasatinib e imatinib. A los 60 meses la transformación a la fase acelerada o blástica ocurrió en menos pacientes tratados con Dasatinib (N=8; 3%) comparados con los pacientes tratados con imatinib (n=15; 5,8%). Las tasas de supervivencia estimadas a 60 meses para los sujetos tratados con Dasatinib e imatinib fueron 90,9% (IC: 86,6% - 93,8%) y 89,6% (IC: 85,2% - 92,8%), respectivamente. No hubo diferencias en SG (HR 1,01; 95% IC: 0,58-1,73 p=0,9800) y SLP (HR 1,00; 95% IC:0,58-1,72, p=0,9998) entre Dasatinib e imatinib.

En los pacientes en los que se notificó progresión de la enfermedad o suspensión del tratamiento con Dasatinib o imatinib, se realizó secuenciación de BCR-ABL en las muestras sanguíneas de los pacientes donde éstas estaban disponibles. Se observaron tasas de mutación similares en ambos brazos de tratamiento. Las mutaciones detectadas en los pacientes tratados con Dasatinib fueron T315I, F317I/L y

IF-2017-21711529-APN-DERM#ANMAT

Fabrizio Ferrini

Directora Técnica

TU TEU S.A.C.I.F.A.

V299L. Una mutación de espectro diferente se detectó en el brazo de tratamiento con imatinib. Dasatinib no parece ser activo frente a la mutación T315I, en base a los datos *in vitro*.

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

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

Estudio 1.- En un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, no comparativo en pacientes que habían fallado a un tratamiento inicial con 400 o 600 mg de imatinib. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir tratamiento con Dasatinib (70 mg dos veces al día) o imatinib (400 mg dos veces al día).

Se permitieron cambios al grupo de tratamiento alternativo si los pacientes mostraban pruebas de progresión de la enfermedad o intolerancia que no pudiese controlarse mediante modificación de la dosis. La variable primaria fue RCyM a 12 semanas. Se dispone de resultados de 150 pacientes: 101 asignados aleatoriamente a tratamiento con Dasatinib y 49 a imatinib (todos resistentes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la randomización fue de 64 meses en el grupo de Dasatinib y 52 meses en el grupo de imatinib. Todos los pacientes habían sido pretratados con diversas líneas terapéuticas. El 93% de la población global de pacientes había alcanzado una respuesta hematológica completa (RHC) previa con imatinib. El 28% y el 28% de los pacientes aleatorizados a Dasatinib e imatinib, respectivamente, habían alcanzado una RCyM previa con imatinib.

La mediana de la duración del tratamiento fue de 23 meses para Dasatinib (con un 44% de los pacientes tratados durante >24 meses hasta la fecha) y 3 meses para imatinib (con 10% de pacientes tratados durante >24 meses hasta la fecha). El 83% de los pacientes del grupo de Dasatinib y el 82% de los pacientes del grupo de imatinib, alcanzaron una RHC antes de cambiar de grupo de tratamiento.

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

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

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

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

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

Estudio 2 - En un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib (por ej. pacientes que experimentaron una toxicidad significativa durante el tratamiento con imatinib que impedía la continuación del mismo).

Un total de 387 pacientes recibieron Dasatinib 70 mg dos veces al día (288 resistentes y 99 intolerantes).

La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 61 meses. La mayoría de los pacientes (53%) habían recibido tratamiento previo con imatinib durante más de 3 años. La mayoría de los pacientes resistentes (72%) habían recibido >600 mg de imatinib. Además del imatinib, el 35% de los pacientes habían recibido previamente quimioterapia citostática, 65% habían recibido tratamiento con interferón y 10% un trasplante de células madre. Un 38% de los pacientes tenían mutaciones basales

IP-2017-21711529-APN-DERM#ANMAT

conocidas relacionadas con la resistencia a imatinib. La mediana de duración del tratamiento con Dasatinib fue de 24 meses con un 51% de los pacientes tratados >24 meses hasta la fecha. En la **Tabla 3** se presentan los resultados de eficacia. RCyM se alcanzó en un 55% de los pacientes resistentes a imatinib y en un 82% de los pacientes intolerantes a imatinib. Con un mínimo de 24 meses de seguimiento, 21 de 240 pacientes que alcanzaron una RCyM tuvieron progresión y la mediana de duración de la RCyM no fue alcanzada.

Basado en los estimados de Kaplan-Meier, un 95% (IC del 95%: [92%-98%]) de los pacientes mantuvieron RCyM durante 1 año y el 88% (IC del 95%: [83%-93%]) mantuvieron RCyM durante 2 años. La proporción de pacientes que mantuvieron RCyC durante 1 año fue del 97% (IC del 95%: [94%-99%]) y durante 2 años fue del 90% (IC del 95%: [86%-95%]). El 42% de los pacientes resistentes a imatinib con RCyM no anterior a imatinib (n=188) alcanzó una RCyM con Dasatinib. Hubo 45 mutaciones BCR-ABL diferentes en un 38% de los pacientes incluidos en este ensayo. La respuesta hematológica completa o RCyM se alcanzó en pacientes que portan una gran variedad de mutaciones BCR-ABL asociadas con la resistencia a imatinib excepto T315I. Las tasas de RCyM a los dos años fueron similares a aquellos pacientes que tenían una mutación basal BCR-ABL, mutación P-loop, o que no tenían mutación (63%, 61% y 62% respectivamente). Entre los pacientes resistentes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 88% (IC del 95%: [84%-92%]) a 1 año y un 75% (IC del 95% [69%-81%]) a los 2 años. Entre los pacientes intolerantes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 98% (IC del 95% [95%-100%]) a 1 año y del 94% (IC del 95% [88%-99%]) a los 2 años.

La tasa de respuesta molecular mayor a 24 meses fue del 45% (35% para pacientes resistentes a imatinib y un 74% para pacientes intolerantes a imatinib).

LMC en Fase Acelerada

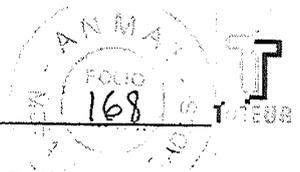
Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 174 pacientes recibieron Dasatinib 70 mg dos veces al día (161 resistentes y 13 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 82 meses. La mediana de duración del tratamiento con Dasatinib fue de 14 meses con un 31% de los pacientes tratados durante >24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 41 pacientes con una RCyC) fue del 46% a los 24 meses. En la **Tabla 3** se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Mieloide

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

LMC en Crisis Blástica Linfóide y LLA Ph+

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes con LMC en crisis blástica linfóide o LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib. Un total de 48 pacientes con LMC blástica linfóide recibieron Dasatinib 70 mg dos veces al día (42 resistentes y 6 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 28 meses. La mediana de duración del tratamiento con Dasatinib fue de 3 meses con un 2% de pacientes tratados durante >24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 22 pacientes tratados con una RCyC) fue del 50% a los 24 meses. Además, 46 pacientes con LLA Ph+ recibieron Dasatinib 70 mg dos veces al día (44 resistentes y 2 intolerantes a imatinib). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 18 meses. La mediana de la duración del tratamiento con Dasatinib fue de 3 meses con un 7% de los pacientes tratados >24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 25 pacientes tratados con una RCyC) fue del 52% a los 24 meses. En la **Tabla 3** se presentan los resultados de eficacia. Además se puede destacar 2017-2019 Respuestas Moleculares



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 linfóide y dentro de los 55 días en los pacientes con LLA Ph+).

Tabla 3: Eficacia de Dasatinib en ensayos clínicos Fase II de brazo único^a

	Crónica (n = 387)	Acelerada (n = 174)	Blástica mielóide (n = 109)	Blástica linfóide (n = 48)	Ph+ ALL (n = 46)
Tasa de respuesta hematológica^b (%)					
RHM _a (95% CI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
RHC (95% CI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Duración de MaHR (%) estimados Kaplan-Meier)					
1 año	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 años	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Respuesta citogenética^c (%)					
RCyM (IC 95%)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
RCyC (IC 95%)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Supervivencia (%) estimados Kaplan-Meier)					
Libre de Progresión					
1 año	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 años	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Global					
1 año	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 años	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

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

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

^b Criterios de respuesta hematológica (todas las respuestas confirmadas después de 4 semanas). Respuesta hematológica mayor (RHM_a)= respuesta hematológica completa (RHC) – no evidencia de leucemia (NEL).

RHC (LCM crónica: glóbulos blancos ≤ institucional LSN, plaquetas < 450.000/mm³, no hay blastos ni promielocitos en sangre periférica, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no implicación extramedularmente.

RHC (LCM/Ph- ALL avanzada): glóbulos blancos ≤ institucional LSN, ANC ≥ 1.000/mm³, plaquetas ≥ 100.000/mm³, ni blastos ni promielocitos en sangre periférica, blastos en médula ósea ≤ 5%, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no implicación extramedularmente.

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

^c Criterios de respuesta citogenética completa (0% Ph+ metafases) o parcial (< 0%-35%), RCyM (0%-35%) combinan ambas respuesta completa y parcial.

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

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

Ensayos clínicos Fase III en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada o crisis blástica mielóide y LLA Ph+ que fueron resistentes o intolerantes a imatinib

Dos ensayos abiertos, aleatorizados, se han llevado a cabo para evaluar la eficacia de Dasatinib administrado una vez al día comparado con Dasatinib administrado dos veces al día. Los resultados descritos abajo se basan en un mínimo de 2 años y 7 años de seguimiento después del comienzo del tratamiento con Dasatinib.

Estudio 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

IF-2017-21711529-APN-DERM#ANMAT

9
ALBERTO P. BARROS
APODERADO
Ej. Dra. Jordana Ferrini
Co-Directora Técnica
TUBER S.A.C.I.F.L.A.
pagina 9 de 29



incluyeron la duración de la RCyM, la SLP (supervivencia libre de progresión) y la supervivencia global. Un total de 670 pacientes, de los que 497 eran resistentes a imatinib, fueron aleatorizados a Dasatinib 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y 70 mg dos veces al día. La mediana de duración del tratamiento para todos los pacientes todavía en tratamiento con un mínimo de 5 años de seguimiento (N=205) fue de 59 meses (rango 28-66 meses). La mediana de la duración del tratamiento para todos los pacientes a 7 años de seguimiento fue de 29,8 meses (rango < 1-92,9 meses).

La eficacia fue evidente en todas las ramas del tratamiento con Dasatinib siendo la eficacia comparable (no inferior) con la toma una vez al día frente a la toma dos veces al día en términos de la variable principal de eficacia (diferencia en tasa de RCyM de 1,9%; IC 95% [-6,8%-10,6%]); sin embargo, la pauta posológica de 100 mg una vez al día demostró una mejora en la seguridad y tolerancia. Los resultados de eficacia se muestran en la Tablas 4 y 5. Los resultados de eficacia se muestran en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4: Eficacia de Dasatinib en el ensayo Fase III de optimización de dosis en LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib (resultados a 2 años)^a

Todos los pacientes	n=167
Pacientes resistentes a imatinib	n=124
Tasa de respuesta hematológica ^b (%) (95% CI)	
RHC	92% (86-95)
Respuesta citogenética ^c (%) (95% CI)	
RCyM	
Todos los pacientes	63% (56-71)
Pacientes resistentes a imatinib	59% (50-68)
RCyC	
Todos los pacientes	50% (42-58)
Pacientes resistentes a imatinib	44% (35-53)
Respuesta molecular mayor en pacientes que alcanzan RCyC ^d (%) (95% CI)	
Todos los pacientes	69% (58-79)
Pacientes resistentes a imatinib	72% (58-83)

- ^a Resultados notificados con la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez al día.
- ^b Criterios de respuesta hematológica (todas las respuestas confirmadas después de 4 semanas) Respuesta hematológica Completa RHC (LMC crónica): WBC \leq LSN institucional, plaquetas \geq 450.000/mm³, no blastos o promielocitos en sangre periférica, $<$ 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica \leq 20%, y no infiltración extramedular.
- ^c Criterios de Respuesta Citogenética: completa (0% Ph- metafases) o parcial (0%-35%), RCyM (0%-35%) que combina tanto respuesta completa como parcial.
- ^d Criterios de Respuesta Molecular Mayor: definida como BCR-ABL transcritos control \leq 0.1% por RQ-PCR en muestras de sangre periférica.

Tabla 5: Eficacia a largo plazo de Dasatinib en un ensayo Fase 3 de optimización de dosis: pacientes con LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib^a

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

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Faustina Ferrini
Directora Técnica
TUTEUR S.A. C.I.F.A.

IF-2017-21711529-APN-DERM#ANMAT

	Período mínimo de seguimiento			
	1 año	2 años	5 años	7 años
Respuesta Molecular Mayor				
Todos los pacientes	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Pacientes resistentes a Imatinib	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Pacientes intolerantes a Imatinib	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Supervivencia libre de progresión^b				
Todos los pacientes	90% (86. 95)	80% (73. 87)	51% (41. 60)	42% (33. 51)
Pacientes resistentes a Imatinib	88% (82. 94)	77% (68. 85)	49% (39. 59)	39% (29. 49)
Pacientes intolerantes a Imatinib	97% (92. 100)	87% (76. 99)	56% (37. 76)	51% (32. 67)
Supervivencia global				
Todos los pacientes	96% (93. 99)	91% (86. 96)	78% (72. 85)	65% (56. 72)
Pacientes resistentes a Imatinib	94% (90. 98)	89% (84. 95)	77% (69. 85)	63% (53. 71)
Pacientes intolerantes a Imatinib	100% (100. 100)	95% (88. 100)	82% (70. 94)	70% (52. 82)

a Resultados notificados con la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez al día.

b Progresión se definió como un incremento en el recuento de WBC, pérdida de CHR o MCyR, $\geq 30\%$ incremento en metafases Ph⁺, AP/ BP confirmada enfermedad o muerte. SI P se analizó en base al principio de intención de tratamiento y los pacientes fueron seguidos con respecto a eventos incluyendo tratamiento posterior.

Basados en los estimados de Kaplan-Meier, la proporción de pacientes tratados con Dasatinib 100 mg una vez al día que mantuvieron una RCyM durante 18 meses fue del 93% (IC del 95%: [88%-98%]).

La eficacia también se evaluó en pacientes que eran intolerantes a imatinib. En esta población de pacientes que recibieron 100 mg una vez al día, la RCyM se alcanzó en un 77%, y la RCyC en un 67%. Estudio 2.- En un ensayo en fases avanzadas de la LMC y LLA Ph⁺, la variable principal fue RHM. Un total de 611 se aleatorizaron a Dasatinib 140 mg/día o 70 mg dos veces al día. La mediana de duración del tratamiento fue aproximadamente de 6 meses (rango 0,03-31 meses).

La pauta posológica con "una vez al día" demostró una eficacia comparable (no inferioridad) a la obtenida con "dos veces al día" respecto a la variable principal (diferencia en RHM 0,8%; IC 95% [-7,1% - 8,7%]), sin embargo la pauta posológica de 140 mg una vez al día demostró una mejora en la seguridad y tolerancia. Las tasas de respuesta se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6 : Eficacia de Dasatinib en el ensayo Fase III de optimización de dosis: fase avanzada de LMC y Ph⁺ LLA (resultados a 2 años)^a

TUTEUR S.A. S.R.L.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A. S.R.L.A.

IF-2017-21711529-APN-DERM#ANMAT



	Acelerada (n= 158)	Crisis blástica mieloide (n= 75)	Crisis blástica linfoide (n= 33)	Ph-ALL (n= 40)
RHMa^b (95% CI)	66% (59-74)	28% (18-40)	42% (26-61)	38% (23-54)
RHC^b (95% CI)	47% (40-56)	17% (10-28)	21% (9-39)	33% (19-49)
NEL^b (95% CI)	19% (13-26)	11% (5-20)	21% (9-39)	5% (1-17)
RCyM^c (95% CI)	39% (31-47)	28% (18-40)	52% (34-69)	70% (54-83)
RCyC (95% CI)	32% (25-40)	17% (10-28)	39% (23-58)	50% (34-66)

^a Resultados notificados con la dosis inicial recomendada de 140 mg una vez al día

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

RHC: WBC \geq LSN institucional, ANC \geq 1 000/mm³, plaquetas \geq 100 000/mm³, sin blastos o promielocitos en sangre periférica, blastos de médula ósea \leq 5%, $<$ 5% mielocitos más metamelocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica \leq 20%, y no infiltración extramedular NEL. mismo criterio como para RHC pero ANC \geq 500/mm³, y $<$ 1 000/mm³ o plaquetas \geq 20.000/mm³ y \leq 100 000/mm³

^c RCyM combina ambas respuestas completa (0% Ph+ metafase) y parcial (\leq 0%-35%).

IC = intervalo de confianza, LSN = Límite superior del rango normal

En pacientes con fase acelerada de LMC los pacientes tratados con 140 mg una vez al día, la mediana de duración de la RHMa y la mediana supervivencia global no se alcanzaron y la mediana de SLP fue de 25 meses.

En pacientes con crisis blástica mieloide de LCM, tratados con la pauta posológica de 140 mg una vez al día, la mediana de la duración de RHMa fue de 8 meses. En pacientes con crisis blástica linfoide de LCM, tratados con la pauta posológica de 140 mg una vez al día, la mediana de la duración de RHMa fue de 5 meses; la mediana de la SLP fue de 5 meses y la mediana de la supervivencia global fue de 11 meses.

En pacientes con LLA Ph+, tratados con la pauta posológica de 140 mg una vez al día, la mediana de la duración de la RHMa fue de 5 meses; la mediana de la SLP fue de 4 meses y la mediana de la supervivencia global fue de 7 meses.

Farmacocinética

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

Absorción

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

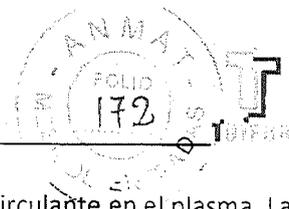
Los datos de sujetos sanos que recibieron una dosis única, de 100mg de Dasatinib 30 minutos después de una comida rica en grasas indicaron un aumento de 14% en el AUC medio de Dasatinib. Una dieta pobre en grasas 30 minutos antes de la administración de Dasatinib produjo un aumento del 21% en la media 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 es ampliamente metabolizado en los seres humanos por múltiples enzimas implicadas en la transformación de los metabolitos. En sujetos sanos que recibieron 100 mg de Dasatinib una vez al día



[¹⁴C], la fracción de Dasatinib inalterada representó el 29% de la radiactividad circulante en el plasma. La concentración plasmática y la actividad medida *in vitro* indican que es poco probable que los metabolitos de Dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacología observada del producto.

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

Eliminación

La eliminación se produce 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 AUC de Dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 47% y un 8% respectivamente en aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada comparados con aquellos que tienen una función hepática normal. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave, la media de la C_{max} y del AUC de Dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 43% y un 28% respectivamente, comparados con aquellos que tienen una función hepática normal (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **ADVERTENCIAS**). Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser realizado por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con leucemia.

Posología

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

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

Duración del tratamiento

En ensayos clínicos, el tratamiento con Dasatinib se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta intolerancia no manejable. No se ha investigado el efecto de la interrupción del tratamiento sobre el resultado de la enfermedad a largo plazo después de conseguirse una respuesta citogenética o molecular (incluyendo respuesta citogenética completa (RCvC), respuesta molecular mayor (RMM) y RM4.5).

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

Escalado de dosis

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

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

En los ensayos clínicos, la mielosupresión requirió una reducción de la dosis o la interrupción temporal o permanente del tratamiento en estudio. Se realizaron transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos en los



pacientes que lo requirieron. Se administraron factores de crecimiento hematopoyéticos en los pacientes con mielosupresión resistente. Las directrices para los ajustes de la dosis se resumen en la **Tabla 7**.

Tabla 7: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia

<p>LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día)</p>	<p>RAN < 0,5 x 10⁹/l y/o plaquetas < 50 x 10⁹/l</p>	<p>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 para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir dosis de modo adicional hasta 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir el tratamiento (para pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo incluyendo imatinib).</p>
<p>LMC en fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg, una vez al día)</p>	<p>RAN < 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

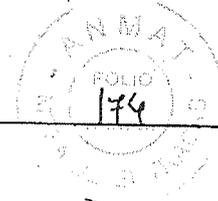
Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrollara una reacción adversa no hematológica, moderada, grado 2, con Dasatinib, se interrumpirá el tratamiento hasta que el acontecimiento se haya resuelto o hasta que haya retornado al nivel basal.

Continuar con la misma dosis si es la primera vez que ocurre y reducir la dosis si es un acontecimiento recurrente. Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica grave, grado 3 ó 4, con Dasatinib, el tratamiento debe interrumpirse hasta que el acontecimiento se haya resuelto. Posteriormente, si es conveniente, el tratamiento puede reanudarse a una dosis reducida, dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento. Para pacientes con LMC en fase crónica que hayan recibido 100 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 80 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional desde 80 mg una vez al día hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario. Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) que hayan recibido 140 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 100 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario.

Derrame pleural: Si se diagnóstica derrame pleural, interrumpir el tratamiento con Dasatinib hasta que el paciente sea asintomático o haya retornado a su estado basal. Si el episodio no mejora en aproximadamente una semana, considerar un tratamiento con diuréticos o corticosteroides o ambos al mismo tiempo (ver **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**). Una vez resuelto el primer episodio, considerar la reintroducción de Dasatinib al mismo nivel de dosis. Tras la resolución de un episodio posterior, reiniciar Dasatinib con un nivel de dosis reducido. Una vez resuelto un episodio grave (grado 3 ó 4), el tratamiento puede continuarse como proceda a un nivel de dosis reducido dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento.

TUTEUR S.A. S. 14
 IF-2017-21711529-APN-DERM#ANMAT
 TUTEUR S.A. S. 14



Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Forma de administración

DASTERIB® debe ser administrado por vía oral.

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

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

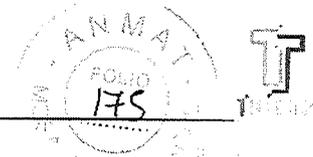
Interacciones clínicamente relevantes

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

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

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

IF-2017-21711529-APN-DERM#ANMAT
TUTEUR S.A. C.I.F.A.



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 **PRECAUCIONES - Interacción con otros medicamentos**).

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

Poblaciones especiales

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

Mielosupresión

El tratamiento con Dasatinib se asocia a anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce en forma más temprana y con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas 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 (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **REACCIONES ADVERSAS**).

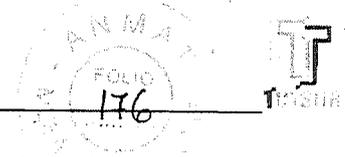
Sangrado

En pacientes con LMC en fase crónica (n=548), 5 pacientes (1%) que recibieron Dasatinib tuvieron hemorragia grado 3 ó 4. En ensayos clínicos en pacientes con LMC en fase avanzada que recibieron la dosis recomendada de Dasatinib (n=304) ocurrieron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SNC) en el 1% de los pacientes. Un caso fue mortal y se asoció según los Criterios de Toxicidad Común (CTC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 6% de los pacientes con LMC en fase avanzada y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con LMC en fase avanzada. La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con sangrados en estos pacientes fueron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4 (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *In vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con Dasatinib afecta de modo reversible a la activación de plaquetas.

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

Retención de líquido

Dasatinib se asocia con retención de líquido. En un ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, se notificó retención de líquidos grado 3 ó 4 en 13 pacientes (5%) en el grupo de tratamiento con Dasatinib y 2 pacientes (1%) en el grupo de tratamiento con imatinib tras un seguimiento mínimo de 60 meses (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En todos los pacientes tratado con Dasatinib con LMC en fase crónica se produjo retención de líquidos grave en 32 pacientes (6%) de los que recibieron Dasatinib a la dosis recomendada (n=548). En ensayos clínicos en pacientes con LMC en fase avanzada que



recibieron Dasatinib a la dosis recomendada (n= 304) se notificó retención de líquidos grado 3 ó 4 en el 8% de los pacientes, incluyendo derrame pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y el 1% de los pacientes respectivamente. En estos pacientes se notificó edema pulmonar grado 3 ó 4 e hipertensión pulmonar en el 1% de los pacientes.

Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de tórax. El derrame pleural grado 3 ó 4, puede requerir toracocentesis y oxigenoterapia. Las reacciones adversas con retención de líquido se trataron normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **REACCIONES ADVERSAS**). Pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad que los pacientes jóvenes de experimentar episodios de derrame pleural, disnea, tos, derrame pericárdico e insuficiencia cardíaca congestiva, y deben ser monitoreados cuidadosamente.

Hipertensión arterial pulmonar (HTPA)

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

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

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

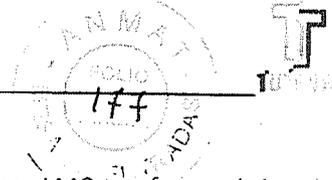
Prolongación de QT

Los datos *in vitro* sugieren que Dasatinib tiene capacidad de prolongar la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QT) (ver **PRECAUCIONES - Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**). En 258 pacientes tratados con Dasatinib y 258 pacientes tratados con imatinib tras un seguimiento mínimo de 60 meses, en el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, se notificó en 1 paciente (< 1%) en cada grupo una prolongación QT_c como una reacción adversa. La mediana de cambio en el QT_cF desde el nivel basal fue de 3,0 mseg en los pacientes tratados con Dasatinib comparados con los 8,2 mseg en los pacientes tratados con imatinib. Un paciente (<1%) en cada grupo experimentó un QT_cF > 500 mseg. En 865 pacientes con leucemia, tratados con Dasatinib en estudios clínicos Fase II, el cambio medio del intervalo QT_c respecto a los valores basales, aplicando el método de Fridericia (QT_cF) 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 con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, que recibieron Dasatinib en los ensayos clínicos, 15 (1%) pacientes presentaron prolongación QT_c como una reacción adversa. Veintiún de estos pacientes (1%) tuvieron un QT_cF > 500 mseg. Dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QT_c. 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.

IF-2017-21711529-APN-DERM#ANMAT

ALBERTO P. BARRIOS
APODERADO



Reacciones adversas cardíacas

Dasatinib fue estudiado en un ensayo aleatorizado de 519 pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, que incluía pacientes con enfermedad cardíaca previa. Se notificaron reacciones adversas cardíacas, tipo insuficiencia cardíaca congestiva / insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, arritmias, palpitaciones, prolongación del intervalo QT e infarto de miocardio mortal en pacientes que estaban tomando Dasatinib. Los acontecimientos adversos cardíacos fueron más frecuentes en pacientes con factores de riesgo o con historial de enfermedad cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo (por ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes) o con historial de enfermedad cardíaca (por ej. intervención coronaria percutánea previa, enfermedad arterial coronaria documentada) deben ser monitoreados cuidadosamente para los signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca como dolor torácico, dificultad para respirar y diaforesis.

Si aparecen estos signos o síntomas clínicos, se aconseja al médico interrumpir la administración de Dasatinib. Después de su resolución, debe realizarse una evaluación funcional antes de continuar el tratamiento. Dasatinib puede reintroducirse a la dosis original si los acontecimientos adversos fueron leves/moderados (\leq grado 2) y reintroducirse a una dosis reducida si los acontecimientos fueron graves (\geq grado 3) (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitoreados periódicamente.

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

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 tirosinquinasa 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 y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Dasatinib se deben someter a un estrecho monitoreo 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 (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Lactosa

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

PRECAUCIONES

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

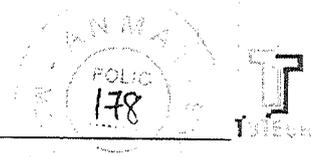
El perfil de seguridad preclínico de Dasatinib fue valorado en una batería de estudios *in vitro* e *in vivo* en ratones, ratas, monos y conejos.

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

ALBERTO P. LARROS
APODETADO

Farm. Inorgénica Ferrini
Factora Técnica
página 18 de 29



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 monitoreados a distancia, no hubo cambios en el intervalo QT ni en la forma de la onda del ECG.

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

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

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

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

Embarazo

En base a la experiencia en humanos, se sospecha que Dasatinib pueda causar malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural y efectos farmacológicos perjudiciales en el feto cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

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

Lactancia

La información sobre la excreción de Dasatinib en leche humana o animal es insuficiente/limitada. Los datos fisicoquímicos y los datos farmacodinámicos / toxicológicos disponibles sobre Dasatinib apuntan a su excreción en la leche materna y no puede excluirse el riesgo para el niño lactante. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Dasatinib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

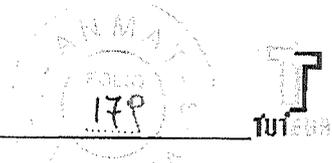
La influencia de Dasatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes deben ser informados de que pueden sufrir alguna reacción adversa como mareos o visión borrosa.

IF-2017-21711529-APN-DERM#ANMAT

Farm. Argent. Per. 19

TUTEUR S.A. C.I.F.A.
página 19 de 29

ALBERTO P. HERRERA
APROBADO



durante el tratamiento con Dasatinib. Por lo tanto, se les debe recomendar ~~que cuando~~ conduzcan un coche o manejen máquinas lo hagan con precaución.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib

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

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

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib

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

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

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

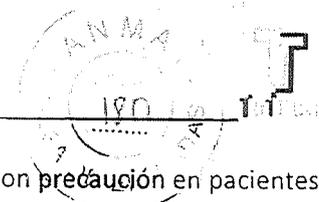
En un ensayo de dosis única en sujetos sanos, la administración de famotidina 10 horas antes de una dosis única de Dasatinib redujo la exposición a Dasatinib en un 61%. En un ensayo de 14 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de Dasatinib 22 horas después de una dosis de 40 mg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

Antiácidos

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

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por Dasatinib

El uso concomitante de Dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un ensayo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de Dasatinib aumentó el AUC y la C_{max} de la simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4 un 20% y 37% respectivamente. No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de Dasatinib. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (por ej., astemizol, terfenadina, ciprofloxacilo, pimozida, quinidina, meprobamato,



alcaloides ergóticos [ergotamina, dihidroergotamina]) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo Dasatinib (ver **ADVERTENCIAS**).

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los datos que se detallan a continuación corresponden a la exposición a Dasatinib en 2.712 pacientes en ensayos clínicos incluyendo 324 pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico y 2.388 pacientes con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib. La mediana de duración del tratamiento en 2.712 pacientes tratados con Dasatinib fue de 19,2 meses (rango 0- 93,2 meses).

En el ensayo Fase III en curso en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, con un mínimo de 5 años de seguimiento, la mediana de duración del tratamiento fue aproximadamente 60 meses para ambos, Dasatinib (rango de 0,03-72,7 meses) e imatinib (rango de 0,3-74,6 meses). La mediana de la duración del tratamiento en 1.618 pacientes con LMC en fase crónica fue de 29 meses (rango de 0-92,9 meses). En 1.094 pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+, la mediana de la duración del tratamiento para pacientes fue de 6,2 meses (rango de 0-9,32 meses).

De los 2.712 pacientes tratados, el 18% tenían ≥ 65 años, mientras que el 5% tenían ≥ 75 años.

La mayoría de los pacientes tratados con Dasatinib experimentaron reacciones adversas en algún momento. En la población total de 2.712 pacientes tratados con Dasatinib, 520 (19%) experimentaron reacciones adversas que condujeron a la suspensión del tratamiento. La mayoría de las reacciones fueron de grado leve a moderado.

En el ensayo Fase III, en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, el tratamiento se interrumpió por reacciones adversas en el 5% de los pacientes tratados con Dasatinib y en el 4% de los pacientes tratados con imatinib tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 60 meses de seguimiento, las tasas acumuladas de suspensión fueron del 14% y del 7% respectivamente. Entre los 1.618 pacientes tratados con Dasatinib con LMC en fase crónica, se notificaron reacciones adversas que condujeron a la suspensión del tratamiento en 329 (20,3%) pacientes y entre los 1.094 pacientes tratados con Dasatinib con fase avanzada de la enfermedad, se notificaron reacciones adversas que condujeron a la suspensión del tratamiento en 191(17,5%) pacientes.

La mayoría de los pacientes intolerantes a imatinib con LMC en fase crónica fueron capaces de tolerar el tratamiento con Dasatinib. En ensayos clínicos con 24 meses de seguimiento 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.

Basadas en un seguimiento mínimo de 12 meses, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con Dasatinib con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente fueron retención de líquido (incluyendo derrame pleural) (19%), diarrea (17%), cefalea (12%), erupción cutánea (11%), dolor musculoesquelético (11%), náuseas (8%), fatiga (8%), mialgia (6%), vómitos (5%) e inflamación muscular (4%). Tras un seguimiento mínimo de 60 meses, las tasas acumuladas de erupción cutánea (14%), dolor musculoesquelético (14%), cefalea (13%), fatiga (11%), náuseas (10%), mialgias (7%), vómitos (5%), e inflamación muscular o espasmos (5%) se incrementaron $\leq 3\%$. Las tasas acumuladas de retención de líquidos y diarreas fueron del 39% y del 22% respectivamente.

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

Neutropenia febril relacionada con el tratamiento se notificó en un 5% de los pacientes tratados con Dasatinib con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.

En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se recomendó que el tratamiento con imatinib fuese discontinuado al menos 7 días antes de empezar el tratamiento con Dasatinib.

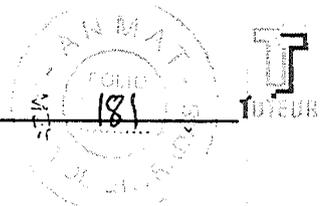


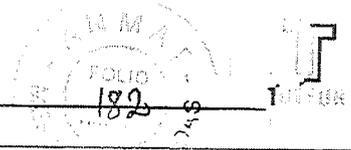
Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, excluyendo anomalías de laboratorio, se notificaron en pacientes tratados con Dasatinib, en ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización (Tabla 8). Estas reacciones se presentan clasificadas por órganos y frecuencias. Se definen las frecuencias como: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); *no conocida* (no puede estimarse de los datos poscomercialización disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 8: Resumen tabulado de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
<i>Muy frecuentes</i>	Infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no específica)
<i>Frecuentes</i>	Neumonía (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por herpesvirus, enterocolitis, sepsis. (incluyendo casos poco frecuentes con desenlace mortal)
<i>No conocida</i>	Reactivación del virus de la hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Muy frecuentes</i>	Mielosupresión (incluyendo anemia, neutropenia, trombocitopenia)
<i>Frecuentes</i>	Neutropenia febril
<i>Poco frecuentes</i>	Linfadenoptía, linfopenia
<i>Raras</i>	Aplasia pura de la serie roja
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Poco frecuentes</i>	Hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)
Trastornos endócrinos	
<i>Poco frecuentes</i>	Hipotiroidismo
<i>Raras</i>	Hipertiroidismo, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Frecuentes</i>	Alteraciones del apetito ^a , hiperuricemia
<i>Poco frecuentes</i>	Síndrome de lisis tumoral, deshidratación, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia
<i>Raras</i>	Diabetes mellitus
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes</i>	Depresión, insomnio
<i>Poco frecuentes</i>	Ansiedad, estado confusional, labilidad emocional, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes</i>	Dolor de cabeza
<i>Frecuentes</i>	Neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia
<i>Poco frecuentes</i>	Hemorragia del SNC ^{a, d} , síncope, temblores, amnesia, alteración del equilibrio
<i>Raras</i>	Accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, neuritis óptica, parálisis del nervio VII, demencia, ataxia
Trastornos oculares	
<i>Frecuentes</i>	Alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa y agudeza visual reducida), ojo seco
<i>Poco frecuentes</i>	Insuficiencia visual, conjuntivitis, fotofobia, incremento del lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Frecuentes</i>	Tinnitus
<i>Poco frecuentes</i>	Pérdida de audición, vértigo

IF-2017-21711529-APN-DERM#ANMAT



Trastornos cardíacos	
<i>Frecuentes</i>	Insuficiencia cardíaca congestiva / insuficiencia cardíaca* ^c , derrame pericárdico*, arritmias (incluyendo taquicardia), palpitaciones.
<i>Poco frecuentes</i>	Infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal)*, QT prolongado en electrocardiograma*, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina pectoris, cardiomegalia, electrocardiograma con onda t anormal, incremento de la troponina
<i>Raras</i>	Cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo, parada cardíaca electrocardiograma con prolongación del intervalo PR, enfermedad arterial coronaria, pleuropericarditis
<i>No conocida</i>	Fibrilación auricular/flutter auricular
Trastornos vasculares	
<i>Muy frecuentes</i>	Hemorragia* ^d
<i>Frecuentes</i>	Hipertensión, rubor
<i>Poco frecuentes</i>	Hipotensión, tromboflebitis
<i>Raras</i>	Embolismo, trombosis venosa profunda, livedo reticularis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Muy frecuentes</i>	Derrame pleural*, disnea
<i>Frecuentes</i>	Tos, edema pulmonar*, hipertensión pulmonar*, infiltración pulmonar, neumonitis
<i>Poco frecuentes</i>	Broncoespasmo, asma, hipertensión arterial pulmonar
<i>Raras</i>	Síndrome de distrés respiratorio agudo, embolismo pulmonar
<i>No conocida</i>	Enfermedad intersticial pulmonar,
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes</i>	Diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal
<i>Frecuentes</i>	Hemorragia gastrointestinal*, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, alteraciones de las mucosas orales
<i>Poco frecuentes</i>	Pancreatitis (incluyendo pancreatitis aguda), úlceras en el tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis*, fisura anal, disfagia, enfermedad por reflujo
<i>Raras</i>	Gastroenteropatía con pérdida de proteínas, íleo, fistula anal
<i>No conocida</i>	Hemorragia gastrointestinal mortal*
Trastornos hepato biliares	
<i>Poco frecuentes</i>	Hepatitis, colecistitis, colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Muy frecuentes</i>	Erupción cutánea ^e
<i>Frecuentes</i>	Alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de piel, urticaria, hiperhidrosis
<i>Poco frecuentes</i>	Dermatosis neutrofílica, 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, alteraciones del cabello
<i>Raras</i>	Vasculitis leucocitoclástica, fibrosis cutánea
<i>Frecuencia no conocida</i>	Síndrome de Stevens Johnson ^f
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Muy frecuentes</i>	Dolor músculoesquelético
<i>Frecuentes</i>	Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez músculoesquelética, espasmo muscular
<i>Poco frecuentes</i>	Inflamación muscular, rabdomiólisis, osteopenia, tendinitis, artritis

ALBERTO P. BARRIOS
APODEADO

ALBERTO P. BARRIOS
APODEADO
página 23 de 29

Trastornos renales y urinarios	
<i>Poco frecuentes</i>	Insuficiencia renal (incluyendo falla renal), aumento de la frecuencia urinaria, proteinuria
Embarazo, puerperio y alteraciones perinatales	
<i>Raras</i>	aborto
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Poco frecuentes</i>	Ginecomastia, alteraciones de la menstruación
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<i>Muy frecuentes</i>	Fatiga, edema facial ^a , pirexia, edema periférico
<i>Frecuentes</i>	Astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizado*, escalofríos
<i>Poco frecuentes</i>	Malestar, otros edemas superficiales
<i>Raras</i>	Alteración de la marcha
Exploraciones complementarias	
<i>Frecuentes</i>	Pérdida de peso, aumento de peso
<i>Poco frecuentes</i>	Incremento de la creatinofosfoquinasa en sangre, aumento de la gamma-glutamilo transferasa
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
<i>Frecuentes</i>	Contusión

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

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

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

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

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

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

^g Edema gestacional, edema localizado, edema periférico

^h Edema conjuntival, edema ocular, tumefacción ocular, edema palpebral, edema facial, edema labial, edema macular, edema bucal, edema orbital, edema periorbital, tumefacción facial.

ⁱ Sobrecarga líquida, retención de líquidos, edema gastrointestinal, edema generalizado, edema, edema debido a enfermedad cardíaca, derrame perinéfrico, edema posterior a un procedimiento, edema visceral.

^j Tumefacción genital, edema en el lugar de la incisión, edema genital, edema peneano, tumefacción peneana, edema escrotal, tumefacción cutánea, tumefacción testicular, tumefacción vulvovaginal.

^k Para detalles adicionales, ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

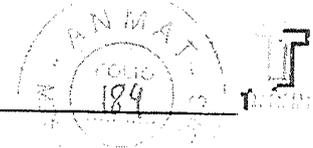
El tratamiento con Dasatinib se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Su incidencia es más temprana y se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica (ver **ADVERTENCIAS**).

Sangrado

ROTEUR S.A.S.
 ALBERTO P. FERRINI
 DIRECTOR TÉCNICO

Farm. Jorgelina Ferrini
 Directora Técnica

IF-2017-21710529-APN-DERM#ANMAT



Se han notificado hemorragias relacionadas con el tratamiento en pacientes que tomaban Dasatinib, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC grado 3 ó 4 (ver **ADVERTENCIAS**).

Retención de líquido

Reacciones adversas variadas como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como "retención de líquido". En un ensayo con pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico tras un seguimiento mínimo de 60 meses, la retención de líquidos relacionada con Dasatinib incluyó derrame pleural (28%), edema superficial (14%), hipertensión pulmonar (5%), edema generalizado (4%) y derrame pericárdico (4%). Fallo cardíaco congestivo/insuficiencia cardíaca y edema pulmonar se notificaron en <2% de pacientes.

La tasa acumulativa de derrame pleural relacionado con Dasatinib (todos los grados) a lo largo del tiempo fue del 10 % a 12 meses, 14% a 24 meses, 19% a 36 meses, 24% a 48 meses y 28% a 60 meses. Un total de 46 pacientes tratados con Dasatinib tuvieron derrame pleural recurrente. Diecisiete pacientes tuvieron 2 reacciones adversas separadas, 6 tuvieron 3 reacciones adversas, 18 tuvieron 4 a 8 reacciones adversas y 5 tuvieron > 8 episodios de derrame pleural. La mediana de tiempo del primer derrame pleural relacionado con Dasatinib, grado 1 o 2 fue de 114 semanas (rango: 4 a 299 semanas). Menos del 10% de los pacientes tuvieron derrame pleural grave (grado 3 ó 4) relacionado con Dasatinib. La mediana del tiempo hasta la primera incidencia de derrame pleural de grado ≥ 3 relacionado con Dasatinib fue de 117 semanas (rango: 114 a 274 semanas). La mediana de duración del derrame pleural relacionado con Dasatinib (todos los grados) fue de 283 días (40 semanas). Esta reacción fue generalmente reversible y se manejó interrumpiendo el tratamiento con Dasatinib y utilizando diuréticos u otras medidas de soporte. Entre los pacientes tratados con Dasatinib con derrame pleural relacionado con él (n=73), 45 (62%) tuvieron que interrumpir su dosis y 30 (41%) tuvieron reducciones de dosis. Adicionalmente, 34 (47%) recibieron diuréticos, 23 (32%) recibieron corticosteroides y 20 (27%) recibieron ambos corticosteroides y diurético. A nueve de los pacientes (12%) se les realizó una toracocentesis terapéutica. Seis por ciento de pacientes tratados con Dasatinib interrumpieron el tratamiento debido a derrame pleural relacionado. El derrame pleural no impidió a los pacientes obtener una respuesta. Entre los pacientes tratados con Dasatinib con derrame pleural, un 96% alcanzó una RCyC, un 82% alcanzó RMM y un 50% alcanzó una RM4,5 a pesar de las interrupciones y ajustes de dosis.

Ver **ADVERTENCIAS** para más información sobre pacientes con LMC en fase crónica y LMC en fase avanzada o CLLA Ph+.

Hipertensión Pulmonar Arterial (HTPA)

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

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

Prolongación QT

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, uno (< 1%) de los pacientes tratados con Dasatinib y uno (< 1%) de los pacientes tratados con imatinib tuvieron un QTcF > 500 msec tras un seguimiento mínimo de 12 meses (ver **ADVERTENCIAS**). No se notificó un QTcF > 500 msec en ningún paciente adicional tras un seguimiento mínimo de 60 meses.

En 5 estudios Fase II, en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se obtuvieron repetidamente ECGs en condiciones basales y a tiempos preespecificados durante el tratamiento de 865 pacientes que recibieron 70 mg de Dasatinib dos veces al día. Estos ECGs fueron valorados de forma centralizada. El intervalo QT se corrigió por la frecuencia cardíaca mediante el método Fridericia. Para todos los valores posadministración recogidos durante el día 8, el 29% de los medic



a los valores basales del intervalo QTcF estuvo entre 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg. De los 2.182 pacientes que recibieron Dasatinib en los ensayos clínicos, en 15 (1%) pacientes se notificó como reacción adversa la prolongación QTc informado como una reacción adversa. Veintiún pacientes (1%) presentaron un QTcF > 500 mseg (ver **ADVERTENCIAS**).

Reacciones adversas cardíacas

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

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal (ver **ADVERTENCIAS**).

En un ensayo Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib (mediana de la duración del tratamiento de 30 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 (ver **Anomalías en Pruebas de laboratorio**). La mediana de duración del tratamiento en el grupo de 100 mg una vez al día fue de 37 meses (rango: 1-91 meses). Las tasas acumuladas de reacciones adversas seleccionadas que se notificaron en el grupo de tratamiento con la pauta posológica de 100 mg una vez al día como dosis de inicio recomendada se muestra en la **Tabla 9**.

Tabla 9: Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico Fase 3 de optimización de dosis (LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib)^a

Reacción adversa (término preferido)	Mínimo 2 años de seguimiento		Mínimo 5 años de seguimiento		Mínimo 7 años de seguimiento	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
	Porcentaje (%) de pacientes					
Diarrea	27	2	28	2	28	2
Retención de líquidos	34	4	42	6	48	7
Edema superficial	18	0	21	0	22	0
Derrame pleural	18	2	24	4	28	5
Edema generalizado	3	0	4	0	4	0
Derrame pericárdico	2	1	2	1	3	1
Hipertensión pulmonar	0	0	0	0	2	1
Hemorragia	11	1	11	1	12	1
Sangrado gastrointestinal	2	1	2	1	2	1

^a Resultados notificados en el ensayo Fase 3 de optimización de dosis en la población (n=165) con la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez al día.

En un ensayo Fase III de optimización de dosis en pacientes con LMC en fases avanzadas y LLA Ph+, (mediana de la duración del tratamiento de 14 meses para LMC en fase acelerada, 3 meses para LMC en crisis mielóide blástica, 4 meses para LMC en crisis linfóide blástica y 3 meses para LLA Ph+). Las reacciones adversas seleccionadas que se notificaron con la dosis inicial recomendada de 140 mg una vez al día en **Tabla 10**. La pauta posológica de 140 mg una vez al día mostró un perfil de eficacia comparable a la pauta posológica de 70 mg dos veces al día pero un perfil de seguridad más favorable.

TUTEUR S.A.C. S.R.L.
ALBERTO B. BARRERA
LABORATORIO

IF-2017-21711529-APN-DERM#ANMAT
Eva María Ferrini
TUTEUR S.A.C. S.R.L.

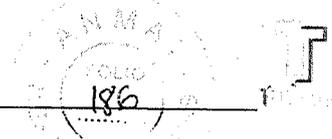


Tabla 10: Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico Fase III de optimización de dosis: fase avanzada de LMC y LLA Ph⁺^a

Reacción adversa	140 mg una vez al día n = 304	
	Todos los grados	Grado 3/4
	Porcentaje (%) de pacientes	
Diarrea	28	3
Retención de líquidos	33	7
Edema superficial	15	< 1
Derrame pleural	20	6
Edema generalizado	2	0
Insuficiencia cardíaca	1	0
congestiva		
insuficiencia cardíaca ^b		
Derrame pericárdico	2	1
Edema pulmonar	1	1
Hemorragia	23	8
Sangrado gastrointestinal	8	6

^a Resultados notificados del ensayo Fase 3 de optimización de dosis con la dosis inicial recomendada de 140 mg una vez al día en la población (n=304) al final de los 2 años de seguimiento del ensayo.

^b Incluye insuficiencia ventricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva, disfunción diastólica, descenso de la fracción de eyección y fracaso ventricular

Anomalías en Pruebas de laboratorio

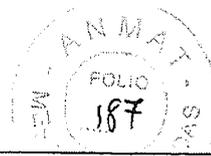
Hematología

En un ensayo Fase III en pacientes con LCM en fase crónica de diagnóstico reciente, se notificaron las siguientes anomalías en las pruebas de laboratorio grado 3 ó 4 tras un seguimiento mínimo de 12 meses en pacientes que estaban tomando Dasatinib: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%), y anemia (10%). Después de un mínimo de 60 meses de seguimiento, las tasas acumuladas de neutropenia, trombocitopenia y anemia fueron del 29%, 22% y 13%, respectivamente.

En pacientes tratados con Dasatinib con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente que experimentaron mielosupresión grado 3 ó 4, generalmente se produjo recuperación después de una breve interrupción de la dosis y/o reducción, y la interrupción permanente del tratamiento se produjo en el 1,6% de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa acumulada de interrupción permanente del tratamiento debido a mielosupresión grado 3 ó 4 fue de 2,3%.

En pacientes con LMC, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, las citopenias (trombocitopenia, neutropenia y anemia) fueron un hallazgo consistente. Sin embargo, su aparición fue claramente dependiente del estadio de la enfermedad. La frecuencia de anomalías hematológicas grados 3 y 4 se presentan en la **Tabla 11**.

Tabla 11: Alteraciones hematológicas de laboratorio grados 3 y 4 en ensayos clínicos según los criterios comunes de toxicidad (CTC) en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib^a



Parámetros hematológicos	Fase crónica (n= 165) ^b	Fase acelerada (n= 157) ^c	Crisis blástica mieloide (n= 74) ^c	Crisis blástica linfoide y Ph+ ALL (n= 168) ^c
	Porcentaje (%) de pacientes			
Neutropenia	36	58	77	76
Trombocitopenia	23	63	78	74
Anemia	13	47	74	44

^a Resultados del ensayo Fase 3 de optimización de dosis notificados al final de los 2 años de seguimiento del ensayo.
^b CA180-034 resultados del ensayo con la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez al día.
^c CA180-035 resultados del ensayo con la dosis inicial recomendada de 140 mg una vez al día.
 CTC grados: neutropenia (Grado 3 ≥ 0.5 - < 1.0 × 10⁹/l, Grado 4 < 0.5 × 10⁹/l) trombocitopenia (Grade 3 ≥ 25 - < 50 × 10⁹/l, Grade 4 < 25 × 10⁹/l); anemia (hemoglobina Grado 3 ≥ 65 - < 89 g/l, Grade 4 < 65 g/l).

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

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

Bioquímica

En un ensayo en LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, se notificó hipofosfatemia grado 3 ó 4 en un 4% de los pacientes tratados con Dasatinib, y una elevación de las transaminasas grado 3 ó 4, elevación de creatinina y de bilirrubina se notificaron en <1% de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa acumulada de hipofosfatemia grado 3 ó 4 fue del 7%, elevaciones de grado 3 ó 4 de creatinina y bilirrubina fue del 1% y elevaciones de las transaminasas grado 3 ó 4 permanecieron en el 1%. No hubo interrupción en el tratamiento con Dasatinib debido a estos parámetros bioquímicos de laboratorio.

2 años de seguimiento

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

Habitualmente se controlaron mediante reducción de la dosis o interrupción del tratamiento. En un ensayo Fase III de optimización de la dosis, estudio en fase crónica de LMC, elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 fueron notificadas en ≤1% de los pacientes con incidencia baja similar en los cuatro grupos tratados. En un ensayo Fase III de optimización de dosis en fase avanzada de LMC y LLA Ph+ elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 se notificaron en el 1% al 5% de los pacientes de los grupos tratados.

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

Otras poblaciones especiales

ALBERTO P. BARROS
 FARMACIA

IF-2017-2171-1529-APN-DERM#ANMAT
 Farmacia S.A.C.I.F.I.A.

Mientras el perfil de seguridad de Dasatinib en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años de edad y mayores tienen mayor probabilidad de experimentar las reacciones adversas comúnmente notificadas como fatiga, derrame pleural, disnea, tos, hemorragia en el tracto gastrointestinal inferior y alteraciones del apetito y mayor probabilidad de experimentar reacciones adversas menos frecuentes notificada como distensión abdominal, mareos, derrame pericárdico, fallo cardíaco congestivo y disminución de peso, por lo que deben monitorearse cuidadosamente. (ver **ADVERTENCIAS**).

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN

DASTERIB® se presenta en frascos conteniendo 30 y 60 comprimidos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Alejandra Vardaro.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469 esquina Uruguay 3698, Localidad Beccar, Partido de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

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

Dr. Angelina Ferrini
...
...
...
...

IF-2017-21711529-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-21711529-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 25 de Septiembre de 2017

Referencia: prospectos 7572-17-6 Certif 57.218

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

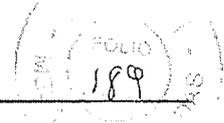
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION
ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.25 16:50:25 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.25 16:50:25 -03'00'



DASTERIB®
Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg
Comprimidos Recubiertos



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DASTERIB®
Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg
Comprimidos Recubiertos

Lea detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

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

1. ¿Qué es DASTERIB® y para qué se utiliza?

DASTERIB® contiene el principio activo Dasatinib. Este medicamento se utiliza para tratar adultos con *Leucemia Mielóide Crónica (LMC)*. La leucemia es un tipo de cáncer que afecta los glóbulos blancos. Estos glóbulos blancos habitualmente ayudan al organismo a luchar contra las infecciones. En pacientes con LMC, un tipo de glóbulos blancos denominados granulocitos comienzan a multiplicarse en forma descontrolada. **DASTERIB®** inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

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

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

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar DASTERIB®?

No tome **DASTERIB®** si:

- Es alérgico a Dasatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. (ver información adicional de **DASTERIB** en ítem 7).

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

Advertencias y precauciones

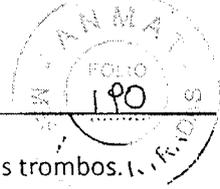
Consulte a su médico antes de empezar a tomar **DASTERIB®**.

FORM. JET-100-FRIG-01
Ta Técnica
S.A. CALIFIA

IF-2017-21711875-APN-DERM#ANMAT



DASTERIB®
Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg
Comprimidos Recubiertos



- Si está tomando medicamentos para hacer la sangre más fluida o prevenir los trombos.
- Si tiene o ha tenido algún problema de hígado o corazón.
- Si empieza a tener dificultades para respirar, dolor en el pecho o tos mientras toma **DASTERIB®**: esto puede ser un signo de retención de líquido en los pulmones o en el pecho (que puede ser más frecuente en pacientes con 65 años o más) o debido a cambios en los vasos sanguíneos que suministran sangre a los pulmones.
- Si alguna vez ha tenido o tiene en este momento una infección por el virus de la hepatitis B. Esto se debe a que **DASTERIB®** 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.

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

Niños y adolescentes

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

Toma de **DASTERIB®** con otros medicamentos:

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

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

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

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

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 **DASTERIB®**. Consulte con su médico si toma medicamentos tales como ranitidina, cimetidina, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lanzoprazol o similares.

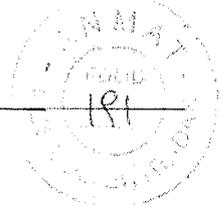
informe a su médico si está tomando medicamentos para hacer la sangre más fluida o prevenir trombos.

TUTOCOR S.A.
ARCS

Carolina Ferrini
Directora Técnica
IF-2017-21711875-APN-DERM#ANMAT



DASTERIB®
Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg
- Comprimidos Recubiertos



Toma de DASTERIB® con alimentos y bebidas

DASTERIB® no se debe tomar con pomelo o jugo de pomelo.

Embarazo y lactancia

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

Si está en período de lactancia, informe a su médico. Debe interrumpir la lactancia mientras esté tomando **DASTERIB®**.

Conducción y uso de máquinas

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

DASTERIB® contiene lactosa

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

3. ¿Cómo tomar DASTERIB®?

DASTERIB® sólo se lo recetará un médico con experiencia en el tratamiento de la leucemia. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. **DASTERIB®** se receta para adultos.

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

Tome los comprimidos a la misma hora cada día.

Dependiendo de cómo responda al tratamiento, su médico podrá recetarle una dosis mayor o menor, o incluso interrumpir brevemente el tratamiento. Para tomar dosis mayores o menores usted puede necesitar tomar combinaciones de comprimidos de distintas concentraciones.

Cómo tomar DASTERIB®

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

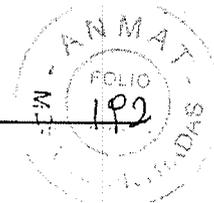
Instrucciones especiales de manipulación de DASTERIB®

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

IF-2017-21711875-APN-DERM#ANMAT

ALBERTO P. G. FERRER
SE. JUBILADO

PERSONA TÉCNICA
A.C.I.F.I.A.



Durante cuánto tiempo tomar *DASTERIB*®

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

Si toma más *DASTERIB*® del que debe

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

Si olvidó tomar *DASTERIB*®

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

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

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de *DASTERIB*®?

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

Los siguientes pueden ser signos de efectos adversos graves:

- Si tiene dolor en el pecho, dificultad para respirar, tos y desmayos.
- Si tienen una hemorragia inesperada o formación de moretones sin golpearse.
- Si observa sangre en el vómito, heces o en orina o tiene heces negras.
- Si desarrolla síntomas de infección, como fiebre, escarofrios intensos.
- Si tiene fiebre, dolor en la boca o en la garganta, escozor o descamación de la piel y/o de las mucosas

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

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

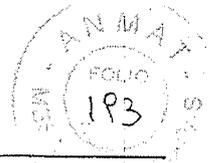
- *Infecciones* (causadas por bacterias, virus y hongos).
- *Corazón y pulmones*: Dificultad para respirar.
- *Problemas digestivos*: Diarrea, sensación de malestar (náuseas, vómitos).
- *Piel, cabello, ojos, generales*: Erupción cutánea, fiebre, hinchazón en la cara, en las manos y en los pies, dolor de cabeza, cansancio o debilidad, hemorragias.
- *Dolor*: Dolor muscular, dolor abdominal.
- *Análisis de laboratorio*: Recuento bajo de plaquetas, recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia), anemia, líquido alrededor de los pulmones.

FUTUR S.A. C.I.F.L.A.

ALBERTO F. BARRIOS
APROBADO

IF-2017-21711875-APN-DERM#ANMAT

FOLIO 192
ANMAT
FUTUR S.A. C.I.F.L.A.



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

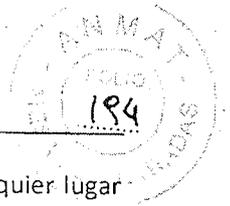
- *Infecciones:* Neumonía, infección viral por herpes, infección de las vías respiratorias superiores, infección grave de la sangre o tejidos (incluso casos poco frecuentes con desenlace mortal).
- *Corazón y pulmones:* Palpitaciones, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos del ritmo cardíaco, presión sanguínea elevada, presión sanguínea elevada en las arterias que van a los pulmones, tos, músculo cardíaco débil.
- *Problemas digestivos:* Alteraciones del apetito, alteraciones del gusto, distensión o hinchazón abdominal, inflamación del colon, estreñimiento, reflujo esofágico, ulceración bucal, pérdida de peso, aumento de peso, gastritis.
- *Piel, cabello, ojos, generales:* Hormigueo en la piel, picazón, sequedad de piel, acné, inflamación de la piel, zumbido persistente en los oídos, pérdida del cabello, sudoración excesiva, trastornos visuales (incluyendo visión borrosa y visión distorsionada), sequedad ocular, hematomas, depresión, insomnio, sofocos, mareos, contusiones (moretones), anorexia, somnolencia, edema generalizado.
- *Dolor:* Dolor en las articulaciones, debilidad muscular, dolor torácico, dolor en los pies y las manos, escalofríos, rigidez de los músculos y las articulaciones, espasmo muscular.
- *Análisis de laboratorio:* Líquido alrededor del corazón, líquido en los pulmones, arritmias del corazón, neutropenia febril, deficiencia en todas las células sanguíneas, hemorragia gástrica, niveles elevados de ácido úrico en la sangre.

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

- *Corazón y pulmones:* Ataque al corazón (incluyendo desenlace mortal), inflamación de la membrana que rodea al corazón (bolsa fibrosa), ritmo cardíaco irregular, dolor en el pecho debido a la pérdida de aporte sanguíneo al corazón (angina), tensión arterial baja, estrechamiento de las vías respiratorias que podría causar dificultades respiratorias, asma, presión sanguínea elevada en las arterias (vasos sanguíneos) que van a los pulmones.
- *Problemas digestivos:* Inflamación del páncreas, úlcera péptica, inflamación del tubo digestivo, hinchazón del abdomen, desgarro en la piel del canal anal, dificultad al tragar, inflamación de la vesícula biliar, bloqueo de los conductos biliares, reflujo gastro – esofágico (el ácido y otros contenidos del estómago vuelven a la garganta).
- *Piel, pelo, ojos, general:* Reacciones alérgicas incluyendo sensibilidad, bultos rojos en la piel (eritema nodoso), ansiedad, confusión, altibajos emocionales, impulso sexual bajo, desmayos, temblor, inflamación del ojo que puede causar enrojecimiento o dolor, enfermedad de la piel caracterizada por sensibilidad, enrojecimiento, manchas bien definidas con la aparición repentina de fiebre y recuento de glóbulos blancos elevado (dermatosis neutrofílica), pérdida de audición, sensibilidad a la luz, alteración visual, aumento de desgarros oculares, alteraciones en la coloración de la piel, inflamación del tejido graso bajo la piel, úlcera de la piel, ampollas en la piel, alteraciones en las uñas, alteraciones en el cabello, alteraciones en las manos y los pies, fallo renal, frecuencia urinaria, aumento del tamaño de las mamas en los hombres, menstruación irregular, debilidad general y malestar, función tiroidea baja, pérdida de equilibrio mientras se camina, osteonecrosis (enfe medad donde se reduce el aporte sanguíneo a los



DASTERIB®
Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg
Comprimidos Recubiertos



huesos, puede causar pérdida y muerte ósea), artritis, hinchazón de la piel en cualquier lugar del cuerpo:

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

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

- *Corazón y pulmones:* Dilatación del ventrículo derecho del corazón, inflamación del músculo cardíaco, conjunto de síntomas producidos por el bloqueo del aporte sanguíneo al músculo cardíaco (síndrome coronario agudo), ataque al corazón (interrupción del aporte de sangre al corazón), enfermedad arterial coronaria (del corazón), inflamación del tejido que cubre el corazón y los pulmones, coágulos de sangre en los pulmones.
- *Problemas digestivos:* Pérdida de nutrientes vitales como proteínas de su aparato digestivo, obstrucción intestinal, fístula anal (apertura anormal del ano a la piel que rodea el ano), insuficiencia de la función renal, diabetes.
- *Piel, pelo, ojos, genitales:* Convulsión, inflamación del nervio óptico que puede causar una pérdida de visión completa o parcial, manchas azuladas a violáceas en la piel, función tiroidea anormalmente elevada, inflamación de la glándula tiroidea, ataxia (asociada a la pérdida de coordinación muscular), dificultad al caminar, aborto espontáneo, inflamación de la piel de los vasos sanguíneos, fibrosis cutánea.
- *Cerebro:* Derrame cerebral, episodio temporal de insuficiencia neurológica causada por la pérdida de flujo sanguíneo, parálisis del nervio facial, demencia.

Otros efectos adversos observados con una frecuencia no conocida incluyen:

- Inflamación de los pulmones.
- Sangrado en el estómago o en el intestino que puede causar la muerte.
- Recurrencia (reactivación) de la infección por el virus de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado (una infección del hígado).
- Reacción con fiebre, ampollas en la piel, y ulceración de las mucosas.

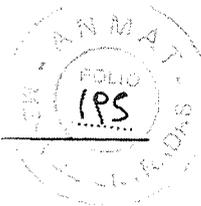
Su médico examinará si tiene algunos de estos efectos durante su tratamiento.

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

IF-2017-21711875-APN-DERM#ANMAT



DASTERIB®
 Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg
 Comprimidos Recubiertos



5. Sobredosificación de DASTERIB®

Considerando que Dasatinib se asocia con mielosupresión grado 3 ó 4, los pacientes que hayan tomado una dosis mayor de la recomendada deben ser monitoreados cuidadosamente por la aparición de mielosupresión y ser tratados con la terapia de soporte adecuada.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-2247/6666
- Hospital Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Hospital Juan A. Fernandez: Tel.: (011) 4808.2555 / 4801-7767

6. Conservación de DASTERIB®

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25°C.

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

7. Información adicional de DASTERIB®

- **Composición de DASTERIB®**
 - El principio activo es Dasatinib.
 - Los demás componentes son: Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Crospovidona, Opadry II blanco, Lactosa monohidrato, Manitol.
- **Presentación de DASTERIB®**

DASTERIB®, comprimidos recubiertos se presenta en frascos conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
 o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234*

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

IF-2017-21711875-APN-DERM#ANMAT

Jina Ferrini



DASTERIB®
Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg
Comprimidos Recubiertos



Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

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

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469 esquina Uruguay 3698, Localidad Béccar, Partido de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

[Firma]
Alejandra Vardaro
Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2017-21711875-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-21711875-APN-DERM#ANMA

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 25 de Septiembre de 2017

Referencia: inf paciente 7572-17-6 Certif 57.218

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=MINISTERIO DE MODERNIZACION
cu=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.25 16:51:47 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.25 16:51:47 -03'00'