



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

"2012- Año de homenaje al Doctor D. MAQUET BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 5632

BUENOS AIRES, 25 SEP 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016074-11-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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



"2012- Año de homenaje al Doctor D MAMEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

**DISPOSICIÓN N° 5 6 3 2**

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

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

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

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

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

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



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

"2012- Año de homenaje al Doctor D. MANUEL BELGRANO"

**DISPOSICIÓN N° 5632**

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ULTRACELL y nombre/s genérico/s DASATINIB, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por LAFEDAR S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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



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

"2012- Año de homenaje al Doctor D. MAUREL BELGRANO"

**DISPOSICIÓN N° 5632**

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

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento



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

"2012- Año de homenaje al Doctor D MAMEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 5 6 3 2

de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido,  
archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-016074-11-0

DISPOSICIÓN N°: 5 6 3 2

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



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

"2012 - Año de homenaje al Doctor D. MANUEL BELGRANO"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **5 6 3 2**

Nombre comercial: ULTRACELL

Nombre/s genérico/s: DASATINIB

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.: LAPRIDA Nº 43,  
AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ULTRACELL 50.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: DASATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA O MIELOBLASTICA O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO INCLUIDO IMATINIB. TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL



"2012- Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

5632

TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO (LLAPH+) CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 50 mg DE DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 67.5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 67.5 mg, OPADRY BLANCO 7 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 8 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA Y DEL CALOR. ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ULTRACELL 70.

S

Handwritten signature and mark



"2012- Año de homenaje al Doctor D. MAUREL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.:7.

5632

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: DASATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA O MIELOBLASTICA O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO INCLUIDO IMATINIB. TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO (LLAPH+) CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 70 mg DE DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 70 mg.

S, Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.4 mg,  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 8.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 94.5 mg,  
LACTOSA MONOHIDRATO 94.5 mg, OPADRY BLANCO 8.4 mg,  
CROSCARAMELOSA SODICA 11.2 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses





"2012- Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

5632

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA Y DEL CALOR. ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ULTRACELL 100.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: DASATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA O MIELOBLASTICA O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO INCLUIDO IMATINIB. TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA RHILADELFIA POSITIVO (LLAPH+) CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 100 mg DE DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 12 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 135 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 135 mg, OPADRY BLANCO 12 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 16 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

5,  
R



"2012- Año de homenaje al Doctor D MAMEL BELGRANO"

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

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA Y DEL CALOR. ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **5 6 3 2**

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



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

"2012- Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

5 6 3 2  
Munoz

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



5632

**9 Proyecto de Rótulo**

**ULTRACELL 50  
DASATINIB 50 mg  
Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Contenido 30 comprimidos

**Fórmula**

Cada comprimido contiene

Dasatinib	50,00 mg
Celulosa Microcristalina	67,50 mg
Lactosa Monohidratada	67,50 mg
Hidroxipropilcelulosa	6,00 mg
Crocarmelosa sódica	8,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Opadry Blanco	7,00 mg

**Conservación:** Mantener a una temperatura entre 15°C y 30°C, Proteger de la luz directa y del calor

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Elaborado por LABORATORIOS LAFEDAR S.A

Director Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein

Nota: el mismo texto se utilizará para la presentación de 60 comprimidos

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

**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



5632

9 Proyecto de Rótulo

**ULTRACELL 70**  
**DASATINIB 70 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Contenido 30 comprimidos

Fórmula

Dasatinib	70,00 mg
Celulosa Microcristalina	94,50 mg
Lactosa Monohidratada	94,50 mg
Hidroxipropilcelulosa	8,40 mg
Crocarmelosa sódica	11,20 mg
Estearato de magnesio	1,40 mg
Opadry Blanco	8,40 mg

**Conservación:** Mantener a una temperatura entre 15°C y 30°C, Proteger de la luz directa y del calor

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

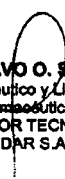
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

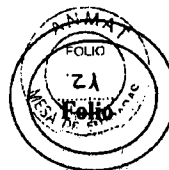
Elaborado por LABORATORIOS LAFEDAR S.A

Director Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein

Nota: el mismo texto se utilizará para la presentación de 60 comprimidos

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

  
LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



## 8 Proyecto de Prospecto

**ULTRACELL  
DASATINIB  
Comprimidos recubiertos  
50mg/70mg/100mg**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada comprimido recubierto contiene	50,0 mg	70,0 mg	100,0 mg
Dasatinib (como monohidrato)	50,0 mg	70,0 mg	100,0 mg
Lactosa monohidrato	67,5 mg	94,5 mg	135,0 mg
Celulosa microcristalina	67,5 mg	94,5 mg	135,0 mg
Croscaramelosa sódica	8,0 mg	11,2 mg	16,0 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	6,0 mg	8,4 mg	12,0 mg
Estearato de Magnesio	1,0 mg	1,4 mg	2,0 mg
Opadry blanco	7,0 mg	8,4 mg	12,0 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inhibidor de múltiples tirosina quinasas

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

**Mecanismo de acción**

Dasatinib a concentraciones nanomolares, inhibe las siguientes quinasas BCR-ABL, familia SRC (SRC, LCK, YES, FYN); c-KIT, EPHA2 y PDGFR β. Basado en estudios modelo se predice que Dasatinib se une a múltiples conformaciones de la quinasa. ABL.

In Vitro Dasatinib resultó activo en las líneas de células leucémicas lo que representa variantes e la enfermedad sensible y resistente al mesilato de Imatinib. Dasatinib inhibió el crecimiento de líneas de células de leucemia mieloide crónica, LMC, y leucemia linfoblástica aguda, LLA, con sobreexpresión de BCR-ABL. Bajo estas condiciones de los ensayos, Dasatinib pudo superar la resistencia a Imatinib originada a partir de las mutaciones de los dominios BCR-ABL quinasa, activación de vías alternativas de señalización con participación de las quinasas de la familia SRC (LYN, HCK) y sobreexposición de genes de resistencia a fármacos múltiples.


**Farmacocinética**

**Absorción**

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

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

Los datos de un estudio de 54 sujetos sanos que recibieron una dosis de 100 mg de Dasatinib 30 minutos después del consumo de un alimento con alto contenido de grasa

  
Gustavo O. Sein  
Director Técnico  
LAFEDAR S.A.

  
Ricardo C. Guimarey  
Representante Legal  
LAFEDAR S.A.

mostraron un aumento del 14 % en la AUC promedio de Dasatinib. Los efectos alimentarios observados no fueron clínicamente relevantes.

#### **Distribución**

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

#### **Metabolismo**

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

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

Dasatinib es un inhibidor débil dependiente del tiempo de CYP3A4. A concentraciones clínicas relevantes Dasatinib no inhibe CYP1A2, 2<sup>6</sup>, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2Ea. Dasatinib no es un inductor de enzimas CYP humanas.

#### **Eliminación**

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

#### **Efectos de la edad y el sexo**

Los análisis farmacocinéticos de los datos demográficos indican que no hay efectos clínicamente relevantes de edad y sexo en la farmacocinética de Dasatinib. No se ha evaluado la farmacocinética de Dasatinib en pacientes pediátricos.

#### **Disfunción hepática**


Actualmente no hay estudios clínicos realizados con Dasatinib en pacientes con disfunción hepática (los estudios clínicos han excluido a los pacientes con ALT o AST > 2,5 veces el límite superior del rango normal o bilirrubina total > 2 veces el límite superior del rango normal) La metabolización del Dasatinib es principalmente hepática. Se recomienda tener precaución en pacientes con disfunción hepática.


#### **Deterioro de la función renal**

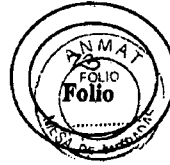
No se realizaron estudios clínicos con Dasatinib en pacientes con función renal disminuida. Menos del 4% de Dasatinib y sus metabolitos se elimina por vía renal.

#### **INDICACIONES USO**

Dasatinib esta indicado para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC)

  
Gustavo D. Sein  
Director Técnico  
LAFEDAR S.A.

  
Ricardo C. Guilmaray  
Representante Legal  
LAFEDAR S.A.



5632

en fase crónica, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o sin tolerancia a tratamiento previo, incluido Imatinib.

También esta indicado en el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda de cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) con resistencia o falta de tolerancia a tratamiento previo.

#### CONTRAINDICACIONES

Dasatinib esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Dasatinib o a cualquier otro componente de la fórmula.

#### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

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

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


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

#### Modificación de la dosis

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

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

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

  
Gustavo O. Saín  
Director Técnico  
LAFEDAR S.A.

  
Ricardo C. Guimarey  
Representante Legal  
LAFEDAR S.A.





potentes debe permitirse un período de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis.


#### **Incremento gradual de la Dosis**

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

#### **Ajuste de la dosis por reacciones adversas**

##### **Mielosupresión**

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

  
Gustavo D. Sein  
Director Técnico  
LAFEDAR S.A.

  
Ricardo C. Guimarey  
Representante Legal  
LAFEDAR S.A.



**Tabla 1 Ajuste de la dosis para Neutropenia y Trombocitopenia**

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

\*Recuento absoluto de neutrófilos, (absolute neutrophil count , ANC)

**Reacciones adversas no-hemorrágicas**

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

Gustavo O. Sein  
Director Técnico  
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey  
Representante Legal  
LAFEDAR S.A.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Mielosupresión

El tratamiento con Dasatinib está asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia grave (NCI CTC grado 3 o 4). Su frecuencia es mayor en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en la LMC en fase crónica. Los recuentos completos de sangre deben realizarse semanalmente durante los primeros dos meses y mensualmente de allí en adelante, o según este clínicamente indicado. La mielosupresión generalmente fue reversible y habitualmente manejada suspendiendo el Dasatinib temporalmente o reduciendo la dosis (ver Dosificación y Administración y Reacciones Adversas) En un estudio de optimización de la dosis en pacientes con LMC (Leucemia Mieloide Crónica) en fase crónica se informó mielosupresión de Grado 3 o 4 con menos frecuencia en pacientes tratados con 100mg una vez por día que en pacientes tratados con otros regímenes de dosis.

### Eventos relacionados con sangrado

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


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

### Retención de líquido

Dasatinib se asocia con la retención de líquido. En todos los estudios clínicos, se informó retención de líquido que fue grave en el 10% de los pacientes, que incluye el derrame pleural y pericárdico informado en el 7% y 1% de los pacientes, respectivamente. Se informaron casos de ascitis grave y edema generalizado en <1 de los pacientes. Se informó edema pulmonar grave en el 1% de los pacientes. Los pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de derrame pleural como disnea o tos seca deben ser evaluados mediante radiografías de tórax. El derrame pleural grave puede requerir torocentesis : terapia de oxígeno. Los eventos de retención de líquido generalmente se manejan mediante medidas de sostén que incluyen diuréticos o esquemas cortos de esteroides. En los estudios de optimización de la dosis, se informaron eventos de retención de líquido con menos frecuencia en el régimen de dosis de una vez por día que con los otros regímenes de dosis.

### Prolongación del QT

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

  
Gustavo C. Sein  
Director Técnico  
LAFEDAR S.A.

  
Ricardo C. Gulmarey  
Representante Legal  
LAFEDAR S.A.



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

#### Uso en el embarazo

##### Embarazo (Categoría D)

Dasatinib puede ocasionar daño al feto al ser administrado a una mujer embarazada. En estudios no clínicos, a concentraciones plasmáticas inferiores a las observadas en seres humanos que reciben dosis terapéuticas de Dasatinib, se observó toxicidad embrio-fetal, incluyendo malformaciones esqueléticas, en ratas y conejos. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Dasatinib en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedar embarazadas mientras reciben tratamientos con Dasatinib.

#### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

##### Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib

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

##### Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib

**Inductores de CYP3A4:** Cuando se administró una única dosis matutina de Dasatinib después de 6 días de administración nocturna continua de 600 mg de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, la  $C_{max}$  y AUC promedio de Dasatinib disminuyeron en un 81% y 82% respectivamente. Se deben considerar agentes alternativos con menor potencial de inducción enzimática. Si debe administrarse Dasatinib con un inductor CYP3A4, debe considerarse un aumento de la dosis de Dasatinib (Ver Dosificación y Administración).

**Antiácidos:** Los datos no clínicos demuestran que la solubilidad de Dasatinib depende del pH. En un estudio de 24 sujetos sanos, la administración de 30 mL de hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio 2 horas antes de una dosis única de 50 mg de Dasatinib se asoció con la ausencia de cambio relevante en la AUC de Dasatinib, sin embargo, la  $C_{max}$  de Dasatinib aumentó un 26%. Cuando se administró 30 ml de hidróxido de aluminio-/hidróxido de magnesio a los mismos sujetos concomitantemente con una dosis de 50 mg de Dasatinib se observó una reducción en la AUC de Dasatinib del 55% y una reducción de la  $C_{max}$  del 58%. La administración simultánea de Dasatinib con antiácidos debe evitarse. Si se requiere terapia con antiácidos, la dosis de antiácidos debe administrarse al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de Dasatinib.

**Antagonistas  $H_2$ /inhibidores de la Bomba de Protones:** La supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas  $H_2$  o inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, famotidina y omeprazol) probablemente reduzca la exposición de Dasatinib. En un estudio de 24

Gustavo O. Selin  
Director Técnico  
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey  
Representante Legal  
LAFEDAR S.A.



5632

sujetos sanos, la administración de una única dosis de 50 mg de Dasatinib 10 horas después de la famotidina redujo la AUC y C<sub>max</sub> de Dasatinib en un 61% y 63% respectivamente. No se recomienda el uso concomitante de antagonistas H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones con Dasatinib. Se debe considerar el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas H<sub>2</sub> o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciben tratamiento con Dasatinib.

#### Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por Dasatinib

**Sustratos de CYP3A4:** Los datos de una dosis única de un estudio de 54 sujetos sanos indican que la C<sub>max</sub> y AUC promedio de simvastatina, un sustrato de CYP3A4 aumentaron en un 37% y 20% respectivamente, al administrar simvastatina en combinación con una dosis única de 100 mg de Dasatinib. Por lo tanto, los sustratos de CYP3A4 que tienen un índice terapéutico estrecho como alfentanil, astemizol, terfenadina, cisaprida, ciclosporina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus o alcaloides de la ergotamina (ergotamina, dihidroergotamina) deben ser administrados con cuidado en pacientes que reciben Dasatinib.

#### USO EN POBLACIONES ESPECIALES

##### Embarazo

##### Embarazo Categoría D

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

En estudios preclínicos, se observó toxicidad embrifetal en ratas y conejos tratados con concentraciones plasmáticas menores a las observadas en humanos tratados con dosis terapéuticas de Dasatinib. Se observó muerte fetal en ratas. Tanto en ratas como conejos, las dosis más bajas de Dasatinib evaluadas (ratas 2,5 mg/Kg/días (15 mg/m<sup>2</sup>/día) y conejos: 0,5 mg/Kg/día (6 mg/m<sup>2</sup>/día) provocaron toxicidad embrifetales.

Estas dosis produjeron un AUC materno de 105 ng.hr/mL (0,3 veces el AUC humano en mujeres con una dosis de 70 mg dos veces por día) y 44 ng.hr/mL (0,1 veces el AUC humano) en ratas y conejos respectivamente. Las toxicidades embrifetales incluyeron malformaciones esqueléticas en varios lugares (omoplato, húmero, fémur, radio, costillas, clavícula), reducción de la dosificación (en el esternón, el tórax, en las vértebras lumbares y sacras, las falanges de las patas delanteras, la pelvis y el hígado) edema y microhepatía.

##### Madres lactantes

Se desconoce si Dasatinib se excreta en la leche humana.

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

##### Uso pediátrico

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

##### Uso geriátrico

De los 2.182 pacientes incluidos en los estudios clínicos de Dasatinib, 547 (25%) tenían 65 años de edad o más, mientras que 105 (5%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia en los pacientes mayor o menor edad. Aunque el perfil de seguridad del Dasatinib en la

Gustavo O. Sein  
Director Técnico  
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey  
Representante Legal  
LAFEDAR S.A.

población geriátrica fue similar al de la población de los más jóvenes, los pacientes de 65 años de edad o más tienen más probabilidades de presentar eventos de retención de líquido y disnea.

### REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

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

La mayoría de los pacientes tratados con Dasatinib experimentaron reacciones adversas al fármaco en algún momento. Se discontinuó el uso del fármaco por las reacciones adversas al mismo en el 15% de los pacientes con LMC en fase crónica, 16% con LMC en fase acelerada, 15% con LMC en fase mieloblástica y 8% con LMC fase linfoblástica y 8% con LLAPh+. En un estudio de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica, la tasa de interrupción debido a reacciones adversas fue inferior en pacientes tratados con 100 mg una vez al día que en pacientes tratados con otros regímenes de dosis (10% y 16% respectivamente)


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

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

### Leucemia mieloide crónica (LMC)

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

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

  
Gustavo O. Sein  
Director Técnico  
LAFEDAR S.A.

  
Ricardo C. Guilmarcy  
Representante Legal  
LAFEDAR S.A.

**Tabla 2 a- Reacciones Adversas Informadas en  $\geq$  10% de los pacientes en estudios clínicos de Dasatinib en LMC**

Termino preferido	100 mg una vez al día Cronica (n=165)		140 mg una vez al día Acelerada (n=157)		Mieloblástica (n=74)		Linfoblástica (n=33)	
	Todos los grados	Grados %	Todos los grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4
	Porcentaje (%) de Pacientes							
- Retención de líquido	34	4	35	8	34	7	21	6
- Edema superficial localizado	18	0	18	1	14	0	3	0
- Edema Derrame pleural	18	2	21	7	20	7	21	6
- Edema Generalizado	3	0	1	0	3	0	0	0
- Derrame pericárdico	2	1	3	1	0	0	0	0
- Insuficiencia cardiaca congestiva/disfunción(a)	0	0	0	0	4	0	0	0
- Edema pulmonar	0	0	1	0	4	3	0	0
- Cefaleas	33	1	27	1	18	1	15	3
- Diarrea	27	2	31	3	20	5	18	0
- Fatiga	24	2	19	2	20	1	9	3
- Disnea	20	2	20	3	15	3	3	3
- Dolor musculoesquelético	19	2	11	0	8	1	0	0
- Náuseas	18	1	19	1	23	1	21	3
- Erupción cutánea (b)	17	2	15	0	18	1	21	0
- Mialgias	13	0	7	1	7	1	3	0
- Artralgia	12	1	10	0	5	1	0	0
- Infección (Incluso bacteriana, viral, fúngica y no -específica)	12	1	10	6	14	7	9	0
- Dolor abdominal	12	1	6	0	8	3	3	0
- Hemorragia	11	1	28	8	19	9	24	9
- Gastrointestinal	2	1	8	6	9	7	9	3
- En el sistema nervioso central	0	0	1	1	0	0	3	3
- Vómitos	7	1	11	1	12	0	15	0
- Pirexia	6	1	11	2	18	3	6	0
- Neutropenia febril	1	1	4	4	12	12	12	12

<sup>a</sup> Incluye disfunción ventricular, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, miocardiopatía congestiva, disfunción diastólica, fracción de eyección disminuida e Insuficiencia ventricular.

<sup>b</sup> Incluye erupción farmacológica, eritema, eritema multiforme, eritrosis, erupción exfoliativa, eritema generalizado, erupción genital, urticaria, millos, erupción, erupción eritematosa, erupción foliular erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica erupción pustulosa, descamación cutánea, irritación de la piel, urticaria vesiculosa y erupción vesicular.

#### Alteraciones de Laboratorio

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

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

Gustavo O. Sein  
Director Técnico  
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey  
Representante Legal  
LAFEDAR S.A.

Se informaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina de grado 3 ó 4 e hipocalcemia, hipocalcemia e hipofosfatemia de grado 3 ó 4 en pacientes con cualquiera de las fases de LMC pero se informaron con una mayor frecuencia en pacientes con LMC en fase mieloblástica o linfoblástica. Las elevaciones en transaminasas o bilirrubina usualmente se manejaron con una reducción o interrupción de la dosis. Los pacientes con desarrollo de hipocalcemia de Grado 3 ó 4 durante el curso de la terapia con Dasatinib a menudo se recuperaron con un suplemento de calcio por vía oral. Las alteraciones de laboratorio informadas en pacientes con LMC que recibieron la dosis inicial recomendada de Dasatinib se muestran clasificadas por fase de la enfermedad en la Tabla 3.


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

	LMC en Fase Avanzada			
	LMC en Fase Crónica		140 mg una vez al día	
	100 mg una vez al día (n=165)	Fase Acelerada (n=157)	Fase Mieloblástica (n=74)	Fase Linfoblástica (n=33)
	Porcentaje (%) de Pacientes			
<b>Parámetros Hematológicos</b>				
Neutropenia	36	58	77	79
Trombocitopenia	23	63	78	85
Anemia	13	47	74	52
<b>Parámetros bioquímicos</b>				
Hipofosfatemia	10	13	12	18
Hipocalcemia	2	7	11	15
Hipocalcemia	<1	4	9	12
Transaminasa glutamina sérica elevada (Serum glutamic transaminase, SGPT) (ALT)	0	2	5	3
Transaminasa glutámica oxaloacética sérica elevada (serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGOT) (AST)	<1	0	4	3
Bilirrubina elevada	<1	1	3	6
Creatinina elevada	0	2	8	0

Grados CTC: neutropenia (Grado 3  $\geq 0,5 \cdot <1,0 \times 10^9/L$ , Grado 4  $<0,5 \times 10^9/L$ ); trombocitopenia (Grado 3  $\geq 25 \cdot <50 \times 10^9/L$ , Grado 4  $<25 \times 10^9/L$ ); anemia (hemoglobina Grado 3  $\geq 65 \cdot <80 g/L$ ; Grado 4  $<65 g/L$ ); creatinina elevada (Grado 3  $> 3 \cdot 6$  x límite superior del rango normal "upper limit normal", ULN), Grado 4  $> 26$  x ULN); bilirrubina elevada (Grado 3  $> 3 \cdot 10$  x ULN; Grado 4  $> 10$  x ULN); SGOT o SGPT elevadas (Grado 3  $> 5 \cdot 20$  x ULN, Grado 4  $> 20$  x ULN); hipocalcemia (Grado 3  $< 7,0 \cdot 6,0$  mg/dl, Grado 4  $< 6,0$  mg/dl), hipofosfatemia Grado 3  $< 2,0 \cdot 1,0$  mg/dl, grado 4  $< 1,0$  mg/dl); hipocalcemia Grado 3  $< 3,0 \cdot 2,5$  mmol/L, Grado 4  $< 2,5$  mmol/L

**Leucemia linfoblástica Aguda de Cromosoma Philadelphia Positivo (LLA Ph+)**

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

  
Gustavo D. Sein  
Director Técnico  
LAFEDAR S.A.

  
Ricardo C. Guilmaré  
Representante Legal  
LAFEDAR S.A.



### Datos adicionales de los Estudios Clínicos

Se informaron las siguientes reacciones adversas en pacientes de los estudios clínicos de Dasatinib : una frecuencia de  $\geq 10\%$ ,  $1\% < 10\%$ ,  $0,1 < 1\%$  o  $< 0,1\%$ , estos eventos están incluidos en base a la relevancia clínica.

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

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:**  $1\% < 10\%$ - astenia, dolor, dolor en el pecho, escalofríos;  $0,1\% < 1\%$ - malestar general, intolerancia a la temperatura.

**Trastornos en la piel y tejido subcutáneo:**  $1\% < 10\%$  prurito, alopecia, acné, piel seca, hiperhidrosis urticaria, dermatitis (incluso eczema);  $0,1\% < 1\%$ - trastornos en la pigmentación, úlcera cutánea condiciones ampollas, reacción de fotosensibilidad, trastornos en las uñas, dermatosis neutrofilica febril aguda, paniculitis, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:**  $\geq 10\%$ -tos;  $1\% < 10\%$ - infiltración pulmonar neumonitis, hipertensión pulmonar;  $0,1\% < 1\%$ -asma broncoespasmo;  $< 0,1\%$ -síndrome de dificultad respiratoria aguda.

**Trastornos en el sistema nervioso:**  $1\% < 10\%$  - neuropatía (incluso neuropatía periférica), mareos disgeusia, somnolencia;  $0,1\% < 1\%$  -amnesia, temblores, síncope;  $< 0,1\%$  -convulsiones, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio.

**Trastornos sanguíneos y linfáticos:**  $1\% < 10\%$ - pancitopenia;  $< 0,1\%$ - aplasia pura de eritrocitos.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:**  $1\% < 10\%$ - inflamación muscular, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética;  $0,1\% < 1\%$ - rabiomolisis;  $< 0,1$  - tendinitis.

**Laboratorio:**  $1\% < 10\%$ -aumento de peso, pérdida de peso;  $0,1\% < 1\%$ , aumento de la creatinofosfoquinasa sérica.

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

**Trastornos en el metabolismo y nutrición:**  $1\% < 10\%$ - anorexia, alteraciones en el apetito hiperuricemia;  $< 0,1\%$ -hipoalbuminemia.

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

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

**Trastornos vasculares:**  $1\% < 10\%$ - eritema, hipertensión;  $< 0,1\% < 1\%$ -hipotensión, tromboflebitis;  $< 0,1\%$  livedo reticularis.

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

**Trastornos mamarios y del sistema reproductivo:**  $0,1\% < 1\%$ - ginecomastia, menstruación irregular.

**Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimiento:**  $1\% < 10\%$ - confusión.

**Trastornos del oído y laberinto:**  $1\% < 10\%$ - acúfenos;  $0,1\% < 1\%$ - vértigo.

**Trastornos hepatobiliares:**  $0,1\% < 1\%$ - colestasis, colecistitis, hepatitis.

**Trastornos renales y urinarios:**  $0,1\% < 1\%$ - aumento de la frecuencia urinaria, insuficiencia renal ; proteinuria.

**Tumores benignos, malignos e inespecíficos:**  $0,1\% < 1\%$ - síndrome de lisis tumoral.

**Trastornos del sistema inmunológico:**  $< 0,1\% < 1\%$ - hipersensibilidad (Incluso eritema nodoso)

  
Gustavo O. Sein  
Director Técnico  
LAFEDAR S.A.

  
Ricardo C. Gulmarey  
Representante Legal  
LAFEDAR S.A.



5632

### **SOBREDOSIS**

La experiencia de sobredosis de Dasatinib en estudios clínicos se limita a casos aislados. Se informó sobre sobredosis de 280 mg por día durante 1 semana en dos pacientes y ambos desarrollaron mielosupresión severa y hemorragia. Debido a que Dasatinib está asociado a la mielosupresión severa (ver advertencia y Precauciones y Reacciones Adversas) los pacientes que ingieras más de la dosificación recomendada deben supervisarse de cerca por se presentan mielosupresión y se los debe dar el correspondiente tratamiento de apoyo.

La sobredosis aguda en animales se asoció con la cardiotoxicidad. Entre la evidencia de cardiotoxicidad se observó necrosis ventricular hemorrágica valvular/ventricular/auricular en dosis únicas de  $\geq 100$  mg/kg ( $600$  mg/m<sup>2</sup>) en roedores.

Hubo una tendencia a un aumento de presión arterial sistólica y diastólica en monos con dosis únicas de  $\geq 10$  mg/kg ( $1120$  mg/m<sup>2</sup>)

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777  
Hospital Fernández (011) 4801-7767

### **PRESENTACION:**

Ultracell comprimidos recubiertos x 50mg y 70mg envases por 30 y 60 comprimidos  
Ultracell comprimidos recubiertos por 100mg envases por 30 comprimidos.

**CONSERVACIÓN:** Mantener a una temperatura entre 15° C y 30° C., Proteger de la luz directa y de calor

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**  
Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Elaborado por LABORATORIOS LAFEDAR S.A

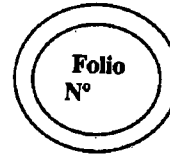
Director Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein

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

  
Gustavo D. Sein  
Director Técnico  
LAFEDAR S.A.

  
Ricardo C. Guimarey  
Representante Legal  
LAFEDAR S.A.

**LAFEDAR**  
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS



5632

9 Proyecto de Rótulo

**ULTRACELL 100**  
**DASATINIB 100 mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Contenido 30 comprimidos

Fórmula

Dasatinib	100,00 mg
Celulosa Microcristalina	135,00 mg
Lactosa Monohidratada	135,00 mg
Hidroxipropilcelulosa	12,00 mg
Crocarmelosa sódica	16,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Opadry Blanco	12,00 mg

**Conservación:** Mantener a una temperatura entre 15°C y 30°C, Proteger de la luz directa y del calor

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**


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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Elaborado por LABORATORIOS LAFEDAR S.A

Director Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein

  
**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Ca. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

  
**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente



"2012- Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-016074-11-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº ~~5632~~, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LAFEDAR S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ULTRACELL

Nombre/s genérico/s: DASATINIB

Industria: ARGENTINA.

S. Lugar/es de elaboración: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.: LAPRIDA Nº 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ULTRACELL 50.

Clasificación ATC: L01XE06.

↙



"2012- Año de homenaje al Doctor D MAMEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.*

Indicación/es autorizada/s: DASATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA O MIELOBLASTICA O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO INCLUIDO IMATINIB. TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO (LLAPH+) CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 50 mg DE DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 67.5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 67.5 mg, OPADRY BLANCO 7 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 8 mg.

S. Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA Y DEL CALOR. ENTRE 15°C Y 30°C.

M



"2012- Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ULTRACELL 70.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: DASATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA O MIELOBLASTICA O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO INCLUIDO IMATINIB. TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO (LLAPH+) CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 70 mg DE DASATINIB.

5. Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 70 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.4 mg,  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 8.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 94.5 mg,  
LACTOSA MONOHIDRATO 94.5 mg, OPADRY BLANCO 8.4 mg,  
CROSCAMELÓSA SODICA 11.2 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

↩



"2012- Año de homenaje al Doctor D. MAUREL BELGRANO"

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA Y DEL CALOR. ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ULTRACELL 100.

Clasificación ATC: L01XE06.

Indicación/es autorizada/s: DASATINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN FASE CRONICA O MIELOBLASTICA O LINFOBLASTICA CON RESISTENCIA O SIN TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO INCLUIDO IMATINIB. TAMBIEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CROMOSOMA PHILADELFIA POSITIVO (LLAPH+) CON RESISTENCIA O FALTA DE TOLERANCIA A TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 100 mg DE DASATINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DASATINIB 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA



"2012- Año de homenaje al Doctor D. MARCELA BELGRANO"

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

12 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 135 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 135 mg, OPADRY BLANCO 12 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 16 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA Y DEL CALOR. ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LAFEDAR S.A. el Certificado N° **56867**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 25 SEP 2012 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**5632**

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