



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 6337

BUENOS AIRES, 04 DE SEPTIEMBRE DE 2014.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000035-14-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

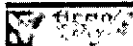
Que por las referidas actuaciones la firma BIOPROFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios



DISPOSICIÓN N° 6337



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BIOPROFARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad



DISPOSICIÓN N° 6337



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

medicinal de nombre comercial DAPIBUS y nombre/s genérico/s DASATINIB, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 24/02/2014 14:30:23, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 24/02/2014 14:30:23, PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 29/07/2014 08:59:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 29/07/2014 08:59:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF - 29/07/2014 08:59:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF - 29/07/2014 08:59:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 29/07/2014 08:59:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 29/07/2014 08:59:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF - 29/07/2014 08:59:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF - 29/07/2014 08:59:57.

ARTÍCULO 3°.- 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.

DISPOSICIÓN N° 6337



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

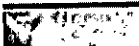
ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000035-14-2



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA PACIENTES

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DAPIBUS®
DASATINIB 20 mg - 50 mg - 70 mg - 100 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

¿QUÉ ES DAPIBUS® (DASATINIB) Y PARA QUE SE UTILIZA?

DAPIBUS® es un medicamento que contiene dasatinib, como principio activo, que actúa interfiriendo con el crecimiento y distribución por el cuerpo de glóbulos blancos (granulocitos y linfocitos).

DAPIBUS® es usado para tratar la leucemia mieloide crónica. (LMC). La leucemia es un tipo de cáncer que afecta los glóbulos blancos. En pacientes con LMC, un tipo de glóbulos blancos denominados granulocitos comienzan a multiplicarse de forma descontrolada y el dasatinib inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

También se utiliza para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA). En pacientes con LLA, un tipo de glóbulos blancos denominados linfocitos se multiplican rápidamente y viven demasiado tiempo. Dasatinib inhibe el crecimiento de estas células leucémicas cuando otros tratamientos no han sido efectivos.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

DAPIBUS® sólo debe ser prescripto por un médico con experiencia en el tratamiento de la leucemia.

Siga las instrucciones de su médico cuidadosamente.

No tome **DAPIBUS®** si es alérgico a dasatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Para asegurarse que dasatinib es seguro para usted, infórmele a su médico si tiene:

- ↓ anemia (bajo conteo de glóbulos rojos);
- ↓ enfermedad del hígado;

- ‡ enfermedad de los pulmones;
- ‡ enfermedad del corazón o un trastorno del ritmo cardíaco

Advertencias y precauciones

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

- ‡ si está tomando otros medicamentos
- ‡ si empieza a tener dificultades para respirar, dolor en el pecho o tos
- ‡ Algunas personas que usan dasatinib pueden tener hipertensión arterial pulmonar. Consúltelo con su médico.

Su médico le indicará la realización de análisis de sangre periódicamente mientras esté recibiendo **DAPIBUS®**.

Niños y adolescentes

No se recomienda la administración de **DAPIBUS®** para pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

Las personas mayores de 65 años pueden tomar las mismas dosis de **DAPIBUS®** que otros adultos.

Toma de **DAPIBUS®** con otros medicamentos

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

Los siguientes medicamentos no deben usarse durante el tratamiento con **DAPIBUS®**.

- ‡ *ketoconazol, itraconazol* – medicamentos para los hongos
- ‡ *eritromicina, claritromicina, telitromicina* – antibióticos
- ‡ *ritonavir* – medicamento antiviral
- ‡ *dexametasona* – corticoide
- ‡ *fenitoína, carbamazepina, fenobarbital* – tratamientos para la epilepsia
- ‡ *rifampicina* – tratamiento para la tuberculosis
- ‡ *famotidina, omeprazol* – medicamentos que bloquean las secreciones ácidas del estómago
- ‡ *Hierba de San Juan* - 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 jugo de pomelo.

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 **DAPIBUS®**.

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

Embarazo y lactancia

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

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

DAPIBUS® contiene lactosa

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

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

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. No triture, mastique, o rompa el comprimido de dasatinib. Tráguelo entero.

Durante cuánto tiempo tomar **DAPIBUS®**

Tome **DAPIBUS®** diariamente hasta que su médico le indique la interrupción del tratamiento.

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.

Usted puede tomar el medicamento con o sin alimentos.

No use un comprimido que ha sido accidentalmente quebrado. El contenido de un comprimido triturado puede ser peligroso si entra en contacto con sus ojos, nariz, o su piel. Si esto ocurre, lave su piel con agua y jabón o enjuague sus ojos con agua. Pregúntele a su médico que hacer y cómo desechar de forma segura un comprimido roto o quebrado.

¿Qué sucede si me salteo una dosis?

Tome la dosis que dejó de tomar tan pronto se acuerde. En caso de que se superponga con la hora de la siguiente dosis, saltéese la última y vuelva al esquema de dosis habitual. No use más medicina para alcanzar la dosis que dejó de tomar.

¿Qué debo evitar mientras recibo decitabina?

Evite tomar un antiácido dentro de 2 horas antes o después de tomar **DAPIBUS®**.

Evite estar en contacto con personas enfermas o que tengan infecciones. Hable con su médico de inmediato si usted desarrolla síntomas de infección.

Esta medicina puede pasar a los fluidos corporales (incluyendo la orina, heces, vómito, semen, fluido vaginal). Durante al menos 48 horas después de recibir una dosis, evite que sus fluidos corporales entren en contacto con sus manos u otras superficies. Los pacientes o los cuidadores deben usar guantes de goma mientras limpien fluidos corporales, desechen la basura contaminada o laven ropa o cambien pañales. Lávese las manos antes y después de haberse quitado los guantes. Lave la ropa contaminada y la ropa de cama separada de las demás prendas.

Los fluidos corporales no deben ser manejados por una mujer que está embarazada o que pudiera quedar embarazada. Use condones durante la actividad sexual para evitar la exposición a los líquidos corporales.

El pomelo y el jugo de pomelo pueden tener interacciones con dasatinib y potencialmente causar efectos graves. Hable con su médico acerca del uso de productos del pomelo.

EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, sobre algunas personas

Los siguientes pueden ser signos de efectos adversos graves:

- ↓ si tiene dolor en el pecho, dificultad para respirar, tos y desmayos
- ↓ si tiene una hemorragia inesperada o formación de moretones sin lesionarse
- ↓ si observa sangre en vómitos, heces o en orina o tiene heces negras
- ↓ si desarrolla síntomas de infección, como fiebre, escalofríos intensos

Contacte con su médico inmediatamente si aprecia cualquiera de los anteriores.

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

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

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 (incluido desenlace mortal).

- ± Corazón y pulmones: palpitaciones, insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos cardíacos, presión sanguínea elevada, presión sanguínea elevada en las arterias que van a los pulmones
- ± Problemas digestivos: alteraciones del apetito, alteraciones del gusto, distensión o hinchazón del abdomen (abdominal), inflamación del colon, estreñimiento, reflujo esofágico, ulceración bucal, pérdida de peso, aumento de peso, gastritis
- ± Piel, cabello, ojos, generales: hormigueos en la piel, picor, sequedad de piel, acné, inflamación de la piel, ruido persistente en los oídos, pérdida del cabello, sudoración excesiva, trastornos visuales (incluyendo visión borrosa y visión distorsionada), sequedad ocular, hematomas, depresión, insomnio, sofocos, mareos, 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 gastrointestinal, 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), presión arterial baja, estrechamiento de las vías respiratorias que podría causar dificultades respiratorias, asma
- ± Problemas digestivos: inflamación del páncreas, úlcera péptica, inflamación del tubo digestivo, hinchazón del abdomen (barriga), desgarramiento en la piel del canal anal, dificultad al tragar, inflamación de la vesícula biliar, bloqueo de los conductos biliares
- ± 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, placas bien definidas con la aparición repentina de fiebre y recuento de glóbulos blancos elevado (dermatosis neutrofílica febril aguda), sensibilidad a la luz, 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 las manos y los pies, fallo renal, frecuencia urinaria, aumento del tamaño de las mamas en los hombres, menstruación irregular, debilidad general y malestar, intolerancia a la temperatura

- ‡ Dolor: inflamación de las venas que puede causar enrojecimiento, sensibilización e hinchazón, inflamación de los tendones
- ‡ Cerebro: pérdida de memoria
- ‡ Exploraciones complementarias: resultados anormales en análisis de sangre y posiblemente insuficiencia renal causada por productos de desecho del tumor en vías de curación (síndrome de lisis tumoral), niveles bajos de albúmina en sangre, 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)

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 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)
- ‡ Problemas digestivos: pérdida de nutrientes vitales como proteínas de su aparato digestivo, obstrucción intestinal
- ‡ Piel, pelo, ojos, generales: convulsión, inflamación del nervio óptico que puede causar una pérdida de visión completa o parcial, insuficiencia visual, manchas azuladas a violáceas en la piel
- ‡ Cerebro: derrame cerebral, episodio temporal de insuficiencia neurológica causada por la pérdida de flujo sanguíneo, parálisis del nervio facial
- ‡ Exploraciones complementarias: producción insuficiente de glóbulos rojos

Otros efectos adversos observados con una frecuencia no conocida incluyen: inflamación de los pulmones, cambios en los vasos sanguíneos que suministran sangre a los pulmones y coágulos de sangre en los vasos sanguíneos.

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.

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

PRESENTACIONES

DAPIBUS® 20 mg: envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

DAPIBUS® 50 mg: envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

DAPIBUS® 70 mg: envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

DAPIBUS® 100 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

DAPIBUS® comprimidos recubiertos deben almacenarse a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también 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

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich - Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en: Ernesto de las Carreras N° 2469/71 esquina Uruguay N° 3688, Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° :

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. N°

BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



Fecha última revisión:
ARGOMEDO Andrea Vanina
Co-Directora Técnica-Apoderada
BIOPROFARMA S.A.
30649364040



PEREZ Marina
Director Técnico
Bioprofarma S.A.
30-64936404-0

PROYECTO DE PROSPECTO

PROYECTO DE PROSPECTO**DAPIBUS®
DASATINIB 20 mg - 50 mg - 70 mg - 100 mg
Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

	20 mg	50 mg	70 mg	100 mg
Dasatinib	20,0 mg	50,0 mg	70,0 mg	100,0 mg
Lactosa monohidrato	30,0 mg	75,0 mg	105,0 mg	150,0 mg
Polvo de celulosa	46,7 mg	116,75 mg	163,45 mg	233,5 mg
Croscarmelosa sódica	1,5 mg	3,75 mg	5,25 mg	7,5 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,8 mg	2,0 mg	2,8 mg	4,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg	2,5 mg	3,5 mg	5,0 mg
Opadry II blanco	2,97 mg	7,43 mg	10,4 mg	14,85 mg
Laca D&C amarillo N°10	0,03 mg	0,08 mg	0,11 mg	0,15 mg

ACCION TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico - Inhibidor de las tirosina quinasas.
Código ATC: L01XE06.

INDICACIONES

DAPIBUS® (dasatinib) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica. La efectividad del dasatinib se basa en la respuesta citogenética y en la tasa de respuesta molecular mayor.
- LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o en fase blástica mieloide o linfoidea con resistencia o intolerancia a terapias anteriores, donde se incluye al Imatinib.
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ con resistencia o intolerancia a tratamientos anteriores.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Mecanismo de acción**

El dasatinib se caracteriza por ser un inhibidor de las tirosina quinasas.

En concentraciones nanomolares, inhibe a las siguientes quinasas: BCR-ABL; la familia de la SRC (SRC, LCK, YES, FYN), el c-KIT y los receptores EPHA2, y PDGFR beta.

In vitro, dasatinib es activo en las líneas de células de leucemia, representativas de variantes de la enfermedad, sensibles y resistentes al imatinib. El dasatinib inhibe el crecimiento de líneas celulares que sobre expresan BCR - ABL en LMC y LLA. Bajo condiciones de ensayos, el dasatinib fue capaz de revertir la resistencia a imatinib originada a partir de mutaciones en el dominio de la quinasa de BCR - ABL, la activación de las vías de señalización alternativas que comprometen a la familia de las quinasas del SRC (LYN, HCK) y la sobreexpresión de genes de resistencia a múltiples drogas.

Farmacocinética

Absorción

La concentración plasmática máxima (C_{max}) de dasatinib fue observada entre 0,5 a 6 horas (T_{max}), luego de la administración oral. El dasatinib exhibe un aumento proporcional a la dosis en el área bajo la curva (ABC) y una cinética de eliminación lineal, que es característica de las dosis entre 15 mg a 240 mg/día. La vida media terminal promedio del dasatinib es de 3 a 5 horas.

Los datos de un ensayo con 54 sujetos sanos a quienes se les administró una dosis única de 100 mg de dasatinib 30 minutos después del consumo de una comida con alto contenido graso, dio como resultado un aumento del 14% del ABC del dasatinib. Los efectos de la comida no fueron clínicamente relevantes.

Distribución

El volumen de distribución aparente del dasatinib fue de 2,505 l, lo que sugiere que la droga es extensamente distribuida en el espacio extravascular. La unión *in vitro* del dasatinib y sus metabolitos activos, a las proteínas plasmáticas fue de aproximadamente 96% y 93% respectivamente, sin dependencia de la concentración en un rango entre 100-500 ng/ml.

Metabolismo

El dasatinib se metaboliza extensamente en los humanos, principalmente por la enzima citocromo P450 3A4. Esta enzima es la principal responsable de la formación del metabolito activo. Otras enzimas involucradas en el metabolismo son: flavina 3 - mono oxigenasa (FMO-3) y la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT).

La exposición del metabolito activo, que es equipotente al dasatinib, representa aproximadamente el 5% del ABC del dasatinib. Esto indica que es poco probable que el metabolito activo del dasatinib tenga un rol mayor en la farmacología de la droga.

El dasatinib, además, tiene varios metabolitos oxidados inactivos siendo un inhibidor débil, dependiente del tiempo de la CYP3A4. En concentraciones

clínicamente relevantes, el dasatinib no inhibe a la CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1 y no es inductor de la enzima CYP humana.

Eliminación

La eliminación se realiza principalmente como metabolitos por las heces, Luego de una única dosis oral de ¹⁴C-dasatinib, aproximadamente el 4% de la radioactividad administrada se recuperó en orina y el 85% en heces. En 10 días se recuperaron un 0,1% de dasatinib en orina y un 19% en heces como droga sin modificar. El resto de la dosis fue eliminada como metabolitos.

Efectos de la edad y sexo

No hay efectos clínicamente relevantes de la edad y sexo sobre la farmacocinética del dasatinib.

No se ha evaluado la farmacocinética del dasatinib en pacientes pediátricos.

Deterioro hepático

Se evaluó al dasatinib en dosis de 50 mg y 20 mg en 8 pacientes con deterioro moderado de la función hepática (Child-Pugh clase B) y en siete pacientes con deterioro severo (Child-Pugh clase C). También se evaluaron sujetos con función hepática normal (n = 15) que recibieron dasatinib en una dosis de 70 mg. Cuando se realizó la comparación con los sujetos con función hepática normal, los pacientes con deterioro moderado de la función hepática tuvieron una disminución en los valores de C_{max} y ABC del 47% y 8%, respectivamente. Los pacientes con deterioro hepático severo presentaron una disminución de los valores de C_{max} en un 43% y el ABC en un 28%, comparados con los sujetos normales.

Estas diferencias, en C_{max} y ABC, no son clínicamente relevantes. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función 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 eliminan por vía renal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis de inicio recomendada de **DAPIBUS®** para LMC en fase crónica es de 100 mg/día por vía oral.

La dosis de **DAPIBUS®** en pacientes con LMC en fase acelerada, LMC en fase blástica mieloide o linfoidea o LLA Ph + es de 140 mg/día por vía oral. Los comprimidos recubiertos no deben aplastarse ni cortarse y deben tragarse enteros.

DAPIBUS® puede ser ingerido con o sin alimentos, tanto sea en la mañana como en la noche.

En los estudios clínicos la administración de dasatinib se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la medicación no fue tolerada por el paciente. No se investigaron los efectos de la suspensión del tratamiento luego de que se lograra una respuesta citogenética completa.

Modificación de la dosis

Uso concomitante con inductores potentes de la CYP3A4

El uso concurrente de inductores de la CYP3A4 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib y deben ser evitados (por ejemplo: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina y fenobarbital).

La hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib de forma poco predecible y debe evitarse su uso. Si los pacientes deben ser medicados en forma concurrente con inductores de la CYP3A4, basándose en los estudios farmacocinéticos, se debe considerar un aumento en la dosis de dasatinib. Si la dosis de **DAPIBUS®** aumenta, el paciente debe ser monitoreado en forma estricta para evaluar la aparición de toxicidad.

Uso concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4

Si dasatinib se administra con un inhibidor más potente de la CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib; con lo cual, se debe considerar una disminución en la dosis de dasatinib. El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib y su uso debe evitarse. Es recomendable de ser posible la selección de una medicación alternativa concomitante, con poca o nula inhibición enzimática. Basándose en los estudios farmacocinéticos y ante la necesidad de administrar un inhibidor potente de la CYP3A4, debe considerarse una disminución en la dosis de 20 mg/día en pacientes tratados con 100 mg/día de dasatinib.

Para aquellos pacientes tratados con 140 mg/día de dasatinib, debe considerarse una disminución en la dosis de 40 mg/día.

Si pese a la disminución de la dosis de **DAPIBUS®** esta medicación no se tolera, se debe discontinuar el inhibidor de la CYP3A4 o el **DAPIBUS®** debe ser interrumpido hasta que el tratamiento con el inhibidor se suspenda. Cuando el inhibidor es discontinuado, debe permitirse un periodo de reposo farmacológico de aproximadamente una semana antes de poder aumentar la dosis de **DAPIBUS®**.

Aumento en la dosis

En los estudios clínicos en pacientes adultos con LMC y LLA Ph+, se permitió el aumento en la dosis a 140 mg/día (fase crónica de la LMC) o 180 mg/día (en fases avanzadas de la LMC y LLA Ph+) en pacientes que no lograron respuesta hematológica o citogenética a las dosis de inicio recomendadas.

Ajuste de dosis ante la aparición de reacciones adversas

Los episodios de mielosupresión en los ensayos clínicos, fueron manejados con disminución de la dosis o discontinuación de la terapia con la droga. En pacientes con persistencia de la mielosupresión se pueden usar factores de crecimiento hematopoyéticos. Las pautas para la modificación de la dosis se encuentran resumidas en la siguiente tabla.

Ajuste de dosis para neutropenia y trombocitopenia		
LMC en fase crónica (dosis de inicio 100 mg/día)	RAN < $0,5 \times 10^9/l$ o Plaquetas < $50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender DAPIBUS® hasta que el RAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ 2. Retomar el tratamiento con DAPIBUS® a la dosis original si la recuperación ocurre ≤ 7 días. 3. Si las plaquetas son $< 25 \times 10^9/l$ o el RAN $< 0,5 \times 10^9/l$ por > 7 días, repetir el primer paso y reiniciar con DAPIBUS® a una dosis de 80 mg/día en el segundo episodio. En el tercer episodio, la dosis deberá ser de 50 mg/día (en los pacientes de reciente diagnóstico) o discontinuar DAPIBUS® (para pacientes resistentes o intolerantes a la terapia anterior con imatinib).
LMC en fase acelerada o crisis blástica o LLA Ph+ (dosis de inicio 140 mg/día)	RAN < $0,5 \times 10^9/l$ o Plaquetas < $10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Corroborar que la citopenia está relacionada con la leucemia (biopsia o aspirado de médula ósea). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender DAPIBUS® hasta que el RAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ y las plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$ y reiniciar con la dosis original. 3. De recurrir la citopenia, repetir el primer paso y reiniciar DAPIBUS® con una dosis disminuida de 100 mg/día (segundo episodio) o 80 mg/día (si es el tercer episodio). 4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considerar un aumento gradual en la dosis hasta 180 mg/día.

RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

Reacciones adversas no hematológicas

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Mielosupresión**

El tratamiento con dasatinib se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia severas (NCI Criterios de Toxicidad Común Grado 3 o 4). La aparición es más frecuente en pacientes con fase avanzada de LMC o LLA Ph+ que en pacientes en fase crónica de la LMC. En los ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a la terapia previa con imatinib y en fase crónica de LMC, la mielosupresión grado 3/4 fue reportada menos frecuentemente en los pacientes tratados con 100 mg/día que en los pacientes tratados con otros regímenes de dosis.

Se sugiere realizar un hemograma completo en forma semanal durante los primeros dos meses y luego en forma mensual, o según esté clínicamente indicado. La mielosupresión fue generalmente reversible y se maneja, usualmente, con la suspensión temporaria de **DAPIBUS®** o una disminución en la dosis.

Sangrado

Además de causar trombocitopenia, dasatinib puede causar disfunción plaquetaria (*in vitro*). En todos los estudios clínicos, se reportaron episodios de sangrado en el sistema nervioso central (SNC), incluso hubo algunos casos fatales que ocurrieron en el 1% de los pacientes. La mayoría de los eventos de sangrado se asociaron con trombocitopenia severa.

Se reportaron en un 4% de los pacientes episodios de sangrado gastrointestinal severo, algunos fatales, requiriendo interrupción en el tratamiento y transfusiones. Otros episodios de hemorragia severa ocurrieron en el 2% de los pacientes. La mayoría de estos eventos se asociaron con trombocitopenia severa.

En los ensayos clínicos con dasatinib, los pacientes que estaban tratados con medicamentos que inhibían la función plaquetaria o anticoagulantes, fueron excluidos. En los ensayos subsecuentes, el uso de anticoagulantes, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) fue permitido junto con dasatinib, siempre y cuando el recuento de plaquetas fuera > 50.000 - 75.000/mm³. Se debe tener suma precaución en pacientes que requieren estas medicaciones, como inhibidores de la función plaquetaria o anticoagulantes.

Retención hídrica

Dasatinib está asociado con retención de líquidos. En los ensayos clínicos, se reportó retención severa en un 10% de los pacientes. Ascitis severa, edema de pulmón y edema generalizado fueron reportados en ≤ 1% de los pacientes. Los pacientes que desarrollan síntomas que sugieren derrame pleural, como disnea o tos seca, debe ser evaluados con radiografía de tórax. El derrame pleural severo puede requerir toracocentesis y oxígeno terapia.

Los eventos de retención hídrica se manejan con medidas de soporte que incluyen diuréticos y cursos cortos de esteroides. En estudios de optimización de dosis, los eventos de retención hídrica fueron menos frecuentes con la dosificación de una vez por día que con otros regímenes de dosificación.

Prolongación del intervalo QT

Datos *in vitro* sugieren que dasatinib puede prolongar la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QT). De los 2440 pacientes con LMC tratados en los ensayos clínicos con dasatinib, 15 (<1%) tuvieron prolongación del intervalo QTc.

Veintidós pacientes (1%) experimentaron un QTcF > 500ms. En 865 pacientes con leucemia y tratados con dasatinib en 5 estudios en fase 2 de una sola rama, los cambios máximos en el QTcF (intervalo de confianza 90%) comparado con el electrocardiograma basal tuvo un rango entre 7,0 a 13,4 ms.

La administración de dasatinib se debe hacer con precaución en pacientes que tienen o que pueden desarrollar prolongación del QTc. Esto incluye pacientes con hipocalcemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome del QT prolongado congénito, pacientes en tratamiento con drogas antiarrítmicas u otros productos medicinales que puedan dar prolongación del QT o altas dosis acumulativas de antraciclinas.

Antes de la administración de **DAPIBUS®** se deben corregir los valores de potasio o magnesio en sangre.

Falla cardíaca congestiva, disfunción del ventrículo izquierdo e infarto de miocardio

Se reportaron reacciones adversas cardíacas severas en el 5,8% de 258 pacientes en tratamiento con dasatinib, incluyendo 1,6% de pacientes con cardiomiopatía, falla cardíaca congestiva, infarto de miocardio y disfunción del ventrículo izquierdo. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos o síntomas consistentes con disfunción cardíaca y ser tratados apropiadamente.

Hipertensión pulmonar

Dasatinib puede aumentar el riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar que puede ocurrir en cualquier momento luego del inicio del tratamiento, incluso con más de un año de tratamiento. Las manifestaciones pueden incluir disnea, fatiga, hipoxia y retención hídrica. La hipertensión pulmonar puede ser reversible con la suspensión de dasatinib. Se recomienda la evaluación de signos y síntomas de la enfermedad cardiopulmonar en los pacientes, antes del inicio de la terapia con **DAPIBUS®** y durante el tratamiento. De confirmarse la hipertensión pulmonar, **DAPIBUS®** debe ser discontinuado.

Uso en el embarazo

Dasatinib puede causar daño fetal cuando se administra a las mujeres embarazadas. En estudios no clínicos, y a una concentración plasmática por debajo de las dosis terapéuticas de dasatinib en humanos, se observó toxicidad embriofetal, incluso malformaciones esqueléticas, en ratas y conejos. No hay estudios adecuados ni bien controlados con dasatinib en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con **DAPIBUS®**.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa en su composición. Los pacientes con problemas de intolerancia o mala absorción a la glucosa o galactosa deben consultar antes de tomar este medicamento.

Embarazo

Categoría D

Dasatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay estudios clínicos adecuados ni bien controlados con dasatinib en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben ser informadas del potencial daño para el feto y evitar el embarazo. Si **DAPIBUS®** se administra durante el embarazo o si la paciente se embaraza durante el tratamiento con **DAPIBUS®**, se le debe comunicar a la paciente el potencial riesgo para el feto.

En estudios no clínicos, se observó toxicidad embriofetal en ratas y conejos, a concentraciones plasmáticas inferiores a las observadas en humanos en dosis terapéuticas de dasatinib. En ratas y conejos, la dosis menores de dasatinib testadas (ratas: 2,5 mg/kg/día [15 mg/m²/día] y conejos: 0,5 mg/kg/día [6 mg/m²/día]) dio como resultado toxicidades embriofetales. Estas dosis produjeron un ABC en la madre de 105 ng•hr/ml (0,3 veces el ABC en mujeres a una dosis de 70 mg dos veces por día) y 44 ng•hr/ml (0,1 veces el ABC humana) en ratas y conejos, respectivamente.

Las toxicidades embriofetales incluyen malformaciones esqueléticas en múltiples sitios (escápula, húmero, fémur, radio, costillas y clavícula) disminución de la osificación (esternón, vértebras torácicas, lumbares y sacras, falanges de miembros inferiores, pelvis y cuerpo del hioides) edema y microhígado.

Lactancia

Si desconoce si dasatinib se excreta por leche materna. Habida cuenta que muchas drogas se excretan por esta vía y teniendo en cuenta el potencial de reacciones adversas en los infantes, se debe tomar la decisión de suspender la droga o discontinuar la lactancia, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico

No se estableció la seguridad y eficacia de **DAPIBUS®** en pacientes menores de 18 años.

Uso geriátrico

En pacientes con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico, 25 pacientes (10%) tenían 65 o más años y 7 pacientes (3%) tenían 75 o más años. De los 2182 pacientes que fueron tratados con dasatinib con resistencia o intolerancia al imatinib, 547 (25%) tuvieron 65 o más años de edad y 105 (5%) tenían 75 o más años.

No se reportaron diferencias en la eficacia entre pacientes mayores y menores

Comparado con los pacientes por debajo de 65 años, los pacientes mayores de 65 años tuvieron más probabilidades de experimentar toxicidad.

Deterioro hepático

Los efectos del deterioro hepático fueron evaluados en voluntarios sanos con función hepática normal y en pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh clase B) y severo (Child-Pugh clase C). Comparado con voluntarios sanos con función hepática normal, los parámetros farmacocinéticos disminuyeron en pacientes con deterioro hepático.

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático.

Se recomienda la toma de recaudos en pacientes con deterioro hepático bajo tratamiento con **DAPIBUS®**.

Deterioro renal

No hay estudios clínicos con dasatinib en pacientes con deterioro de la función renal considerando que el aclaramiento del dasatinib y sus metabolitos por orina es menor al 4%, no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

Interacciones

Drogas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib

Inhibidores de la CYP3A4:

Dasatinib es sustrato de la CYP3A4. En un ensayo clínico en tumores sólidos, se administraron 20 mg de dasatinib una vez por día en forma concurrente con 200 mg de ketoconazol dos veces por día, lo que aumentó la C_{max} y el ABC de dasatinib en cuatro y cinco veces, respectivamente.

El uso concurrente de dasatinib con otras drogas que inhiben la CYP3A4 puede aumentar la exposición de dasatinib y deben ser evitadas. En pacientes que reciben tratamiento con dasatinib, se deben monitorear la toxicidad y se debe considerar una disminución en la dosis de **DAPIBUS®**, si la administración de un potente inhibidor de la CYP3A4 no puede ser evitada.

Drogas que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib

Inductores de la CYP3A4

Cuando una sola dosis de dasatinib se administró luego de 8 días de administración continua de rifampicina (600 mg), un potente inductor de la CYP3A4, la C_{max} y el ABC media de dasatinib, disminuyó un 81% y 82%,

respectivamente. Se deben considerar agentes alternativos con un potencial de inducción menor. Si **DAPIBUS®** se administra en forma concurrente con un inductor de la CYP3A4, se debe considerar una disminución en la dosis de **DAPIBUS®**.

Antiácidos

Los datos preclínicos demuestran que la solubilidad de dasatinib es dependiente del pH. En un ensayo clínico de 24 sujetos sanos, la administración de 30 ml de hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio dos horas antes de una dosis única de 50 mg de dasatinib, no se observaron cambios relevantes en el ABC de dasatinib, sin embargo la C_{max} de dasatinib aumentó en un 26%.

Cuando se les administró 30 ml de hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio fue administrada a los mismo sujetos en forma concomitante con 50 mg de dasatinib, se observó una disminución en el ABC de dasatinib en un 55% y una disminución del 58% en la C_{max} . La administración simultánea de dasatinib con antiácidos debe ser evitada. Si es necesaria una terapia antiácida, la dosis de antiácidos debe ser administrado al menos dos horas antes o dos horas después de la dosis de **DAPIBUS®**.

Antagonistas H2 / Inhibidores de la bomba de protones.

La supresión por largo tiempo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo: famotidina y omeprazol) es probable que disminuya la exposición a dasatinib. En un ensayo clínico con 24 sujetos sanos, la administración de una sola dosis de dasatinib (50 mg) 10 horas después de famotidina disminuyó el ABC y C_{max} de dasatinib en un 61% y 63%, respectivamente. En otro estudio clínico con 14 sujetos sanos, la administración de una sola dosis de 100 mg de dasatinib 22 horas después de una dosis de omeprazol (40 mg) en fase de meseta, disminuyó el ABC y C_{max} de dasatinib en un 43% y 42% respectivamente. No se recomienda el uso concomitante de antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones con **DAPIBUS®**. El uso de antiácidos (al menos dos horas antes y dos horas después de la dosis de **DAPIBUS®**), debe considerarse en lugar de antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones en pacientes en tratamiento con **DAPIBUS®**.

Drogas que pueden alterar sus concentraciones plasmáticas por dasatinib

Sustratos CYP3A4: cuando se administró en forma conjunta dasatinib (100 mg) con simvastatina, en 54 sujetos sanos la C_{max} y ABC media, de simvastatina disminuyó en un 37% y 20%, respectivamente. De esta manera, los sustratos de la CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho como, alfentanilo, astemizol, terfenadina, cisaprida, ciclosporina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus o alcaloides del argot (ergotamina, dihidroergotamina) deben administrarse con precaución en pacientes recibiendo dasatinib.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones en la Fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad (dos años) se administró a ratas una dosis de dasatinib de 0,3; 1 y 3 mg/kg/día. La dosis más alta resultó en una exposición plasmática (ABC) equivalente a la exposición humana de 70 mg dos veces por día. Dasatinib indujo (en forma estadísticamente significativa) un aumento en la incidencia de carcinoma de células escamosas y papilomas de útero y cuello uterino (hembras con altas dosis) y adenoma de próstata en dosis bajas en machos.

Dasatinib fue clastogénico cuando se testó *in vitro* en células de ovario de hámster Chino, con y sin activación metabólica. Dasatinib no fue mutagénico cuando se testó *in vitro* (ensayos de células bacterianas - Ames) y no fue genotóxico en un estudio de micronúcleo de rata, *in vivo*. No se estudió los efectos del dasatinib en la fertilidad (machos y hembras). Sin embargo, los resultados de estudios de toxicidad de dosis repetidas en múltiples especies indican que dasatinib puede perjudicar la función reproductiva y fertilidad. Los efectos evidenciados en los machos incluyeron la disminución del tamaño y secreción de las vesículas seminales, próstata inmadura, vesícula seminal y testículos. La administración de dasatinib dio como resultado inflamación uterina y mineralización en monos y quistes ováricos e hipertrofia ovárica en roedores.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias
No se han efectuado estudios de los efectos del dasatinib sobre la capacidad de manejar vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad de sufrir alguna reacción adversa como mareos o visión borrosa durante el tratamiento. Por lo tanto es recomendable que cuando conduzcan un automóvil o operen maquinas lo hagan con precaución.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en los ensayos clínicos:

- Mielosupresión.
- Eventos relacionados con sangrado.
- Retención de líquidos.
- Prolongación del intervalo QT.
- Falla cardíaca congestiva, disfunción del ventrículo izquierdo e infarto de miocardio.
- Hipertensión arterial pulmonar.

Habida cuenta que los ensayos clínicos fueron conducidos en una amplia variedad de condiciones, la frecuencia de las reacciones adversas que fueron reportadas no pueden ser directamente comparadas con frecuencias de otros estudios y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica habitual.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de dasatinib en ensayos clínicos que incluyeron 258 pacientes con LMC de reciente diagnóstico y 2182 pacientes con LMC o LLA Ph+ resistentes o intolerantes al imatinib.

La dosis diaria en promedio fue de 99 mg, en pacientes con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico, con una duración media de terapia de 37 meses y un seguimiento de 36 meses.

En los ensayos clínicos con pacientes con LMC o LLA Ph+ intolerantes o resistentes al imatinib, 1520 pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de dos años y 662 pacientes con diagnóstico de LMC tuvieron un seguimiento de 60 meses (dosis de inicio 100 mg/día; 140 mg/día, 50 mg/dos veces por día o 70 mg/dos veces por día). Entre los pacientes con fase crónica de LMC y resistencia o intolerancia al imatinib, la duración media de tratamiento con dasatinib (100 mg/día) fue de 24 meses (rango = 1 - 33 meses).

La duración media del tratamiento con dasatinib 140 mg/día fue de 15 meses (rango = 0,03 a 36 meses) para la LMC en fase acelerada, 3 meses (rango = 0,03 a 29 meses) para la LMC en fase blástica mieloide y 3 meses (rango = 0,1 a 10 meses) para la LMC blástica linfóide.

La mayoría de los pacientes tratados con dasatinib experimentaron reacciones adversas al fármaco en algún momento. En los ensayos clínicos con pacientes con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico, la droga fue discontinuada por reacciones adversas en el 6% de los pacientes tratados con dasatinib con un mínimo de 12 meses de seguimiento. Luego de 36 meses de seguimiento, la tasa de discontinuación fue del 9%. En los pacientes con resistencia o intolerancia a la terapia previa con imatinib, la tasa de discontinuación por reacciones adversas a los dos años fue del 15% en fase crónica por LMC (en todas las dosis), 16% en la fase acelerada de la LMC (todas las dosis), 15% en la fase blástica mieloide de la LMC, 8% en la LMC fase blástica linfóide y 8% en la LLA Ph+. En los ensayos clínicos de optimización de la dosis en pacientes con resistencia o intolerancia a la terapia previa con imatinib y con LMC en fase crónica con un mínimo de seguimiento de 60 meses, la tasa de discontinuación por reacciones adversas fue del 18% en pacientes tratados con 100 mg/día.

Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en $\geq 10\%$) de los pacientes con LMC de reciente diagnóstico fueron: mielosupresión, retención hídrica (derrame pleural, edema superficial localizado, edema generalizado), diarrea, cefalea, dolor músculo esquelético, erupción y náuseas. El derrame pleural fue reportado en 31 pacientes.

En los pacientes con resistencia o intolerancia a la terapia previa con imatinib, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) fueron: mielosupresión, retención de líquidos, diarrea, cefalea, disnea, erupción dérmica, fatiga y hemorragia.

Los reportes adversos más frecuentes en pacientes con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico incluyeron: derrame pleural (2%), hemorragia (2%), falla cardíaca congestiva (1%), hipertensión pulmonar (1%), y pirexia (1%). Las reacciones adversas más frecuentemente

reportadas en pacientes con intolerancia o resistencia a una terapia previa con imatinib incluyeron: derrame pleural (11%), sangrado gastrointestinal (4%), neutropenia febril (4%), disnea (3%), neumonía (3%), pirexia (3%), diarrea (3%), infección (2%), falla cardíaca congestiva/disfunción cardíaca (2%), derrame pericárdico (1%) y hemorragia en SNC (1%).

Reacciones adversas reportadas $\geq 10\%$ en pacientes con LMC fase crónica de reciente diagnóstico (seguimiento mínimo 36 meses)				
Términos	Todos los grados		Grado 3 / 4	
	Dasatinib N = 258	Imatinib N = 258	Dasatinib N = 258	Imatinib N = 258
Porcentaje de pacientes (%)				
Retención hídrica	23	43	1	1
Derrame pleural	12	0	<1	0
Edema superficial localizado	10	36	0	<1
Edema generalizado	3	7	0	0
Falla cardíaca congestiva/disfunción cardíaca ^a	2	1	<1	<1
Derrame pericárdico	2	<1	<1	0
Hipertensión pulmonar	1	0	0	0
Edema pulmonar	<1	0	0	0
Diarrea	18	19	<1	1
Cefalea	12	10	0	0
Dolor músculo esquelético	12	16	0	<1
Erupción ^b	11	17	0	1
Náuseas	9	21	0	0
Fatiga	8	11	<1	0
Mialgia	6	12	0	0
Hemorragia ^c	6	5	1	1
Sangrado gastrointestinal	2	4	8	9
Otro sangrado ^d	5	5	0	1
Sangrado SNC	0	<1	0	<1
Vómitos	5	10	0	0
Espasmos musculares	4	19	0	<1

^a Incluye: falla cardíaca aguda, falla cardíaca congestiva, cardiomiopatía, disfunción diastólica, disminución de la fracción de eyección y disfunción del ventrículo izquierdo.
^b Incluye eritema, eritema multiforme, rash, rash generalizado, rash macular, rash papular, rash pustular, exfoliación dérmica y rash vesicular.
^c Reacciones adversas de especial interés < 10%
^d Incluye: hemorragia conjuntival, hemorragia auditiva, equimosis, epistaxis, hemorragia ocular, hemorragia gingival, hematoma, hematuria, hemoptisis, hematoma intra abdominal, petequias, hemorragia escleral, hemorragia uterina y hemorragia vaginal.

Las tasas acumulativas de la mayoría de reacciones adversas (todos los grados) en los pacientes con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico fue similar luego de 12 y 36 meses de seguimiento: disfunción (2% vs. 2%), derrame pericárdico (2% vs. 3%), edema de pulmón (<1% vs. 1%), sangrado gastrointestinal (2% vs. 2%), diarrea (18% vs. 21%) y edema generalizada (3% vs. 3%).

Las tasas de reacciones adversas acumulativas (todos los grados) que aumentaron entre los 12 meses y 36 meses como mínimo de seguimiento incluyeron: retención hídrica (23% vs. 31%), derrame pleural (12% vs. 19%), y edema superficial (10% vs. 13%). Un total de 9 pacientes (3,5%) discontinuaron el ensayo por derrame pleural.

A los 36 meses, hubo 17 muertes en los pacientes tratados con dasatinib (6,6%) y 20 muertes en los pacientes tratados con imatinib (7,7%); 1 en cada grupo, a juicio del investigador, fue relacionado con la droga en estudio.

Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LMC en fase crónica, intolerantes o resistentes a la terapia con imatinib (seguimiento mínimo 60 meses)		
Términos	100 mg/día	
	Crónico (N = 165)	
	Todos los grados	Grado 3 / 4
	Porcentaje (%) de los pacientes	
Retención hídrica	34	4
Edema superficial localizado	18	0
Derrame pleural	18	2
Edema generalizado	3	0
Derrame pericárdico	2	1
Falla cardíaca congestiva / disfunción cardíaca ^a	0	0
Edema pulmonar	0	1
Cefalea	33	1
Diarrea	27	2
Fatiga	24	2
Disnea	20	2
Dolor músculo esquelético	19	2
Náuseas	18	1
Erupción en la piel ^b	17	2
Mialgia	13	0
Artralgia	12	1
Infección (incluida bacteriana, viral, fúngica y no específica)	12	1
Dolor abdominal	12	1
Hemorragia	11	1
Sangrado gastrointestinal	2	1
Sangrado SNC	0	0
Vómitos	7	1
Pírexia	5	1
Neutropenia febril	1	1

^a Incluye disfunción ventricular, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva, disfunción diastólica, disminución de la fracción de eyección y falla ventricular.

^b Incluye erupción por drogas, eritema, eritema multiforme, eritrosis, rash exfoliativo, eritema generalizado, rash genital, rash por calor, millia, rash, rash eritematoso, rash folicular, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash prurítico, rash pustular, exfoliación de la piel, irritación de la piel, urticaria vesiculosa y

rash vesicular.

Con un mínimo de 60 meses, la tasa acumulativa de reacciones adversas (todos los grados) en pacientes con fase crónica de LMC tratados con una dosis de inicio de 100 mg/día, fueron idénticas con un mínimo de seguimiento entre 24 a 60 meses que incluían: falla cardíaca congestiva/disfunción cardíaca; derrame pleural; edema de pulmón y sangrado gastrointestinal o similar para diarrea (27% vs. 28%) y edema generalizado (3% vs. 4%). La tasas acumulativas de reacciones adversas (todos los grados) aumentaron entre los 24 meses a 60 meses con un mínimo de seguimiento: retención hídrica (34% vs. 42%), derrame pleural (18% vs. 24%) y edema superficial (18% vs. 21%). La tasa acumulativa de grado 3 o 4 de derrame pleural fue del 2% vs. 4%, respectivamente.

Reacciones adversas reportadas en ≥ 10 % de los pacientes con LMC en fase avanzada resistentes o intolerantes a la terapia anterior con imatinib						
Término	140 mg / día					
	Acelerada N = 157		Blástica mieloide N = 74		Blástica linfoide N = 33	
	Todos los grados	Grado 3 / 4	Todos los grados	Grado 3 / 4	Todos los grados	Grado 3 / 4
Porcentaje (%) de pacientes						
Retención hídrica	35	8	34	7	21	6
Edema superficial localizado	18	1	14	0	3	0
Derrame pleural	21	7	20	7	21	6
Edema generalizado	1	0	3	0	0	0
Derrame pericárdico	3	1	0	0	0	0
Falla cardíaca congestiva / disfunción cardíaca ^a	0	0	4	0	0	0
Edema pulmonar	1	0	4	3	0	0
Cefalea	27	1	18	1	15	3
Diarrea	31	3	20	5	18	0
Fatiga	19	2	20	1	9	3
Disnea	20	3	15	3	3	3
Dolor músculo esquelético	11	0	8	1	0	0
Náuseas	19	1	23	1	21	3
Erupción cutánea ^b	15	0	16	1	21	0
Mialgia	7	1	7	1	3	0
Artralgia	10	0	5	1	0	0
Infección (incluyendo viral, bacteriana, fúngica y no especificada)	10	6	14	7	9	0
Dolor abdominal	6	0	8	3	3	0
Hemorragia	26	7	19	9	24	9

Sangrado gastrointestinal	8 1	6 1	9 0	7 0	9 3	3 3
Sangrado SNC						
Vómitos	11	1	12	0	15	0
Pirexia	11	2	18	3	6	0
Neutropenia febril	4	4	12	12	12	12
^a incluye disfunción ventricular, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva, disfunción diastólica, disminución de la fracción de eyección y falla ventricular ^b incluye erupción por drogas, eritema, eritema multiforme, eritrosis, rash exfoliativo, eritema generalizado, rash genital, rash por calor, milia, rash, rash eritematoso, rash folicular, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash prurítico, rash pustular, exfoliación dérmica, irritación de la piel, urticaria vesiculosa y rash vesicular.						

Anormalidades del laboratorio

La mielosupresión fue comúnmente reportada en todas la poblaciones de pacientes. La frecuencia de neutropenia, trombocitopenia y anemia grado 3 o 4 fue mayor en pacientes con LMC en fase avanzada que en la fase crónica. La mielosupresión fue reportada en pacientes con laboratorio basal normal como en aquellos pacientes con anomalías de laboratorio preexistentes.

La recuperación, en los pacientes que experimentaron mielosupresión severa, ocurre generalmente luego de la interrupción de la dosis o reducción de la misma. La discontinuación permanente ocurrió en el 2% de los pacientes con LMC de reciente diagnóstico y en el 5% de los pacientes con resistencia o intolerancia a la terapia previa con imatinib.

Se reportó en pacientes con LMC en todas las fases - pero con mayor frecuencia en la crisis blástica de la LMC - un aumento en las transaminasas o bilirrubina grado 3 o 4 e hipocalcemia, hipocalcemia e hipofosfatemia de grado 3 o 4. El aumento en las transaminasas o bilirrubina fue manejada, usualmente, con disminución o interrupción de la dosis. Los pacientes que desarrollaron hipocalcemia grado 3 o 4 durante la terapia con dasatinib, se recuperaron - generalmente - con suplementos de calcio orales.

Las anomalías de laboratorio informadas en pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada se muestran en la siguiente tabla. No hubo discontinuaciones del tratamiento con dasatinib en esta población de pacientes debido a los parámetros bioquímicos de laboratorio.

Anormalidades de laboratorio en pacientes con LMC de reciente diagnóstico en fase crónica (seguimiento mínimo 36 meses)		
	Dasatinib N = 258	Imatinib N = 258
	Porcentaje (%) de los pacientes	
Parámetros hematológicos		
Neutropenia	22	20
Trombocitopenia	19	10
	11	7

Anemia		
Parámetros bioquímicos		
Hipofosfatemia	5	24
Hipocalemia	0	2
Hipocalcemia	3	2
Aumento ALAT	<1	1
Aumento ASAT	<1	1
Aumento bilirrubina	1	0
Aumento creatinina	<1	1

Grados CTC (criterios de toxicidad común - NCI): neutropenia (Grado 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocitopenia (Grado 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemia (hemoglobina Grado 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, Grado 4 < 65 g/l); aumento de la creatinina (Grado 3 $> 3 - 6 \times$ valor superior normal (VSN), Grado 4 $> 6 \times$ VSN); aumento de la bilirrubina (Grado 3 $> 3-10 \times$ VSN, Grado 4 $> 10 \times$ VSN); aumento ALAT o ASAT (Grado 3 $> 5-20 \times$ VSN, Grado 4 $> 20 \times$ VSN); hipocalcemia (Grado 3 $< 7,0-6,0$ mg/dl, Grado 4 $< 6,0$ mg/dl); hipofosfatemia (Grado 3 $< 2,0-1,0$ mg/dl, Grado 4 $< 1,0$ mg/dl); hipocalemia (Grado 3 $< 3,0-2,5$ mmol/l, Grado 4 $< 2,5$ mmol/l).

Las anomalías de laboratorio informadas en pacientes con LMC con resistencia o intolerancia a imatinib que recibieron las dosis iniciales recomendadas de dasatinib se muestran clasificadas según la fase de la enfermedad en la siguiente tabla.

Anormalidades en el laboratorio (grado 3/4) en estudios clínicos de LMC, en pacientes resistentes o intolerantes a una terapia previa con imatinib				
	LMC fase crónica	LMC fase acelerada		
		140 mg/día		
	100 mg/día (N = 165)	Fase acelerada (N = 157)	Fase blástica Mieloide (N = 74)	Fase blástica linfoide (N = 33)
Porcentaje (%) de pacientes				
Parámetros hematológicos				
Neutropenia	36	58	77	79
Trombocitopenia	23	63	78	85
Anemia	13	47	74	52
Parámetros bioquímicos				
Hipofosfatemia	10	13	12	18
Hipocalemia	2	7	11	15
Hipocalcemia	<1	4	9	12
Aumento ALAT	0	2	5	3
Aumento ASAT	<1	0	4	3
Aumento bilirrubina	<1	1	3	6
Aumento creatinina	0	2	8	0

Grados CTC (criterios de toxicidad común - NCI): neutropenia (Grado 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocitopenia (Grado 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemia (hemoglobina Grado 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, Grado 4 < 65 g/l); aumento de la creatinina (Grado 3 $> 3 - 6 \times$ valor superior normal (VSN), Grado 4 $> 6 \times$ VSN); aumento de la bilirrubina (Grado 3 $> 3 - 10 \times$ VSN, Grado 4 $> 10 \times$ VSN); aumento ALAT o ASAT (Grado 3 $> 5 - 20 \times$ VSN, Grado 4 $> 20 \times$ VSN); hipocalcemia (Grado 3 $< 7,0 - 6,0$ mg/dl, Grado 4 $< 6,0$ mg/dl); hipofosfatemia (Grado 3 $< 2,0 - 1,0$ mg/dl, Grado 4 $<$

1,0 mg/dL); hipocalemia (Grado 3 < 3,0 - 2,5 mmol/l, Grado 4 < 2,5 mmol/l).

Entre los pacientes con LMC en fase crónica que fueron resistentes o intolerantes a una terapia previa de imatinib, la toxicidad grado 3 o 4 en las citopenias fue similar a los 2 y 5 años: neutropenia (36% vs. 36%), trombocitopenia (23% vs. 24%) y anemia (13% vs. 13%).

Leucemia linfoblástica aguda, cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+)

Un total de 135 pacientes con diagnóstico de LLA Ph+ fueron tratados con dasatinib en estudios clínicos. La duración media del tratamiento fue de tres meses (rango = 0,03 a 31 meses).

El perfil de seguridad de pacientes con LLA Ph+ fue similar a los pacientes con LMC en fase blástica.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron: retención hídrica, como derrame pleural (24%) y edema superficial (19%), desórdenes gastrointestinales, como diarrea (31%), náuseas (24%), y vómitos (16%). Hemorragia (19%), pirexia (17%), erupciones cutáneas (16%), y disnea (16%) fueron también frecuentemente reportadas. Las reacciones adversas serias fueron: derrame pleural (11%), sangrado gastrointestinal (7%), neutropenia febril (6%), infección (5%), pirexia (4%), neumonía (3%), diarrea (3%), náuseas (2%), vómitos (2%) y colitis (2%).

Datos adicionales de los ensayos clínicos

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en pacientes tratados con dasatinib en una frecuencia de $\geq 10\%$, $1\% - < 10\%$, $0,1\% - < 1\%$, o $< 0,1\%$.

Desórdenes gastrointestinales: $1\% - < 10\%$: inflamación de la mucosa intestinal (mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, constipación, gastritis, colitis (colitis neutropénica), desórdenes del tejido blando de la boca; $0,1\% - < 1\%$: ascitis, disfagia, fisura anal, úlceras gastrointestinales, esofagitis, pancreatitis; $< 0,1\%$: pérdidas de proteínas, íleo.

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

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo: $1\% - < 10\%$: prurito, alopecia, acné, piel seca, hiperhidrosis, urticaria, dermatitis (eczema); $0,1\% - < 1\%$: desórdenes de la pigmentación, úlcera dérmica, condiciones ampollares, fotosensibilidad, desórdenes ungueales, dermatosis neutrofílica aguda febril, paniculitis, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: $\geq 10\%$: tos; $1\% - < 10\%$: infiltrados pulmonares, neumonitis, hipertensión pulmonar; $0,1\% - < 1\%$: asma, broncoespasmo; $< 0,1\%$: síndrome de distres respiratorio del adulto.

Desórdenes del sistema nervioso: 1% - < 10%: neuropatía (neuropatía periférica), vértigo, disgeusia, somnolencia; 0,1% - < 1%: amnesia, temblores, síncope; < 0,1%: convulsiones, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, neuritis óptica, parálisis del VII par.

Desórdenes de la sangre y sistema linfático: 1% - < 10%: pancitopenia; < 0,1%: aplasia pura de glóbulos rojos.

Desórdenes del tejido músculo esquelético y conectivo: 1% - < 10%: debilidad muscular; 0,1% - < 1%: rigidez muscular, espasmos musculares; rabdomiolisis; < 0,1%: tendinitis, inflamación muscular.

Investigaciones: 1% - < 10%: aumento de peso, disminución de peso; 0,1% - < 1%: aumento de la CPK.

Infecciones e infestaciones: 1% - < 10%: neumonía (bacteriana, viral o micótica), infección / inflamación del tracto respiratorio superior, infección por herpes virus, enterocolitis; 0,1% - < 1%: sepsis (evolución fatal: 0,2%).

Metabolismo y desórdenes de la nutrición: 1% - < 10%: anorexia, disturbios del apetito; 0,1% - < 1%: hiperuricemia, hipoalbuminemia.

Desórdenes cardiacos: 1% - < 10%: arritmia (taquicardia), palpitaciones; 0,1% - < 1%: angina de pecho, cardiomegalia, pericarditis, arritmia ventricular (taquicardia ventricular); < 0,1%: *cor pulmonare*, miocarditis, síndrome coronario agudo.

Desórdenes oculares: 1% - < 10%: desórdenes visuales (disturbios visuales, visión borrosa y disminución de la agudeza visual), ojo seco; 0,1% - < 1%: conjuntivitis; < 0,1%: deterioro visual.

Desórdenes vasculares: 1% - < 10%: enrojecimiento, hipertensión; 0,1% - < 1%: hipotensión, tromboflebitis; < 0,1%: livedo reticularis.

Desórdenes psiquiátricos: 1% - < 10%: insomnio, depresión; 0,1% - < 1%: ansiedad, labilidad afectiva, estado confusional, disminución de la libido.

Desórdenes del sistema reproductor y mama: 0,1% - < 1%: ginecomastia, menstruaciones irregulares.

Injuria, intoxicación y complicaciones del procedimiento: 1% - < 10%: contusión.

Desórdenes del oído y laberinto: 1% - < 10%: tinnitus; 0,1% - < 1%: vértigo.

Desórdenes hepatobiliares: 0,1% - < 1%: colestasis, colecistitis, hepatitis.

Desórdenes renales y urinarios: 0,1% - < 1%: aumento de la frecuencia urinaria, falla renal, proteinuria.

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas: 0,1% - < 1%: síndrome de lisis tumoral.

Desórdenes del sistema inmune: 0,1% - < 1%: hipersensibilidad (eritema nodoso).

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el periodo pos aprobación. Habida cuenta que estas reacciones fueron reportadas en forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es

posible realmente estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga.

Desórdenes cardíacos: fibrilación auricular, aleteo auricular

Desórdenes vasculares: trombosis / embolismo (incluido: embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda)

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: enfermedad del intersticio pulmonar, hipertensión arterial pulmonar.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia de sobredosis con dasatinib en los ensayos clínicos son limitados a aislados casos. La mayor sobredosis fue de 280 mg/día por una semana, que fue comunicado en dos pacientes que desarrollaron mielosupresión severa y sangrado. Habida cuenta que dasatinib está asociado con mielosupresión severa, los pacientes que ingieran más de la dosis recomendada deben ser estrechamente monitoreados para pesquisar episodios de mielosupresión y darles el apropiado tratamiento de soporte.

La sobredosis aguda en animales se asoció con cardiotoxicidad. Se comprobó cardiotoxicidad, necrosis ventricular y hemorragia valvular/ventricular/auricular con una sola dosis de ≥ 100 mg/kg (600 mg/m²) en roedores. Además, se reportó una tendencia al aumento de la presión sistólica y diastólica con una dosis única de ≥ 10 mg/kg (120 mg/m²).

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

PRESENTACIONES

DAPIBUS® 20 mg: envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

DAPIBUS® 50 mg: envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

DAPIBUS® 70 mg: envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

DAPIBUS® 100 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

DAPIBUS® comprimidos recubiertos deben almacenarse a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich - Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras N° 2469/71 esquina Uruguay N° 3688, Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

Fecha última revisión:


firma Digital

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT


firma Digital

ARGOMEDO Andrea Vanina
Co-Directora-Técnica-Apoderada
BIOPROFARMA S.A.
30649364040


firma Digital

PEREZ Marina
Director-Técnico
Bioprofarma S.A.
30-64936404-0

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO
ALUMINIO**

**DAPIBUS®
DASATINIB 20 mg**

Comprimidos Recubiertos

Lote:

Vencimiento:

Bioprofarma S.A.
Industria Argentina


Chiale
firma
Digital

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT


Argomedo
firma
Digital

ARGOMEDO Andrea Vanina
Co-Directora Técnica-Apoderada
BIOPROFARMA S.A.
30649364040


Perez
firma
Digital

PEREZ Marina
Director Técnico
Bioprofarma S.A.
30-64936404-0

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO
ALUMINIO**

**DAPIBUS®
DASATINIB 50 mg**

Comprimidos Recubiertos

Lote:

Vencimiento:

Bioprofarma S.A.
Industria Argentina


firma Digital

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT


firma Digital

ARGOMEDO Andrea Vanina
Co-Directora Técnica-Apoderada
BIOPROFARMA S.A.
30649364040


firma Digital

PEREZ Marina
Director Técnico
Bioprofarma S.A.
30-64936404-0

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO
ALUMINIO**

**DAPIBUS®
DASATINIB 70 mg**

Comprimidos Recubiertos

Lote:

Vencimiento:

Bioprofarma S.A.
Industria Argentina


firma/
Digital

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT


firma/
Digital

ARGOMEDO Andrea Vanina
Co-Directora Técnica-Apoderada
BIOPROFARMA S.A.
30649364040


firma/
Digital

PEREZ Marina
Director Técnico
Bioprofarma S.A.
30-64936404-0

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO
ALUMINIO**

**DAPIBUS®
DASATINIB 100 mg**

Comprimidos Recubiertos

Lote:

Vencimiento:

Bioprofarma S.A.
Industria Argentina


firma Digital

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT


firma Digital

ARGOMEDO Andrea Vanina
Co-Directora-Técnica-Apoderada
BIOPROFARMA S.A.
30649364040


firma Digital

PEREZ Marina
Director-Técnico
Bioprofarma S.A.
30-64936404-0

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO
ESTUCHE**

**DAPIBUS®
DASATINIB 20 mg**

Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada.
Contenido por unidad de venta: 60 comprimidos recubiertos.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib.....	20,0 mg
Lactosa monohidrato.....	30,0 mg
Polvo de celulosa.....	46,7 mg
Croscarmelosa sódica.....	1,5 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	0,8 mg
Estearato de magnesio.....	1,0 mg
Opadry II blanco.....	2,97 mg
Laca D&C amarillo N°10.....	0,03 mg

Lote:

Vencimiento:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras N° 2469/71 esquina Uruguay N° 3688,
Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires.

Especialidad Medicinal autorizada por el Minis
Certificado N°



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud.
ANMAT


BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

República Autónoma de Buenos Aires, Argentina

(54-11) 4016-6200

(54-11) 4016-6222

 www.bioprofarma.com

Co-Directora Técnica-Apoderada

BIOPROFARMA S.A.

30649364040



PEREZ Marina
Director Técnico
Bioprofarma S.A.
30-64936404-0

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO
ESTUCHE**

**DAPIBUS®
DASATINIB 50 mg**

Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada.
Contenido por unidad de venta: 60 comprimidos recubiertos.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib.....50,0 mg
Lactosa monohidrato.....75,0 mg
Polvo de celulosa.....116,75 mg
Croscarmelosa sódica.....3,75 mg
Dióxido de silicio coloidal.....2,0 mg
Estearato de magnesio.....2,5 mg
Opadry II blanco.....7,43 mg
Laca D&C amarillo N°10.....0,08 mg

Lote:

Vencimiento:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras N° 2469/71 esquina Uruguay N° 3688,
Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires.


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT


BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

(54-11) 4016-6200

(54-11) 4016-6222

 ARGOMEDIOFARMA S.A. Argentina

Co-Directora Técnica-Apoderada

BIOPROFARMA S.A.

30649364040



PEREZ Marina
Director Técnico
Bioprofarma S.A.
30-64936404-0

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO
ESTUCHE**

**DAPIBUS®
DASATINIB 50 mg**

Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada.
Contenido por unidad de venta: 60 comprimidos recubiertos.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib.....50,0 mg
Lactosa monohidrato.....75,0 mg
Polvo de celulosa.....116,75 mg
Croscarmelosa sódica.....3,75 mg
Dióxido de silicio coloidal.....2,0 mg
Estearato de magnesio.....2,5 mg
Opadry II blanco.....7,43 mg
Laca D&C amarillo N°10.....0,08 mg

Lote:

Vencimiento:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras N° 2469/71 esquina Uruguay N° 3688,
Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

(54-11) 4016-6200

(54-11) 4016-6222

ARACOMEDIO Farmas.com

Co-Directora Técnica-Apoderada

BIOPROFARMA S.A.

30649364040



PEREZ Marina
Director Técnico
Bioprofarma S.A.
30-64936404-0

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO
ESTUCHE**

**DAPIBUS®
DASATINIB 100 mg**

Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada.
Contenido por unidad de venta: 30 comprimidos recubiertos.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib.....100,0 mg
Lactosa monohidrato.....150,0 mg
Polvo de celulosa.....233,5 mg
Croscarmelosa sódica.....7,5 mg
Dióxido de silicio coloidal.....4,0 mg
Estearato de magnesio.....5,0 mg
Opadry II blanco.....14,85 mg
Laca D&C amarillo N°10.....0,15 mg

Lote:

Vencimiento:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras N° 2469/71 esquina Uruguay N° 3688,
Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires.

Especialidad Medicinal autorizada por el Minis
Certificado N°



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

(54-11) 4016-6200

(54-11) 4016-6222

www.bioprofarma.com.ar

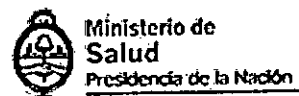
Co-Directora Técnica-Apoderada

BIOPROFARMA S.A.

30649364040



PEREZ Marina
Director Técnico
Bioprofarma S.A.
30-64936404-0



Buenos Aires, 04 DE SEPTIEMBRE DE 2014.-

DISPOSICIÓN N° 6337

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 57508

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOPROFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7135

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DAPIBUS

Nombre Genérico (IFA/s): DASATINIB

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

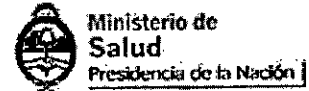
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1034AAD), CABA



Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

DASATINIB 20 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 30 mg NÚCLEO
POLVO DE CELULOSA 46,7 mg NÚCLEO
CROSCARMELOSA SODICA 1,5 mg NÚCLEO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,8 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO
OPADRY II BLANCO 2,97 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMINICA DE AMARILLO DE QUINOLEINA (CI=47,005) 0,03 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: CADA FRASCO CONTIENE 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CADA ENVASE CONTIENE UN FRASCO.

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE06

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: DAPIBUS® (dasatinib) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con: • Leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica. La efectividad del dasatinib se basa en la respuesta citogenética y en la tasa de respuesta molecular mayor. • LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o en fase blástica mieloide o linfoidea con resistencia o intolerancia a terapias anteriores, donde se incluye al Imatinib. • Leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph + con resistencia o intolerancia a tratamientos anteriores.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	418/10-8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS Nº 2469/71 ESQUINA URUGUAY Nº 3688	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	418/10-8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS Nº 2469/71 ESQUINA URUGUAY Nº 3688	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



BIOPROFARMA S.A.	5283/09	TERRADA 1270	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------	---------	--------------	----------------------------	---------------------

Nombre comercial: DAPIBUS

Nombre Genérico (IFA/s): DASATINIB

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
DASATINIB 100 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO 150 mg NÚCLEO POLVO DE CELULOSA 233,5 mg NÚCLEO CROSCARMELOSA SODICA 7,5 mg NÚCLEO DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4 mg NÚCLEO ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg NÚCLEO OPADRY II BLANCO 14,85 mg CUBIERTA 1 LACA ALUMINICA DE AMARILLO DE QUINOLEINA (CI=47,005) 0,15 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: CADA FRASCO CONTIENE 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CADA ENVASE CONTIENE UN FRASCO.

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

