



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1194-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 23 de Octubre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-001823-18-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001823-18-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FONTRAX / DASATINIB (COMO MONOHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 20 mg, 50 mg, 70 mg Y 100 mg, aprobada por Certificado N° 55.922.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FONTRAX / DASATINIB (COMO MONOHIDRATO), Forma

farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 20 mg, 50 mg, 70 mg Y 100 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2018-36951008-APN-DERM#ANMAT (20 mg); IF-2018-36951000-APN-DERM#ANMAT (50 mg); IF-2018-36950976-APN-DERM#ANMAT (70 mg); IF-2018-36950947-APN-DERM#ANMAT (100 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-36951039-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-36951050-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.922, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001823-18-7

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.10.23 17:18:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.23 17:18:38 -0300



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

PROYECTO DE ROTULO

FONTRAX®
DASATINIB (como monohidrato) 20 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	20 mg
Crospovidona	4,5 mg
Cellastose 80	70,26 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,5 mg
Talco	2,85 mg
Estearil fumarato de sodio	2 mg
Hipromelosa 2910/5	1,29 mg
Polietilenglicol 8000	0,35 mg
Dióxido de titanio	0,85 mg
Metilparabeno	0,02 mg
Lactosa micronizada	0,64 mg
Agua purificada	21 mg

PRESENTACION

30 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Conservar a una temperatura hasta 30°C


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 55.922

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 Nº519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 60



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

2



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-36951008-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 2 de Agosto de 2018

Referencia: 1823-18-7 rotulo fontrax 20 mg.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.02 07:25:13 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.02 07:25:13 -03'00'



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

PROYECTO DE ROTULO

FONTRAX®
DASATINIB (como monohidrato) 50 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	50 mg
Crospovidona	11,25 mg
Cellactose 80	175,65 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,25 mg
Talco	6,85 mg
Estearil fumarato de sodio	5mg
Hipromelosa 2910/5	2,83 mg
Polietilenglicol 8000	0,77 mg
Dióxido de titanio	1,85 mg
Metilparabeno	0,04 mg
Lactosa micronizada	1,4 mg
Agua purificada	47 mg

PRESENTACION

30 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Conservar a una temperatura hasta 30°C


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

3


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 55.922

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 60



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-36951000-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 2 de Agosto de 2018

Referencia: 1823-18-7 rotulo fontrax 50 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.02 07:25:01 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.02 07:25:02 -03'00'



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

PROYECTO DE ROTULO

FONTRAX®
DASATINIB (como monohidrato) 70 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	70 mg
Crospovidona	15,75 mg
Cellactose 80	245,91 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,75 mg
Talco	9,22 mg
Estearil fumarato de sodio	7 mg
Hipromelosa 2910/5	3,4 mg
Polietilenglicol 8000	0,93 mg
Dióxido de titanio	2,22 mg
Metilparabeno	0,045 mg
Lactosa micronizada	1,68 mg
Agua purificada	56 mg

PRESENTACION

30 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

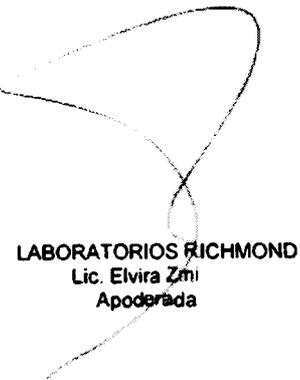
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Conservar a una temperatura hasta 30°C


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

5


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zmi
Apoderada



FONTRAX®

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 55.922

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 60



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

6



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-36950976-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 2 de Agosto de 2018

Referencia: 1823-18-7 rotulo fontrax 70 mg.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.02 07:24:35 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.02 07:24:36 -03'00'

PROYECTO DE ROTULO

FONTRAX®
DASATINIB (como monohidrato) 100 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	100 mg
Crospovidona	22,50 mg
Cellactose 80	351,30 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg
Talco	13,18 mg
Estearil fumarato de sodio	10 mg
Hipromelosa 2910/5	4,85 mg
Polietilenglicol 8000	1,33 mg
Dióxido de titanio	3,18 mg
Metilparabeno	0,08 mg
Lactosa micronizada	2,40 mg
Agua purificada	80 mg

PRESENTACION

30 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Conservar a una temperatura hasta 30°C

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 55.922

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L

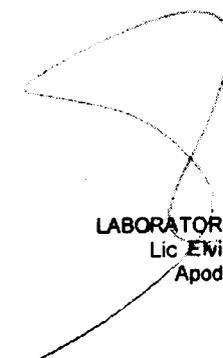
Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 60



LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivira Zini
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-36950947-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 2 de Agosto de 2018

Referencia: 1823-18-7 rotulo fontrax 100 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.02 07:23:59 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.02 07:24:00 -03'00'



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

Cada comprimido recubierto 70 mg contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	70 mg
Crospovidona	15,75 mg
Lactosa monohidrato/Celulosa en polvo	245,91 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,75 mg
Talco	9,22 mg
Estearil fumarato de sodio	7 mg
Hipromelosa 2910/5	3,4 mg
Polietilenglicol 8000	0,93 mg
Dióxido de titanio	2,22 mg
Metilparabeno	0,045 mg
Lactosa micronizada	1,68 mg
Agua purificada	56 mg

Cada comprimido recubierto 100 mg contiene:

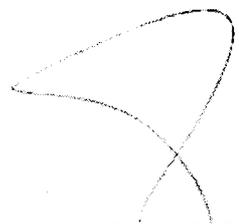
Dasatinib (como monohidrato)	100 mg
Crospovidona	22,50 mg
Lactosa monohidrato/Celulosa en polvo	351,30 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg
Talco	13,18 mg
Estearil fumarato de sodio	10 mg
Hipromelosa 2910/5	4,85 mg
Polietilenglicol 8000	1,33 mg
Dióxido de titanio	3,18 mg
Metilparabeno	0,08 mg
Lactosa micronizada	2,40 mg
Agua purificada	80 mg

ACCION TERAPEUTICA

Es un agente antineoplásico inhibidor de la proteinquinasa.
Código ATC: L01XE06


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

10


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2018-56951057-ANMAT-
#ANMAT-
página 2 de 36

INDICACIONES

Dasatinib está indicado para el tratamiento de adultos con:

- Leucemia mieloide crónica (LMC), recientemente diagnosticada con cromosoma filadelfia positivo (Ph+), en fase crónica.
- Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica, acelerada, o blástica mieloide o linfoide, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluyendo imatinib.
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

También se utiliza para el tratamiento de niños con Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Mecanismo de acción: El Dasatinib, en concentraciones nanomolares, inhibe las siguientes quinasas BCR-ABL, familia SRC (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2 y PDGFRβ. Basado en estudios de modelado, se predice que Dasatinib se une a múltiples conformaciones de la quinasa ABL.

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

En las condiciones de los ensayos, Dasatinib fue capaz de superar la resistencia a imatinib resultado de mutaciones en el dominio quinasa BCR-ABL, la activación de vías de señalización alternativas que afectan a las quinasas de la familia SRC (LYN, HCK) y a la sobreexpresión de genes de resistencia a múltiples drogas.



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

Farmacodinámica: Electrofisiología cardíaca. De 2440 pacientes tratados con Dasatinib a todas las dosis en estudios clínicos, 16 pacientes (<1%) reportaron como efecto adverso la prolongación del intervalo QTc. 22 pacientes (1%) presentaron QTcF > 500ms.

En 865 pacientes con leucemia tratados con Dasatinib 70 mg dos veces al día en cinco estudios de fase II, el cambio máximo de la media en la QTcF (90% del límite superior del intervalo de confianza) desde los valores basales varió de 7 ms a 13,4 ms.

El análisis de resultados de cinco estudios de fase II en pacientes (70 mg dos veces al día) y un estudio de fase I realizado en voluntarios sanos (100 mg dosis única) sugiere que existe un incremento máximo de 3 a 6 milisegundos en el intervalo QTc corregido desde valores basales en sujetos recibiendo dosis terapéuticas de Dasatinib, con un límite superior del intervalo de confianza del 95% de < 10 mseg.

Farmacocinética

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de Dasatinib se observan entre 0,5 y 6 horas (T_{max}) después de la administración oral. Dasatinib exhibe incrementos proporcionales de la dosis en AUC y características de eliminación lineales en el rango de dosis de 15 mg a 240 mg/día.

Una dieta rica en grasas aumentó el AUC promedio de Dasatinib posteriores a una administración única de 100 mg en un 14%. El contenido calórico total de la comida rica en grasas fue de 985 kcal. Las calorías provenientes de grasas, carbohidratos y proteínas fueron 52%, 34%, y 14%, respectivamente, en la comida rica en grasas.

Distribución

En los pacientes, Dasatinib tiene un volumen aparente de distribución de 2.505 L, lo que sugiere que el fármaco se distribuye ampliamente en el espacio extravascular.

La unión de Dasatinib y su metabolito activo a las proteínas plasmáticas humanas in vitro fue de aproximadamente 96% y 93%, respectivamente, sin dependencia de la concentración en el rango de 100 a 500 ng/mL.

In vitro, Dasatinib presenta unión a la P-gp.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

12


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-3695139-2-PIN-DETM#ANMAT
Lic. Enita Zini
Apoderada

página 4 de 36



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

Metabolismo

Dasatinib es ampliamente metabolizado en humanos, principalmente por la enzima citocromo P450 3A4. CYP3A4 fue la principal enzima responsable de la formación del metabolito activo. La flavina monooxigenasa 3 (FMO-3) y uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT), son enzimas también están involucradas en la formación de metabolitos 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 es poco probable que juegue un papel importante en la farmacología observada del fármaco. Dasatinib también tiene varios otros metabolitos oxidativos inactivos.

Dasatinib es un inhibidor dependiente del tiempo débil del CYP3A4. A concentraciones clínicamente relevantes, Dasatinib no inhibe el CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, o 2E1. El Dasatinib no es un inductor de las enzimas CYP humanos.

Eliminación

La vida media terminal promedio global de Dasatinib es de 3 a 5 horas. El aclaramiento oral aparente es de 363,8 L/h.

La eliminación es principalmente a través de las heces. Después de una dosis oral única de Dasatinib marcado con [¹⁴C], aproximadamente el 4% y el 85% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y las heces, respectivamente, dentro de los 10 días. Dasatinib inalterado, alcanza el 0,1% y el 19% de la dosis administrada en la orina y las heces, respectivamente, con el resto de la dosis siendo metabolitos.

El aclaramiento de Dasatinib no varía en el tiempo.

Poblaciones específicas

La edad (15 a 86 años de edad), sexo, y grado de deterioro renal (aclaramiento de creatinina 21,6 ml/min a 342,3 ml/min) no tienen un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de Dasatinib.

Pacientes pediátricos: La farmacocinética de Dasatinib fue evaluada en 43 pacientes pediátricos con leucemia o tumores sólidos a dosis orales que varían entre 60 mg/m² a 120 mg/m² dosis única, tomada con o sin comidas.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

13

IF-2018-3695108-ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Aptorada

página 5 de 36



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

La farmacocinética demostró proporcionalidad con el incremento en la exposición relacionado con la dosis. El T_{max} medio observado fue de 0,5 a 6 horas y el tiempo de vida media fue de 2 a 5 horas. La media geométrica del aclaramiento normalizado por peso corporal en estos 43 pacientes pediátricos es de 5,98 L/h/kg.

En pacientes pediátricos con un régimen de dosificación de 60 mg/m², la media geométrica en el modelo simulado de la concentración promedio plasmática en el estado estacionario de Dasatinib fue 14,7 (64,6%) ng/ml (de 2 a <6 años de edad), 16,3 (97,5%) ng/ml (de 6 a <12 años de edad), y 18,2 (67,7%) ng/ml (de 12 años de edad o mayores). El aclaramiento y volumen de distribución del Dasatinib se ven modificados con el peso corporal en pacientes pediátricos. No se ha estudiado el uso de Dasatinib en pacientes < 1 año de edad.

Pacientes con insuficiencia hepática: En comparación con los pacientes con función hepática normal, los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) tuvieron disminuciones en las C_{max} y AUC promedio de 47% y 8%. Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) tuvieron disminuciones en las C_{max} y AUC promedio de 43% y 28%, comparado con sujetos con función hepática normal.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos:

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

La dosis de inicio recomendada para LMC en fase acelerada, LMC en fase blástica mieloide o linfocítica o en LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en adultos es 140 mg una vez al día administrados por vía oral.

Los comprimidos no deben aplastarse ni cortarse, deben tragarse enteros. Dasatinib puede tomarse con o sin alimentos y debe tomarse por la mañana o por la noche.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

14


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

página 6 de 36



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

Niños:

La dosis de inicio recomendada en pacientes pediátricos, basada en peso corporal se detalla en la tabla a continuación. La dosis recomendada deberá ser administrada por vía oral una vez al día con o sin las comidas. Se deberá recalcular la dosis cada 3 meses basado en los cambios en el peso corporal, o más frecuentemente, de ser necesario. No aplaste, corte o mastique los comprimidos. Deben ser tragados enteros. La exposición de los pacientes a los comprimidos recubiertos molidos es menor que cuando se traga el comprimido entero.

Tabla 1 - Dosaje de pacientes pediátricos

Peso corporal (kg) ^a	Dosis diaria (mg)
10 a menos de 20	40
20 a menos de 30	60
30 a menos de 45	70
Por lo menos 45	100

^aNo se recomienda dosificar con comprimidos recubiertos a pacientes con peso menor a 10 kg.

Modificación de la dosis

Inductores fuertes de CYP3A4 concomitantes

Se deberá evitar el uso concomitante de inductores fuertes del CYP3A4 y la hierba de San Juan. Si los pacientes necesitan ser administrados un inductor fuerte del CYP3A4, se deberá considerar un incremento de dosis de FONTRAX®. Si la dosis de FONTRAX® se incrementa, se deberá monitorear de cerca al paciente por toxicidad.

Inhibidores fuertes de CYP3A4 concomitantes

Se deberá evitar el uso de inhibidores fuertes del CYP3A4 y el jugo de pomelo. Se recomienda el uso de medicación concomitante alternativa sin o con un mínimo potencial inhibidor enzimático, de ser posible. Si FONTRAX® debiera ser administrado con un inhibidor fuerte del CYP3A4, se deberá considerar una disminución de la dosis a:

- 40 mg diarios para pacientes tomando 140 mg diarios de FONTRAX®
- 20 mg diarios para pacientes tomando 100 mg diarios de FONTRAX®
- 20 mg diarios para pacientes tomando 70 mg diarios de FONTRAX®

Los pacientes que estuvieran tomando 60 mg ó 40 mg deberán discontinuar el uso de FONTRAX® hasta que se discontinúe el inhibidor. Cuando el inhibidor fuerte es discontinuado, debe permitirse un periodo de limpieza de una semana antes de aumentar la dosis de Dasatinib.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

15

IF-2018-36651052-ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Evira Zini
Aptorada

página 7 de 36



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

Esta reducción de la dosis de Dasatinib, se predice para ajustar el área bajo la curva (AUC) para el rango observado sin inhibidores de CYP3A4. Sin embargo, no hay documentación clínica de estos ajustes en pacientes que reciben fuerte inhibidores de CYP3A4.

Si Dasatinib no es tolerado luego de reducir la dosis, cualquiera de los dos debe ser discontinuado, o Dasatinib debe ser interrumpido hasta que finalice el tratamiento con el inhibidor. Cuando el inhibidor fuerte es discontinuado, debe permitirse un periodo de limpieza de una semana antes de aumentar la dosis de Dasatinib.

Escalado de dosis

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

Se deberá realizar el escalado de dosis de FONTRAX® según tabla 2 para pacientes pediátricos que no alcancen la respuesta hematológica o citogenética a la dosis de inicio recomendada.

Tabla 2 – Escalado de dosis para pacientes pediátricos con LMC

Forma farmacéutica	Dosis (dosis diaria máxima)	
	Dosis inicial	Escalado
Comprimidos recubiertos	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

En los ensayos clínicos, la mielosupresión necesitó una reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento en estudio. Se administraron factores de crecimiento hematopoyéticos en los pacientes con mielosupresión resistente. Los criterios para los ajustes de la dosis para adultos se resumen en la tabla 3, y los ajustes pediátricos en la tabla 4.


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

16


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Emilia Zini
Aprobada

página 8 de 36



**Laboratorios
RICHMOND**



FONTRAX®

Tabla 3 - Ajustes de la dosis de adultos por neutropenia y trombocitopenia

<p>LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día)</p>	<p>RAN* < 0,5 x 10⁹/l o plaquetas < 50 x 10⁹/l</p>	<p>1) Suspender el tratamiento hasta RAN ≥ 1,0 x 10⁹ /l y plaquetas ≥ 50 x 10⁹ /l</p> <p>2) Reanudar el tratamiento con Dasatinib a la dosis inicial original, si la recuperación ocurre en ≤ 7 días</p> <p>3) Si las plaquetas < 25 x 10⁹ /l y/o la recurrencia del RAN < 0,5 x 10⁹ /l por > 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día por el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir más la dosis a 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o discontinuar el tratamiento (para pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo, incluyendo imatinib)</p>
<p>LMC en fase acelerada, LMC en fase blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg, una vez al día)</p>	<p>RAN* < 0,5 x 10⁹/l o plaquetas < 10 x 10⁹/l</p>	<p>1) Descartar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado y/o biopsia medular).</p> <p>2) Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN ≥ 1,0 x 10⁹ /l y plaquetas ≥ 20 x 10⁹ /l y reanudar la dosis inicial original.</p> <p>3) Ante un nuevo episodio de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio).</p> <p>4) Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considerar el aumento de la dosis a 180 mg una vez al día.</p>

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

17

LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-36951059-2-APN-DERM#ANMAT
Lic. Elvira Zini
Apoderada

página 9 de 36



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

Tabla 4 - Ajustes de la dosis pediátrica por neutropenia y trombocitopenia

		Dosis (dosis máxima por día)		
		Dosis inicial	Reducción de dosis de primer nivel	Reducción de dosis de segundo nivel
1) Si la citopenia persiste por más de 3 semanas, se deberá corroborar que la citopenia está relacionada a la leucemia (aspirado de médula o biopsia).	Comprimidos recubiertos	40 mg	20 mg	**
		60 mg	40 mg	20 mg
		70 mg	60 mg	50 mg
		100 mg	80 mg	70 mg
2) Si la citopenia no está relacionada a la leucemia, se deberá discontinuar Fontrax® hasta que el RAN* $\geq 1,0 \times 10^9 / l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9 / l$ y reanudar la dosis inicial original o a una dosis reducida.				
3) Si la citopenia reaparece, se deberá repetir el aspirado/biopsia de médula ósea y reiniciar Fontrax® a una dosis reducida.				

* RAN: recuento absoluto de neutrófilos

**Una dosis menor no está disponible en comprimidos

Para todos los pacientes pediátricos, si la neutropenia o trombocitopenia de grado ≥ 3 ocurre durante la respuesta hematológica completa, se deberá interrumpir FONTRAX® y reanudar a una dosis reducida. Se deberán implementar reducciones de dosis temporarias para

Reacciones adversas no hematológicas

Si con el uso de Dasatinib, aparece una reacción adversa no hematológica severa se deberá discontinuar el tratamiento con FONTRAX® y esperar hasta que el evento se resuelva o mejore. En adelante, el tratamiento podrá ser reanudado con una reducción de dosis apropiada dependiendo de la severidad y recurrencia del evento.

Duración del tratamiento

En estudios clínicos, el tratamiento con Dasatinib en pacientes adultos y pediátricos fue continuado hasta la progresión de la enfermedad o hasta que no fuera tolerado por el paciente. No se ha establecido el efecto de discontinuar el tratamiento por el resultado en la enfermedad a largo plazo luego de alcanzar una respuesta citogenética (incluyendo la respuesta citogenética completa) o una respuesta molecular mayor (MMR y MR4.5).

Fontrax® es un producto antineoplásico. Se deberán seguir los procedimientos especiales de manejo y disposición final.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

18

IF-2018-90951059-APN-DERM#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

CONTRAINDICACIONES

Ninguna

ADVERTENCIAS

Mielosupresión

El tratamiento con Dasatinib se asocia con trombocitopenia, neutropenia y anemia severa. Esta ocurrencia, es más frecuente en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica.

En pacientes con LMC en fase crónica, deberán realizarse hemogramas completos cada 2 semanas, durante las 12 primeras semanas, y luego cada 3 meses o como sea indicado clínicamente. En pacientes con LMC avanzada o LLA Ph+, se deberán realizar hemogramas completos semanalmente por los primeros 2 meses y luego mensualmente, o como sea indicado clínicamente.

En general, la mielosupresión es reversible y normalmente se controló deteniendo la administración de Dasatinib o reduciendo la dosis.

Eventos relacionados con sangrado

Dasatinib puede causar sangrado severo o mortal. En todos los estudios de LMC o LLA Ph+, las hemorragias del SNC grado ≥ 3 , incluidas las que terminaron en muerte, ocurrieron en $<1\%$ de los pacientes en tratamiento con Dasatinib. La incidencia de hemorragias grado 3/4, fue del 5,8% de los pacientes adultos y generalmente requirió discontinuar el tratamiento y transfusiones de sangre. La incidencia de hemorragia grado 5 fue del 0,4% en pacientes adultos. El sitio de hemorragia más común fue el tracto gastrointestinal.

La mayoría de los eventos de sangrado fueron relacionados con trombocitopenias severas. Además de causar trombocitopenia en humanos, Dasatinib causa disfunción plaquetaria *in vitro*.

El uso concomitante de medicamentos que inhiban la función de las plaquetas o anticoagulantes puede incrementar el riesgo de hemorragia.

Retención de líquidos

Dasatinib se asocia con retención de líquidos. Tras un estudio con 5 años de seguimiento de pacientes adultos aleatorizados que hubieran sido recién diagnosticados con LMC en fase crónica (n=258), la retención de fluidos de grados 3 ó 4 fue reportada en el 5% de los pacientes, incluyendo un 3% de pacientes con efusión pleural de grados 3 ó 4.

En pacientes adultos con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada o con resistencia o intolerancia a imatinib, la retención de fluidos de grados 3 ó 4 ocurrió en un 6% de los pacientes tratados con Dasatinib a dosis recomendadas (n=548).

En los pacientes adultos con LMC avanzada o LLA Ph+ tratados con Dasatinib a la dosis recomendada (n=304), la retención de fluidos de grados 3 ó 4 fue reportada en el 8% de los pacientes, incluyendo un 7% de pacientes con efusión pleural. En pacientes pediátricos con LMC de fase crónica, los casos de retención de fluidos de grados 1 ó 2 fueron reportados en 10,3% de los pacientes.

Se deberá evaluar a los pacientes que desarrollen síntomas de efusión pleural u otra retención de fluidos, como disnea con esfuerzo o en reposo nueva o aumentada, dolor de pecho pleural, o tos seca, de manera rápida por medio de rayos X o algún medio de diagnóstico por imágenes más apropiado.

Los eventos de retención de líquidos, son tratados comúnmente con medidas de apoyo que incluyen diuréticos y tratamientos cortos con esteroides. La efusión pleural severa puede requerir toracocentesis y oxígeno terapia. Se deberá considerar una reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.

Eventos cardiovasculares

Dasatinib puede causar insuficiencia cardíaca. Tras un estudio con 5 años de seguimiento de pacientes adultos aleatorizados que hubieran sido recién diagnosticados con LMC en fase crónica (n=258), se vieron las siguientes reacciones adversas cardíacas: eventos isquémicos cardíacos (3,9% Dasatinib vs 1,6% imatinib), retención de líquidos por cardiopatía (8,5% Dasatinib vs 3,9% imatinib), y anomalías del sistema de conducción, más comúnmente arritmias y palpitaciones (7,0% Dasatinib vs 5,0% imatinib).



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

Dos casos (0,8%) de trastorno oclusivo arterial periférico ocurrieron con imatinib y 2 (0,8%) ataques isquémicos transitorios ocurrieron con Dasatinib. Se deberá monitorear a los pacientes por signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca y tratarlas acorde.

Hipertensión arterial pulmonar

Dasatinib puede incrementar el riesgo de hipertensión arterial pulmonar (HAP) que puede ocurrir en cualquier momento desde el inicio, incluso luego de más de un año de tratamiento, tanto en pacientes adultos como pediátricos. Las manifestaciones incluyen disnea, fatiga, hipoxia y retención de fluidos. La HAP puede ser reversible cuando se discontinúa Dasatinib.

Se deben evaluar pacientes para signos y síntomas de enfermedad cardiovascular subyacente, antes de la administración y durante el tratamiento con Dasatinib. Si se confirma la hipertensión arterial pulmonar, Dasatinib debe discontinuarse permanentemente.

Prolongación de QT

Dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QTc. Esto incluye pacientes con hipocalcemia, o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de QT largo, pacientes que toman medicamentos antiaritmicos u otros medicamentos que induzcan prolongación de QT y pacientes en tratamiento con dosis altas acumulativas de antraciclina. La hipopotasemia o hipomagnesemia debe corregirse antes de la administración de Dasatinib.

Reacciones cutáneas severas

Se han reportado casos de reacciones mucocutáneas dermatológicas severas, incluyendo el síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme en pacientes tratados con Dasatinib. Se deberá discontinuar de manera permanente en pacientes que experimenten una reacción mucocutánea severa durante el tratamiento si no se puede identificar otra etiología.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

21


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-36951832-AFN-DERM#ANMAT
Lic. Ervina Zili
Aptorada

página 13 de 36

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral en pacientes con resistencia a un tratamiento previo con imatinib, en general en fases avanzadas de la enfermedad.

Debido al potencial síndrome de lisis tumoral, se deberá mantener al paciente adecuadamente hidratado, corregir los niveles de ácido úrico previos al inicio de la terapia con Dasatinib y monitorear los niveles plasmáticos de electrolitos. Los pacientes con enfermedad en estadio avanzado y/o una alta carga tumoral pueden estar en riesgo aumentado y deberán ser monitoreados más frecuentemente.

Toxicidad embriofetal

En base a información en humanos, Dasatinib puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Se han reportado efectos adversos farmacológicos de Dasatinib incluyendo hidropesía fetal, leucopenia fetal, y trombocitopenia fetal tras la exposición materna a Dasatinib.

Se deberá advertir a las mujeres de potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas, lo que incluye el uso de medidas anticonceptivas efectivas, durante el tratamiento con Dasatinib y por hasta 30 días posteriores a la última dosis.

Efectos sobre el crecimiento y desarrollo en pacientes pediátricos

En ensayos con Dasatinib en pacientes pediátricos con LMC en fase crónica de al menos 2 años de tratamiento, se han reportado reacciones adversas asociadas al crecimiento óseo y el desarrollo en 5 (5,2%) de los pacientes, uno de los cuales fue severo en intensidad (retraso del crecimiento grado 3).

Estos 5 casos fueron incluidos en los casos de fusión de epifisis retardada, osteopenia, retraso del crecimiento y ginecomastia. De estos 5 casos, se resolvieron durante el tratamiento un caso de osteopenia y un caso de ginecomastia.



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de CYP3A4:

El uso concomitante de Dasatinib y fármacos que inhiben el CYP3A4, puede aumentar la exposición a Dasatinib, por lo que debe evitarse.

En pacientes que reciben tratamiento con Dasatinib, una vigilancia estrecha de la toxicidad y una reducción de la dosis de Dasatinib se debe considerar si la administración sistémica de inhibidores potentes de CYP3A4 no se puede evitar.

Inductores de CYP3A4:

La coadministración de Dasatinib con inductores fuertes del CYP3A4 puede disminuir las concentraciones de Dasatinib. Las concentraciones disminuidas de Dasatinib pueden reducir la eficacia. Se deberán considerar drogas alternativas con menor potencial de inducción enzimática. Si Dasatinib debe administrarse con un inductor de CYP3A4, un aumento de la dosis de Dasatinib debe considerarse.

Agentes reductores del ácido gástrico

La coadministración de Dasatinib con agentes reductores del ácido gástrico puede reducir las concentraciones de Dasatinib. Las concentraciones de Dasatinib reducidas pueden disminuir la eficacia.

No se deberá administrar antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones con Dasatinib. Se deberá considerar el uso de antiácidos en vez de antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones. La administración simultánea de Dasatinib con antiácidos debe ser evitado. Si se necesita tratamiento con antiácidos, la dosis de antiácido debe administrarse al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de Dasatinib.

La administración de 30 ml de hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio 2 horas antes de una dosis única de Dasatinib no se asoció con cambios relevantes en la AUC de Dasatinib; sin embargo, la C_{máx} de Dasatinib aumentó 26%.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

23

IF-2018-3695109-APN-DERM#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyra Zini
Aprobada

página 15 de 36



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

Cuando se administraron 30ml de hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio de forma concomitante con una dosis de Dasatinib se observaron una reducción del 55% en el AUC de Dasatinib y una reducción del 58% en la $C_{m\acute{a}x}$.

La administración de una dosis única de 50 mg de Dasatinib 10 horas después de famotidina, redujo el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de Dasatinib en un 61% y 63%, respectivamente.

La administración de una dosis única de 100 mg de Dasatinib 22 horas después de una dosis de omeprazol 40 mg en estado estacionario, redujo el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de Dasatinib en un 43% y 42%, respectivamente.

Transportadores

El Dasatinib no es un inhibidor de la P-gp *in vitro*.

Carcinogénesis, mutagénesis, y problemas de la fertilidad

En un estudio de carcinogénesis de dos años, se administraron dosis orales en ratas, de 0,3, 1 y 3 mg/kg/día. La dosis más alta resultó en un nivel exposición al fármaco en plasma (AUC) de aproximadamente 60% de la exposición humana a 100 mg una vez al día. El Dasatinib produjo a dosis altas un aumento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas de células escamosas y papilomas en el útero, y el cuello uterino de hembras, y a baja dosis adenoma de próstata en los hombres.

Dasatinib fue clastogénico cuando se ensayó *in vitro* en células de ovario de hámster chino, con y sin activación metabólica. El Dasatinib no fue mutagénico cuando se probó en un ensayo *in vitro* de células bacterianas (test de Ames) y no fue genotóxico en un estudio *in vivo* de micronúcleo de rata.

El Dasatinib no afectó el apareamiento o la fertilidad en ratas macho y hembra en la exposición al fármaco en plasma (AUC), similar a la exposición humana a 100 mg al día.

En estudios de dosis repetidas, la administración de Dasatinib resultó en un tamaño reducido y la secreción de las vesículas seminales, y próstata, vesícula seminal, y testículos inmaduros.

La administración de Dasatinib produjo inflamación uterina y la mineralización en los monos, y los ovarios quísticos y la hipertrofia ovárica en roedores.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

24

IF-2018-36910592-ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
ApoDERADA

página 16 de 36

Mujeres y hombres en edad reproductiva

Anticoncepción

Mujeres

Dasatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se deberá advertir a las mujeres de potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas, lo que puede incluir el uso de medidas anticonceptivas efectivas, durante el tratamiento con Dasatinib y por 30 días posteriores a la última dosis.

Infertilidad

En base a datos en animales, el Dasatinib puede resultar en daño a los tejidos reproductivos de mujeres y hombres.

Empleo en embarazo

Categoría D

Resumen del Riesgo

Dasatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los efectos adversos farmacológicos reportados incluyen hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal con la exposición materna a Dasatinib.

En estudios de reproducción animal, en ratas han demostrado una mortalidad extensiva durante el periodo de organogénesis, el periodo fetal y en neonatos. Las malformaciones esqueléticas fueron observadas en un número de ratas y conejos sobrevivientes. Estos hallazgos ocurrieron a concentraciones plasmáticas menores a la dosis terapéutica humana de Dasatinib. Se deberá advertir a las pacientes embarazadas del riesgo potencial al feto.

El riesgo de base estimado en la población general de los Estados Unidos con defectos mayores de nacimiento es del 2% al 4% y de aborto espontáneo del 15% al 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas Neonatales/Fetales: Se han reportado transferencias transplacentarias de Dasatinib. Dasatinib se ha medido en el plasma fetal y el líquido amniótico, y las concentraciones resultaron ser comparables a las del plasma materno.

Se han reportado hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal con la exposición materna a Dasatinib. Estos efectos adversos farmacológicos en el feto fueron similares a las reacciones adversas observadas en pacientes adultos y puede resultar en daño fetal o muerte neonatal.

Datos

Datos en humanos

Basándose en la experiencia humana, se sospecha que Dasatinib puede causar malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural, y efectos farmacológicos dañinos en el feto cuando se administra durante el embarazo.

Datos en animales

En estudios no clínicos a concentraciones plasmáticas menores que las observadas en humanos recibiendo dosis terapéuticas de Dasatinib, se observaron en ratas y conejos toxicidades embriofetales. Se observaron casos de muerte fetal en ratas. Tanto en ratas como en conejos, a las dosis menores de Dasatinib ensayadas (ratas: 2,5 mg/kg/día [15 mg/m²/día] y conejos: 0,5 mg/kg/día [6 mg/m²/día]) resultaron en toxicidades embriofetales.

Estas dosis producen AUCs maternos de 105 ng.h/ml y 44 ng.h/ml (0,1 veces la AUC humana) en ratas y conejos, respectivamente. Las toxicidades embriofetales incluyen malformaciones esqueléticas en sitios múltiples (escápula, húmero, fémur, radio, costillas, y clavícula), osificación reducida (esternón, vértebras torácicas, lumbares y sacras, falanges de manos, pelvis e hioides), edema, y microhepatia.

En un estudio pre y posnatal de desarrollo en ratas, la administración de Dasatinib desde el día de gestación 16 hasta el día 20 de la lactancia, desde el día de gestación 21 hasta el día 20 de la lactancia o desde el día de gestación 4 hasta el día 20 de la lactancia resultaron en una mortalidad de los cachorros amplia a exposiciones maternas que fueron menores a las exposiciones en pacientes tratados con Dasatinib a la dosis recomendada en las indicaciones.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

26

IF-2018-36951039-2-ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Emma Zini
Apoderada

página 18 de 36

Empleo en lactancia

Se desconoce si Dasatinib está presente en la leche materna, los efectos de la droga en el niño lactante o los efectos de la droga en la producción de leche. Sin embargo Dasatinib está presente en la leche de las ratas lactantes. Debido al potencial de las reacciones adversas serias en infantes lactantes por Dasatinib, no está recomendada la lactancia durante el tratamiento con Dasatinib y por 2 semanas posteriores a la dosis final.

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia de Dasatinib en 97 pacientes pediátricos con LMC en fase crónica fueron evaluadas en dos estudios pediátricos (un estudio de fase I, abierto, no aleatorizado con dosis variable y un estudio de fase II, abierto, no aleatorizado).

Cincuenta y un pacientes (del estudio de fase II exclusivamente) recientemente diagnosticados con LMC de fase crónica y 46 pacientes (17 del estudio de fase I y 29 del estudio de fase II) fueron resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib.

La mayoría de los pacientes fueron tratados con comprimidos recubiertos de Dasatinib a dosis de 60 mg/m^2 en una única dosis diaria (dosis máxima diaria de 100 mg una vez al día para pacientes con elevada área de superficie corporal).

Los pacientes fueron tratados hasta progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad resultara inaceptable. El perfil de seguridad de Dasatinib en sujetos pediátricos fue similar al de los pacientes adultos con LMC en fase crónica. Se deberá monitorear el crecimiento óseo y el desarrollo en los pacientes pediátricos.



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

Empleo en ancianos

No se observaron diferencias en la respuesta citogenética completa y en la reparación de apareamientos incorrectos entre pacientes jóvenes y mayores. Entre los 2712 pacientes en estudios clínicos con Dasatinib, 617 (23%) tenían 65 años de edad o más y 123 (5%) tenían 75 años de edad o más. Si bien el perfil de seguridad de Dasatinib en los pacientes ancianos fue similar al de la población joven, los pacientes de 65 años y mayores tuvieron mayor probabilidad de experimentar las reacciones adversas como fatiga, derrame pleural, diarrea, disnea, tos, hemorragia gastrointestinal baja, trastornos del apetito, y más probablemente experimenten las reacciones adversas menos frecuentemente reportadas como distensión abdominal, mareos, derrame pericárdico, falla cardíaca congestiva, hipertensión, edema pulmonar y disminución de peso, y deben ser monitoreados de cerca.

Empleo en insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Dasatinib fue evaluado en voluntarios sanos con función hepática normal y pacientes con moderada (Child-Pugh clase B) y grave (Child-Pugh clase C) insuficiencia hepática. En comparación con los voluntarios sanos con función hepática normal, los parámetros farmacocinéticos de dosis normalizadas, disminuyeron en los pacientes con insuficiencia hepática.

En comparación con sujetos con función hepática normal, los pacientes con insuficiencia hepática moderada tuvieron disminuciones en la dosis normalizada de C_{\max} y AUC en un 47% y 8%, respectivamente. En los pacientes con insuficiencia hepática grave con dosis normalizada, C_{\max} disminuyó en un 43% y el AUC disminuyó un 28% en comparación con los controles normales.

Empleo en insuficiencia renal

Actualmente no hay estudios clínicos con Dasatinib en pacientes con función renal alterada. Menos del 4% de Dasatinib y sus metabolitos se excretan por vía renal.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

28


IF-2018-56951099-APN-DERM#ANMAT
Lic. Elvira Zini
ApoDERada

página 20 de 36



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Mielosupresión
- Eventos relacionados con sangrado.
- Retención de líquidos
- Eventos cardiovasculares
- Hipertensión arterial pulmonar
- Prolongación QT
- Reacciones cutáneas severas
- Síndrome de lisis tumoral
- Efectos sobre el crecimiento y desarrollo en pacientes pediátricos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco, no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Dasatinib a todas las dosis probadas (n=2809), incluyendo 324 pacientes con LMC en fase crónica con diagnóstico reciente y 2.388 pacientes adultos con LMC o LLA Ph+ resistentes o intolerantes a imatinib, y 97 pacientes pediátricos con LMC en fase crónica. La media de duración de la terapia en un total de 2712 pacientes adultos fue de 19,2 meses (rango de 0 a 93,2 meses). En un estudio aleatorizado con pacientes con LMC en fase crónica con diagnóstico reciente, la duración media de la terapia fue de aproximadamente 60 meses. La duración media de la terapia en 1618 pacientes adultos con LMC en fase crónica fue de 29 meses (rango de 0 a 92,9 meses).

La duración media de la terapia en 1094 pacientes adultos con LMC o LLA Ph+ fue de 6,2 meses (rango de 0 a 93,2 meses).

En dos estudios no aleatorizados realizados en 97 pacientes pediátricos con LMC en fase crónica (51 recientemente diagnosticados y 46 pacientes resistentes o intolerantes a imatinib), la duración media de la terapia fue de 51,1 meses (rango de 1,9 a 99,6 meses).

En la población total de los 2712 pacientes adultos, 88% de los pacientes experimentaron reacciones adversas en algún momento y el 19% experimentó reacciones adversas que llevaron a discontinuar el tratamiento.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

29

IF-2018-9695-05-01-ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

página 21 de 36



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

En el estudio aleatorizado en pacientes adultos con LMC en fase crónica con diagnóstico reciente, la droga fue discontinuada por las reacciones adversas en un 16% de los pacientes con un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa acumulada de discontinuación del tratamiento fue del 39%. Entre los 1618 pacientes LMC en fase crónica, se reportaron reacciones adversas que determinaron que se discontinúe el tratamiento en 329 (20,3%) de los pacientes; entre los 1094 pacientes con LMC avanzada o LLA Ph+, se reportaron en 191 pacientes (17,5%) reacciones adversas que determinaron que se discontinúe el tratamiento.

Entre los 97 pacientes pediátricos, reacciones adversas que determinaron que se discontinúe el tratamiento fueron reportadas en 1 (1%) paciente.

Se presenta en la tabla 5 las reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes adultos, y otras reacciones adversas de interés, en un estudio aleatorizado en pacientes con LMC en fase crónica con diagnóstico reciente con un mínimo de 60 meses de seguimiento.

Se presenta en la tabla 8 las reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes adultos tratados a la dosis recomendada de 100 mg una vez al día (n=165), y otras reacciones adversas de interés, en un estudio aleatorizado de optimización de dosis en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a la terapia con imatinib con un mínimo de 84 meses de seguimiento.

Se presenta en la tabla 10 las reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes pediátricos con un mínimo de 51,1 meses de seguimiento.

Se reportaron reacciones adversas relacionadas a medicamentos (RAMs) en 16,7% de pacientes adultos en un estudio aleatorizado en pacientes con LMC en fase crónica con diagnóstico reciente. Las reacciones adversas serias reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyó efusión pleural (5%).

Se reportaron RAMs en 26,1% de pacientes adultos en un estudio aleatorizado en pacientes adultos tratados a la dosis recomendada de 100 mg una vez al día en el estudio aleatorizado de optimización de dosis en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a la terapia con imatinib. Las reacciones adversas serias reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyó efusión pleural (10%).

Se reportaron RAMs en 14,4% de los pacientes pediátricos.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

30


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2018-3651659-ANMAT
página 22 de 36

Leucemia mieloide crónica (LMC)

Reacciones adversas (excluyendo anomalías de laboratorio) fueron reportadas en al menos 10% de los pacientes que se muestran en la tabla 6 por pacientes con LMC en fase crónica, recientemente diagnosticados, y las tablas 8 y 9 para pacientes con CML con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.

Tabla 5 - Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes adultos con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada (mínimo de 60 meses de seguimiento)

Reacción adversa	Todos los grados		Grado 3/4	
	Dasatinib (n=258)	Imatinib (n=258)	Dasatinib (n=258)	Imatinib (n=258)
Porcentaje de pacientes (%)				
Retención de líquidos	38	45	5	1
Efusión pleural	28	1	3	0
Edema superficial localizado	14	38	0	<1
Hipertensión pulmonar	5	<1	1	0
Edema generalizado	4	7	0	0
Efusión pericárdica	4	1	1	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/ Insuficiencia cardíaca (a)	2	1	<1	<1
Edema pulmonar	1	0	0	0
Diarrea	21	23	1	1
Dolor de músculo esquelético	14	17	0	<1
Erupción (b)	14	18	0	2
Dolor de cabeza	14	11	0	0
Dolor abdominal	11	8	0	1
Fatiga	11	12	<1	0
Náuseas	10	25	0	0
Mialgia	7	12	0	0
Artralgia	7	10	0	<1
Hemorragia (c)	8	8	1	1
Hemorragia gastrointestinal	2	2	1	0
Otros sangrados (d)	6	6	0	<1
Sangrado del SNC	<1	<1	0	<1
Vómitos	5	12	0	0
Espasmo muscular	5	21	0	<1

(a) Incluye falla cardíaca aguda, falla cardíaca congestiva, cardiomiopatía, disfunción diastólica, disminución de la fracción de eyección y disfunción de ventrículo izquierdo.

(b) Incluye eritema, eritema multiforme, erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, exfoliación de la piel, y erupción vesicular.

(c) Reacción adversa de interés especial con frecuencia <10%

(d) Incluye hemorragia conjuntival, hemorragia de oído, equimosis, epistaxis, hemorragia de ojos, sangrado gingival, hematoma, hematuria, hemoptisis, hematoma intraabdominal, petequias, hemorragia escleral, hemorragia uterina, hemorragia vaginal.

Se presenta en la tabla 7 se presenta una comparación de la tasa acumulada de las reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con un seguimiento mínimo de 1-5 años en un estudio aleatorizado de pacientes con LMC en fase crónica con diagnóstico reciente tratados con Dasatinib.

Tabla 6 - Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes adultos con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada en el grupo tratado con Dasatinib (n=258)

Reacción adversa	Seguimiento mínimo 1 año		Seguimiento mínimo 5 años	
	Todos	Grados 3/4	Todos	Grados 3/4
	Porcentaje de pacientes (%)			
Retención de líquidos	19	1	38	5
Efusión pleural	10	0	28	3
Edema superficial localizado	9	0	14	0
Hipertensión pulmonar	1	0	5	1
Edema generalizado	2	0	4	0
Efusión pericárdica	1	<1	4	1
Insuficiencia cardíaca congestiva/ Insuficiencia cardíaca (a)	2	<1	2	<1
Edema pulmonar	<1	0	1	0
Diarrea	17	<1	22	1
Dolor de musculo esquelético	11	0	14	0
Erupción (b)	11	0	14	0
Dolor de cabeza	12	0	14	0
Dolor abdominal	7	0	11	0
Fatiga	8	<1	11	<1
Náuseas	8	0	10	0

- (a) Incluye falla cardíaca aguda, falla cardíaca congestiva, cardiomiopatía, disfunción diastólica, disminución de la fracción de eyección y disfunción de ventrículo izquierdo.
- (b) Incluye eritema, eritema multiforme, erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, exfoliación de la piel, y erupción vesicular.

A los 60 meses, hubo 26 muertes en pacientes tratados con Dasatinib (10,1%) y 26 muertes en pacientes tratados con imatinib (10,1%); 1 de cada grupo fue juzgado por un investigador como relacionado a la terapia en estudio.



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

Tabla 7 - Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes adultos con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia al tratamiento con imatinib (mínimo de 84 meses de seguimiento)

Reacción adversa	100mg una vez al día	
	Crónico (n=165)	
	Todos los grados	Grado 3/4
	Porcentaje de pacientes (%)	
Retención de líquidos	48	7
Edema superficial localizado	22	0
Efusión pleural	28	5
Edema generalizado	4	0
Efusión pericárdica	3	1
Hipertensión pulmonar	2	1
Dolor de cabeza	33	1
Diarrea	28	2
Fatiga	26	4
Disnea	24	2
Dolor de músculo esquelético	22	2
Náuseas	18	1
Erupción cutánea (a)	18	2
Mialgia	13	0
Artralgia	13	1
Infección (incluyendo bacteriana, viral, fúngica, y no específica)	13	1
Dolor abdominal	12	1
Hemorragia	12	1
Sangrado gastrointestinal	2	1
Prurito	12	1
Dolor	11	1
Constipación	10	1

(a) Incluye erupción por la droga, eritema multiforme, eritrosis, erupción exfoliante, eritema generalizado, erupción genital, sarpullido, milia, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginoso, erupción pustular, exfoliación de la piel, irritación de la piel, urticaria vesiculosa, y erupción vesicular.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

33

IF-2018-56951054-APN-DERM#ANMAT
Lic. Elvira Zini
Apoderada

página 25 de 36



Laboratorios
RICHMOND



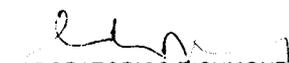
FONTRAX®

Se muestran en la tabla 9 las tasas acumulativas de las reacciones adversas reportadas a lo largo del tiempo en pacientes tratados con la dosis diaria de inicio recomendada de 100 mg una vez al día en un estudio aleatorizado de optimización de dosis en pacientes con resistencia o intolerancia al imatinib en fase crónica de la LMC.

Tabla 8 - Reacciones adversas reportadas en pacientes adultos en un estudio de optimización de dosis (resistencia o intolerancia al imatinib en fase crónica de la LMC)^a

Reacción adversa	Seguimiento mínimo 2 años		Seguimiento mínimo 5 años		Seguimiento mínimo 7 años	
	Todos	Grados 3/4	Todos	Grados 3/4	Todos	Grados 3/4
	Porcentaje de pacientes (%)					
Diarrea	27	2	28	2	28	2
Retención de líquidos	34	4	42	6	48	7
Edema superficial localizado	18	0	21	0	22	0
Efusión pleural	18	2	24	4	28	5
Edema generalizado	3	0	4	0	4	0
Efusión pericárdica	2	1	2	1	3	1
Hipertensión pulmonar	0	0	0	0	2	1
Hemorragia	11	1	11	1	12	1
Sangrado gastrointestinal	2	1	2	1	2	1

^a Resultados reportados de la población (n=165) participante en el estudio aleatorizado de optimización de dosis con una dosis inicial recomendada de 100 mg una vez al día


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N 15781

34

IF-2018-36951839-APN-DERM#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lid. Elvira Zini
ApoDERADA

página 26 de 36



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

Tabla 9 - Reacciones adversas reportadas en ≥10% de los pacientes adultos con LMC en fase avanzada con resistencia o intolerancia al imatinib

Reacción adversa	140mg una vez al día					
	Acelerado (n=157)		Blástica mieloide (n=74)		Blástica linfoide (n=33)	
	Todos	Grado 3/4	Todos	Grado 3/4	Todos	Grado 3/4
	Porcentaje de pacientes (%)					
Retención de líquidos	35	8	34	7	21	6
Edema superficial localizado	18	1	14	0	3	0
Efusión pleural	21	7	20	7	21	6
Edema generalizado	1	0	3	0	0	0
Efusión pericárdica	3	1	0	0	0	0
Insuficiencia cardíaca congestiva / Insuficiencia cardíaca (a)	0	0	4	0	0	0
Edema pulmonar	1	0	4	3	0	0
Dolor de cabeza	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 de músculo esquelético	11	0	8	1	0	0
Náuseas	19	1	23	1	21	3
Erupción de piel (b)	15	0	16	1	21	0
Artralgia	10	0	5	1	0	0
Infección (incluyendo bacteriana, viral, fúngica, y no específica)	10	6	14	7	9	0
Hemorragia	26	8	19	9	24	9
Sangrado gastrointestinal	8	6	9	7	9	3
Sangrado en SNC	1	1	0	0	3	3
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 disfunción ventricular.

(b) Incluye erupción por la droga, eritema, eritema multiforme, eritrosis, erupción exfoliante, eritema generalizado, erupción genital, sarpullido por calor, milia, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular, exfoliación de la piel, irritación de la piel, urticaria vesiculosa, y erupción vesicular.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

35

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Erifa Zini
Apoderada

página 27 de 36

Tabla 10 - Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes pediátricos tratados con Dasatinib (n=97)

Reacción adversa	Todos	Grados 3/4
	Porcentaje de pacientes (%)	
Dolor de cabeza	28	3
Náuseas	20	0
Diarrea	21	0
Erupción de piel	19	0
Vómitos	13	0
Dolor en extremidades	19	1
Dolor abdominal	16	0
Fatiga	10	0
Artralgia	10	1

Anormalidades de laboratorio

La mielosupresión fue comúnmente reportada en todas las poblaciones de pacientes. La frecuencia de neutropenia, trombocitopenia, y anemia grado 3 ó 4 fue mayor en pacientes con LMC en fase avanzada que en LMC en fase crónica (Tablas 11 y 12). La mielosupresión fue reportada en pacientes con resultados de laboratorio basales normales como también en pacientes con anomalías de laboratorio pre existentes.

En pacientes que experimentan mielosupresión severa, la recuperación generalmente ocurre luego de la interrupción o disminución de la dosis; la discontinuación permanente del tratamiento ocurrió en 2% de los pacientes adultos con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica y 5% de los pacientes adultos con resistencia o intolerancia a la terapia previa con imatinib.

Las elevaciones de transaminasas o bilirrubina de grado 3 ó 4, o la hipocalcemia, hipocalemia e hipofosfatemia de grado 3 ó 4 fueron reportadas en pacientes con LMC con todas las fases pero fueron reportados con un aumento en la frecuencia en pacientes con LMC en fase blástica mieloide o linfoide. Aumentos en las transaminasas o bilirrubina, fueron usualmente manejados con la reducción o interrupción de la dosis. Pacientes con hipocalcemia grado 3 ó 4 en desarrollo durante el curso de la terapia con Dasatinib, a menudo se ha recuperado con la suplementación oral de calcio.

Las anomalías de laboratorio reportadas en pacientes diagnóstico reciente de LMC en fase crónica se muestran en la tabla 11. No hay discontinuación de la terapia con Dasatinib en pacientes de la población debido a los parámetros bioquímicos de laboratorio.

Tabla 11 - Pacientes con anomalías de laboratorio Grado 3 y 4 (CTC), con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica (mínimo de 60 meses de seguimiento)

	Dasatinib (n=258)	Imatinib (n=258)
	Porcentaje de pacientes (%)	
Parámetros hematológicos		
Neutropenia	29	24
Trombocitopenia	22	14
Anemia	13	9
Parámetros bioquímicos		
Hipofosfatemia	7	31
Hipocalcemia	0	3
Hipocalcemia	4	3
Elevación de SGPT (ALT)	<1	2
Elevación de SGOT (AST)	<1	1
Elevación de bilirrubina	1	0
Elevación de creatinina	1	1

Grados de CTC (criterios comunes de toxicidad): 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 creatinina (Grado 3 $> 3 - 6$ por encima del rango normal, Grado 4 > 6 por encima del rango normal); aumento de bilirrubina (Grado 3 $> 3 - 10$ por encima del rango normal, Grado 4 > 10 por encima del rango normal); aumento de SGOT o SGPT (Grado 3 $> 5 - 20$ por encima del rango normal, Grado 4 > 20 por encima del rango normal); 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); hipocalcemia (Grado 3 $< 3.0 - 2.5$ mmol/L, Grado 4 < 2.5 mmol/L).

Las anomalías de laboratorio reportadas en pacientes con LMC con resistencia o intolerancia al imatinib que recibieron las dosis de inicio recomendadas de Dasatinib se muestran en la tabla 12.

Tabla 12 - Anormalidades de laboratorio Grado 3 y 4 (CTC), en estudios clínicos en pacientes adultos con LMC resistente o intolerante a la terapia previa con Imatinib

	LMC fase crónica 100mg una vez al día (n=165)	LMC en fase avanzada 140 mg una vez al día		
		Fase Acelerado (n=157)	Fase Blástica mieloide (n=74)	Fase Blástica linfoide (n=33)
	Porcentaje de pacientes (%)			
Parámetros hematológicos *				
Neutropenia	36	58	77	79
Trombocitopenia	24	63	78	85
Anemia	13	47	74	52
Parámetros bioquímicos				
Hipofosfatemia	10	13	12	18
Hipocalcemia	2	7	11	15
Hipocalcemia	<1	4	9	12
Elevación de SGPT (ALT)	0	2	5	3
Elevación de SGOT (AST)	<1	0	4	3
Elevación de bilirrubina	<1	1	3	6
Elevación de creatinina	0	2	8	0

Grados de CTC (criterios comunes de toxicidad): 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 creatinina (Grado 3 $> 3 - 6$ por encima del rango normal), Grado 4 > 6 por encima del rango normal); aumento de bilirrubina (Grado 3 $> 3 - 10$ por encima del rango normal, Grado 4 > 10 por encima del rango normal); aumento de SGOT o SGPT (Grado 3 $> 5 - 20$ por encima del rango normal, Grado 4 > 20 por encima del rango normal); 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); hipocalcemia (Grado 3 $< 3.0 - 2.5$ mmol/L, Grado 4 < 2.5 mmol/L).

*Parámetros hematológicos para dosis de 100mg una vez al día en LMC en fase crónica reflejados en un mínimo de 60 meses de seguimiento.

Dentro de pacientes con LMC fase crónica con resistencia o intolerancia a la terapia previa con imatinib, las citopenias acumulativas de Grado 3 ó 4 fueron similares a 2 y 5 años incluyendo: neutropenia (36% vs 36%), trombocitopenia (23% vs 24%), y anemia (13% vs 13%).

En los estudios pediátricos, las tasas de anormalidades de laboratorio fueron consistentes con el perfil conocido de parámetros de laboratorio de los adultos.

Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+)

Un total de 135 pacientes con LLA Ph+ fueron tratados con Dasatinib en estudios clínicos. La duración media del tratamiento fue 3 meses (rango 0,03-31 meses). El perfil de seguridad de pacientes con LLA Ph+ fue similar a aquellos con LMC en fase blástica linfoide. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas incluyen eventos de retención de líquidos como el derrame pleural (24%) y edema superficial (19%), y desórdenes gastrointestinales como diarrea (31%), náuseas (24%) y vómitos (16%). También fueron frecuentemente reportadas hemorragia (19%), pirexia (17%), erupción (16%), y disnea (16%). Las reacciones adversas severas reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyen derrame pleural (11%), sangrado gastrointestinal (7%), neutropenia febril (6%) e infección (5%).

Información adicional de ensayos clínicos

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en estudios clínicos con Dasatinib en pacientes adultos y pediátricos (n=2809) con LMC y LLA Ph+ con una frecuencia de $\geq 10\%$, 1% - $< 10\%$, 0,1% - $< 1\%$, ó $< 0,1\%$. Estos eventos están incluidos en la bases de relevancia clínica.

Trastornos gastrointestinales:

- 1% - $< 10\%$: inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, gastritis, colitis (incluyendo colitis neutropénica), trastorno del tejido blando oral
- 0,1% - $< 1\%$: ascitis, disfagia, fisura anal, úlcera gastrointestinal superior, esofagitis, pancreatitis, enfermedad de reflujo gastroesofágico
- $< 0,1\%$: gastroenteropatía perdedora de proteínas, ileo, pancreatitis aguda, fístula anal

Trastornos generales y condiciones de sitio de administración:

- $\geq 10\%$: edema periférico, edema de rostro
- 1% - $< 10\%$: astenia, dolor de pecho, escalofríos
- 0,1% - $< 1\%$: malestar, otros edemas superficiales, inflamación periférica
- $< 0,1\%$: trastornos de la marcha



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- 1% - <10%: alopecia, acné, piel seca, hiperhidrosis, urticaria, dermatitis (incluyendo eczema)
- 0,1% - <1%: trastorno de la pigmentación, úlceras en la piel, trastornos vesiculares, fotosensibilidad, alteración de las uñas, dermatosis neutrofílica, paniculitis, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, trastorno del cabello
- <0,1%: vasculitis leucocitoclastica, fibrosis de la piel

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- 1% - <10%: infiltración pulmonar, neumonitis, tos
- 0,1% - <1%: asma, broncoespasmo, disfonía, hipertensión pulmonar
- <0,1%: síndrome de dificultad respiratoria aguda, embolia pulmonar

Trastornos del sistema nervioso:

- 1% - <10%: neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia
- 0,1% - <1%: amnesia, temblor, síncope, trastorno del equilibrio
- <0,1%: convulsiones, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, neuritis óptica, parálisis del nervio VII, demencia, ataxia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- 0,1% - <1%: linfadenopatía, linfopenia
- <0,1%: aplasia pura de glóbulos rojos

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- 1% - <10%: debilidad muscular, rigidez musculo-esquelética
- 0,1% - <1%: rabdomiólisis, tendinitis, inflamación muscular, osteonecrosis, artritis
- <0,1%: fusión epifisiaria retardada (reportada en el 1%-<10% de los estudios pediátricos), retraso en el crecimiento (reportada en el 1%-<10% de los estudios pediátricos)

Investigaciones:

- 1% - <10%: Aumento de peso, pérdida de peso
- 0,1% - <1%: aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea, aumento de la gama glutamil transferasa


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

40


LABORATORIOS RICHMOND
IF-2018-96951039-APN-**DERM**#ANMAT
Lic. Enira Zola
Apoderada

página 32 de 36

Infecciones e infestaciones:

- 1% - <10%: neumonía (incluyendo bacteriana, viral, fúngica), infección/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por el virus herpes, infección enterocolitis, sepsis (incluyendo resultados fatales [0,2%]).

Trastornos metabólicos y nutricionales:

- 1% - <10%: trastornos de apetito, hiperuricemia
- 0,1% - <1%: hipoalbuminemia, síndrome de lisis tumoral, deshidratación, hipercolesterolemia
- <0,1%: diabetes mellitus

Trastornos cardíacos:

- 1% - <10%: arritmias (incluyendo taquicardia), palpitaciones
- 0,1% - <1%: angina de pecho, cardiomegalia, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), onda T anormal en ECG, aumento de troponina
- <0,1%: cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo, paro cardíaco, prolongación del intervalo PR en ECG, enfermedad de arterias coronarias, pleuroperidarditis

Trastornos oculares:

- 1% - <10%: trastorno visual (incluyendo alteración de la visión, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco
- 0,1% - <1%: conjuntivitis, deficiencia visual, lagrimeo aumentado
- <0,1%: fotofobia

Trastornos vasculares:

- 1% - <10%: enrojecimiento, hipertensión
- 0,1% - <1%: hipotensión, tromboflebitis, trombosis
- <0,1%: livedo reticularis, trombosis venosa profunda, embolia

Trastornos psiquiátricos:

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

Trastornos del embarazo, puerperio y condiciones perinatales:

- <0,1%: aborto

Trastornos del sistema reproductivo y de mama:

- 0,1% - <1%: ginecomastia, menstruación irregular.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento:

- 1% - <10%: contusión.

Trastornos auditivos y laberínticos:

- 1% - <10%: tinnitus
- 0,1% - <1%: vértigo, pérdida auditiva

Trastornos hepatobiliares:

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

Trastornos renales y urinarios:

- 0,1% - <1%: frecuencia urinaria, insuficiencia renal, proteinuria.
- <0,1%: insuficiencia renal

Trastornos del sistema inmunológico:

- 0,1% - <1%: hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso).

Trastornos endócrinos:

- 0,1% - <1%: hipotiroidismo
- <0,1%: hipertiroidismo, tiroiditis

Experiencia posmarketing

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de Dasatinib posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible una estimación fiable de la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.

Infecciones: reactivación del virus de hepatitis B

Trastornos cardiacos: fibrilación atrial/ aleteo atrial

Trastornos respiratorios, torácicos, mediastinales: enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Steven-Johnson

Trastornos del sistema renal y urinario: síndrome nefrótico

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia con sobredosis de Dasatinib en los ensayos clínicos se limita a casos aislados. La sobredosis mayor de 280 mg por día por 1 semana se informó en dos pacientes y ambos desarrollaron mielosupresión grave y hemorragia. Como Dasatinib se asocia con mielosupresión grave, los pacientes que ingirieron más de la dosis recomendada, deben ser estrechamente monitorizados para la mielosupresión y darles el tratamiento de soporte adecuado.

La sobredosis aguda en animales, se asoció con cardiotoxicidad. La evidencia de cardiotoxicidad incluye necrosis ventricular y hemorragia valvular/ventricular/atrial a dosis únicas ≥ 100 mg/kg (600 mg/m²) en roedores. Existe una tendencia hacia una presión sistólica y diastólica aumentadas en monos a dosis únicas ≥ 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 PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Envases de 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg de Dasatinib, conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

CONSERVACION

Conservar a una temperatura hasta 30°C

ADVERTENCIA DE USO

"Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blíster al momento de usarlo".

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 55.922**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

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

"Fecha de revisión última....."



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

44



IF-2016-96951052-APN#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-36951039-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 2 de Agosto de 2018

Referencia: 1823-18-7 prospecto fontrax.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.02 07:25:49 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.02 07:25:50 -03'00'



FONTRAX®

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FONTRAX®
DASATINIB (como monohidrato) 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

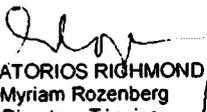
FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	20 mg
Crospovidona	4,5 mg
Lactosa monohidrato/Celulosa en polvo	70,26 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,5 mg
Talco	2,85 mg
Estearil fumarato de sodio	2 mg
Hipromelosa 2910/5	1,29 mg
Polietilenglicol 8000	0,35 mg
Dióxido de titanio	0,85 mg
Metilparabeno	0,02 mg
Lactosa micronizada	0,64 mg
Agua purificada	21 mg

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	50 mg
Crospovidona	11,25 mg
Lactosa monohidrato/Celulosa en polvo	175,65 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,25 mg
Talco	6,85 mg
Estearil fumarato de sodio	5mg
Hipromelosa 2910/5	2,83 mg
Polietilenglicol 8000	0,77 mg
Dióxido de titanio	1,85 mg
Metilparabeno	0,04 mg
Lactosa micronizada	1,4 mg
Agua purificada	47 mg


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Evira Zini
Apoderada

IF-2018-36951050-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

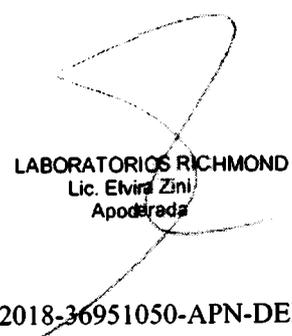
Cada comprimido recubierto 70 mg contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	70 mg
Crospovidona	15,75 mg
Lactosa monohidrato/Celulosa en polvo	245,91 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,75 mg
Talco	9,22 mg
Estearil fumarato de sodio	7 mg
Hipromelosa 2910/5	3,4 mg
Polietilenglicol 8000	0,93 mg
Dióxido de titanio	2,22 mg
Metilparabeno	0,045 mg
Lactosa micronizada	1,68 mg
Agua purificada	56 mg

Cada comprimido recubierto 100 mg contiene:

Dasatinib (como monohidrato)	100 mg
Crospovidona	22,50 mg
Lactosa monohidrato/Celulosa en polvo	351,30 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg
Talco	13,18 mg
Estearil fumarato de sodio	10 mg
Hipromelosa 2910/5	4,85 mg
Polietilenglicol 8000	1,33 mg
Dióxido de titanio	3,18 mg
Metilparabeno	0,08 mg
Lactosa micronizada	2,40 mg
Agua purificada	80 mg


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Puede haber nueva información. Este prospecto no toma el lugar de hablar con su médico sobre su condición médica o tratamiento.

1. ¿QUÉ ES FONTRAX®?

FONTRAX® es un medicamento prescrito usado para tratar adultos que tienen:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de diagnóstico reciente, cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).
- Leucemia mieloide crónica (LMC) que ya no se benefician o no toleraron, otro tratamiento, incluyendo el mesilato de imatinib.
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), que ya no se benefician o no toleraron, otro tratamiento.

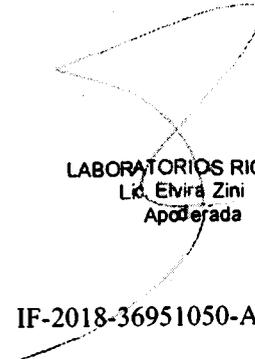
También se utiliza para el tratamiento de niños con Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).

2. ¿QUÉ NECESITA SABER MI MEDICO ANTES DE EMPEZAR A TOMAR FONTRAX®?

Antes de tomar FONTRAX®, dígame a su médico si usted:

- Tiene problemas con su sistema inmune
- Tiene problemas cardiacos, incluyendo una condición llamada síndrome congénito de intervalo QT largo
- Tiene niveles bajos de potasio o magnesio en sangre
- Es intolerante a la lactosa


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lid. Enira Zini
ApoDERada



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

- Está embarazada o planeando quedar embarazada. FONTRAX® puede dañar a su feto. Las mujeres que pudieran quedar embarazadas deberán utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y por hasta 30 días posteriores a su última dosis de FONTRAX®. Hable con su médico inmediatamente si está embarazada o planea quedar embarazada.
- Está dando de amamantar o planea dar de amamantar. No se conoce si FONTRAX® pasa a leche materna. Ud. no deberá dar de amamantar durante el tratamiento y hasta 2 semanas posteriores a su última dosis de FONTRAX®.

Dígale a su médico sobre las medicinas que toma, incluyendo las medicinas prescriptas y las no prescriptas, vitaminas, antiácidos y suplementos herbales. Si toma una medicación antiácida, tómela 2 horas antes ó 2 horas después de tomar FONTRAX®.

3. ¿CÓMO TOMAR FONTRAX®?

Tome FONTRAX® rigurosamente como se lo prescribe su médico.

- Tome FONTRAX® con o sin comida. Ya sea por la mañana o por la noche.
- Trague los comprimidos de Dasatinib enteros. No los rompa, corte o aplaste las tabletas.
- No debe tomar jugo de pomelo mientras toma FONTRAX®.
- Su médico debe cambiar su dosis o decirle que deje de tomar Dasatinib temporalmente.
- No cambie su dosis o deje de tomar Dasatinib sin primero hablar con su médico.
- Tome FONTRAX® una única vez al día
- Si usted se olvida de tomar una dosis de FONTRAX®, tome la siguiente dosis a la misma hora. No tome dos dosis a la misma hora. Llame a su médico o farmacéutico si no está seguro de que hacer.
- Si usted toma mucho Dasatinib, llame a su médico o vaya inmediatamente a la guardia más cercana.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

4. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS?

FONTRAX® puede causar serios efectos adversos, incluyendo:

- **Recuento de células rojas bajo:** FONTRAX® puede causar un bajo recuento de células sanguíneas y puede ser severa, incluyendo un bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), bajo recuentos de glóbulos blancos (neutropenia), un bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia). Su médico le hará análisis de sangre para examinar su recuento normal de células sanguíneas, durante su tratamiento con FONTRAX®. Llame a su médico de inmediato, si mientras está tomando FONTRAX®, tiene fiebre o cualquier signo de infección.
- **Hemorragia:** FONTRAX® comúnmente puede causar hemorragias severas que pueden llevar a la muerte. Llame inmediatamente a su médico si tiene:
 - Hemorragias inusuales o moretones en la piel
 - Heces rojo brillante u oscuras.
 - Una disminución en su nivel de conciencia, dolor de cabeza, o cambios en el habla.
- **Su cuerpo puede almacenar mucho líquido (retención de líquidos):** En casos severos, se puede acumular líquido en el revestimiento de los pulmones, el saco alrededor del corazón, o en su cavidad estomacal. Llame inmediatamente a su médico si tiene alguno de estos síntomas durante el tratamiento con FONTRAX®:
 - Hinchazón en todo el cuerpo
 - Aumento de peso
 - Dificultad para respirar, especialmente si ocurre con bajos niveles de actividad física o en reposo
 - Tos seca
 - Dolor de pecho cuando realiza una inspiración profunda
- **Problemas del Corazón.** FONTRAX® puede del causar un ritmo cardíaco anormal, problemas cardíacos o ataques cardíacos. Su médico controlará los niveles de potasio y magnesio en su sangre, y su funcionamiento cardíaco.
- **Hipertensión arterial pulmonar (HAP).** FONTRAX® causar aumento de la presión arterial en los pulmones. HAP puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con FONTRAX®. Su médico deberá controlar su corazón y pulmones antes y durante el tratamiento con FONTRAX®. Llame a su médico inmediatamente si le cuesta respirar, está cansado o tiene inflamación en todo su cuerpo (retención de líquido)


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivira Zin
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

- **Reacciones cutáneas severas.** FONTRAX® puede causar reacciones cutáneas que pueden ser severas. Consiga asistencia médica inmediata si presenta una reacción cutánea con fiebre, dolor de boca o garganta, ampollas o descamación de su piel o en su boca.
- **Síndrome de lisis tumoral.** El síndrome de lisis tumoral es causado por una rápida ruptura de sus células tumorales. El síndrome de lisis tumoral puede causarle una falla renal y la necesidad de tratarse con diálisis, y un latido cardíaco anormal. Su médico podrá realizarle pruebas para ver si presenta síndrome de lisis tumoral.
- **Disminución del crecimiento y desarrollo en niños.** Se ha visto con el uso de Dasatinib efectos sobre el crecimiento óseo y desarrollo en niños con LMC en fase crónica y puede a veces ser severo.

Efectos adversos comunes en adultos:

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

Efectos adversos comunes en niños:

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

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

Dígale a su médico si usted tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elysa Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



FONTRAX®

Estos no son todos los posibles efectos adversos de FONTRAX®. Para obtener más información, consulte a su profesional médico o farmacéutico.

Llame a su médico para advertirle sobre efectos secundarios

5. INFORMACION GENERAL DE FONTRAX®

Los medicamentos a veces se prescriben por razones que no son mencionadas en los folletos de información al paciente. No use FONTRAX® para una condición para la cual no fue prescrita. No le dé FONTRAX® a otra persona, incluso si ésta tiene el mismo problema que usted. Puede hacerle daño.

Si usted quisiera más información, pregúntele a su médico.

6. CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura hasta 30°C.

Pregúntele a su médico sobre la forma correcta de desechar FONTRAX® vencido o no utilizado.

Utilice guantes de látex o nitrilo cuando manipule comprimidos que hubieran sido rotos o aplastados accidentalmente.

Las mujeres que están embarazadas no deben manipular los comprimidos de FONTRAX® aplastados o rotos.

7. PRESENTACIÓN

Envases de 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomienda a otras personas."*


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



FONTRAX®

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 55.922

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

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

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico**

Elaborado en:
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

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

"Fecha de revisión última....."


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivara Zini
Apoderada

8

IF-2018-36951050-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-36951050-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 2 de Agosto de 2018

Referencia: 1823-18-7 inf paciente fontrax

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.02 07:28:02 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.02 07:28:02 -03'00'