

DRIMOF DASATINIB 20 mg y 50 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

DRIMOF 20 mg:

Dasatinib 20,0 mg, Lactosa monohidrato 27,0 mg, Celulosa microcristalina 27,0 mg, Croscarmelosa sódica 3,2 mg, Hidroxipropilcelulosa 2,4 mg, Estearato de magnesio 0,4 mg, alcohol polivinílico 1,3 mg, Dióxido de titanio 0,8 mg, Polietilenglicol 0,6 mg, Talco 0,5 mg, DRIMOF 50 mg: Dasatinib 50,0 mg, Lactosa monohidrato 67,5 mg, Celulosa microcristalina 67,5 mg, Croscarmelosa sódica 8,0 mg, Hidroxipropilcelulosa 6,0 mg, Estearato de magnesio 1,0 mg, alcohol polivinílico 3,2 mg, Dióxido de titanio 2,0 mg, Polietilenglicol 1,6 mg, Talco 1,2 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Inhibidor directo de la quinasa.

Código ATC: L01XE06.

INDICACIONES

DRIMOF está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosomas Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica recién diagnosticada.
- Leucemia mieloide crónica LCM Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib,
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosomas Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfode procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

Absorción: Dasatinib se absorbe rápidamente luego de la administración oral, con concentraciones máximas en plasma (C_{max}) entre 0,5 y 3 horas. Dasatinib muestra aumentos en el Área Bajo la Curva (ABC) proporcionales a la dosis y características de eliminación lineal en el rango de dosis de 25 mg a 120 mg/dos veces al día. La vida media de eliminación promedio general es de 5 a 6 horas.

Los datos de un estudio publicado, realizado en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 100 mg de Dasatinib 30 minutos después del consumo de un alimento con alto contenido de grasa, mostraron un aumento del 14% en el ABC promedio de Dasatinib. En cambio, pacientes que recibieron una dieta baja en grasa 30 minutos antes de Dasatinib, mostraron un aumento del ABC del 21%. Los efectos debidos a los alimentos no representaban cambios clínicamente relevantes en la exposición al fármaco.

Distribución: Dasatinib tiene un volumen de distribución aparente muy grande (2.505 litros), lo que sugiere que el fármaco se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. La unión de Dasatinib a las proteínas plasmáticas humanas in vitro fue de aproximadamente el 96%.

Metabolismo: Dasatinib es extensamente metabolizado en humanos por múltiples enzimas, implicando la generación de metabolitos. En sujetos sanos a los cuales se les administró 100 mg de Dasatinib marcado con [¹⁴C], se observó que el Dasatinib sin modificar representaba el 29% de la radioactividad circulante en plasma. La concentración plasmática y actividad in vitro medida, indican que los metabolitos de Dasatinib probablemente no desempeñen un papel importante en la farmacología observada del fármaco. La principal enzima responsable del metabolismo de Dasatinib es CYP3A4.

Eliminación: La eliminación se produce principalmente por las heces, mayormente como metabolitos. Después de una dosis oral única de Dasatinib marcado con [¹⁴C], aproximadamente el 89% de la dosis fue eliminada dentro de los 10 días, con un 4% y 85% de la radioactividad administrada recuperada en la orina y en las heces, respectivamente. El Dasatinib sin metabolizar recuperado representó el 0,1% y el 19% de la dosis administrada en la orina y materia fecal, respectivamente, mientras que el resto de la dosis se eliminó como metabolitos.

Disfunción Hepática y renal

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dosis única de Dasatinib se evaluó en 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada que recibieron una dosis de 50 mg y en 5 pacientes con insuficiencia hepática grave que recibieron una dosis de 20 mg y se compararon con voluntarios sanos que recibieron una dosis de 70 mg de Dasatinib. La media de la C_{max} y del ABC de Dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 47% y un 8% respectivamente en aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada comparados con aquellos que tienen una función hepática normal. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave, la media de la C_{max} y del ABC de Dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 43% y un 28% respectivamente comparados con aquellos que tienen una función hepática normal (véase "Posología y forma de administración" y "Advertencias y precauciones).

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada para la leucemia mieloide crónica (LMC) es de 100 mg administrado oralmente una vez al día.

La dosis inicial recomendada para leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada, leucemia mieloide crónica (LMC) en fase mieloblástica o linfoblástica, o LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) es de 140 mg administrado oralmente una vez al día (véase "Advertencias y Precauciones"). No se deben partir o triturar las tabletas/comprimidos recubiertos; deben tragarse enteros. Puede tomarse con o sin alimentos, ya sea en la mañana o en la noche.

Duración del tratamiento

En estudios clínicos publicados, se continuó el tratamiento con Dasatinib hasta que se observó una progresión de la enfermedad o hasta que ya no era tolerado por el paciente. No se ha investigado el efecto de suspender el tratamiento después de lograr una respuesta citogenética o molecular.

Incremento gradual de la dosis

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

Ajustes de la dosis para reacciones adversas

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

<p>Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Neutropenia Y Trombocitopenia</p>		
<p>LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg una vez al día)</p>	<p>RAN* < 0,5 x 10⁹/L y/o Plaquetas < 50 x 10⁹/L</p>	<p>1. Interrumpir Dasatinib hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 x 10⁹/L y plaquetas ≥ 50 x 10⁹/L</p> <p>2. Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original</p> <p>3. Si las plaquetas son < 25 x 10⁹/L y/o hay recurrencia de RAN < 0,5 x 10⁹/L durante > 7 días, repetir el Paso 1 y reanudar el Dasatinib con una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir adicionalmente la dosis a 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir Dasatinib (para pacientes con resistencia o intolerancia a 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 y/o Plaquetas < 10 x 10⁹/L</p>	<p>1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula)</p> <p>2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, interrumpir Dasatinib hasta que RAN ≥ 1,0 x 10⁹/L y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/L y reanudar el tratamiento a la dosis inicial original</p> <p>3. Si hay recurrencia de citopenia, repetir el Paso 1 y reanudar con Dasatinib a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) o 80 mg una vez al día (tercer episodio)</p> <p>4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considere un incremento gradual de la dosis hasta 180 mg una vez al día</p>

*RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

Reacciones adversas no-hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica, moderada, grado 2, con Dasatinib, se debe suspender el tratamiento hasta que se haya resuelto o hasta que haya retornado al nivel basal.

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

Derrame pleural: Si un derrame pleural es diagnosticado, interrumpir Dasatinib hasta que el paciente este asintomático o haya retornado al estado basal. Si el episodio no mejora dentro de una semana aproximadamente, considerar el uso de diuréticos, corticoides o ambos administrados concomitantemente (véase "Advertencias y Precauciones" y "Reacciones Adversas"). Luego de la resolución del primer episodio, considerar la reintroducción de Dasatinib al mismo nivel de dosis. Luego de la resolución de otro episodio posterior, reintroducir Dasatinib con un nivel de dosis reducido. Luego de un episodio severo (grado 3 o 4), el tratamiento puede continuarse con una reducción de dosis de acuerdo a la severidad del cuadro.

Pacientes pediátricos: No está recomendado el uso de Dasatinib en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

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

Insuficiencia hepática: Pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada. Sin embargo, Dasatinib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: No se han realizado ensayos clínicos con Dasatinib en pacientes con función renal reducida. Como el aclaramiento renal de Dasatinib y sus metabolitos representa <4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Interacciones clínicamente relevantes

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

El uso concomitante de Dasatinib y medicamentos o sustancias que inhiban de forma potente el CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, zumo de pomelo) puede aumentar la exposición a Dasatinib. Por tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben Dasatinib (véase "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

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

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

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

Poblaciones especiales

Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada (véase "Posología y forma de Administración" y "Propiedades Farmacocinéticas"), se recomienda precaución al administrar Dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática (véase "Posología y forma de Administración")

Mielosupresión

El tratamiento con Dasatinib se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Su incidencia es más temprana y más frecuente en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. En los pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+, deben realizarse hemogramas completos cada semana durante los 2 primeros meses, y posteriormente cada mes o con la frecuencia que le sea indicada clínicamente. En pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante las primeras 12 semanas, después cada 3 meses y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. La mielosupresión es en general reversible y normalmente se controla interrumpiendo temporalmente la administración de Dasatinib o reduciendo la dosis (Véase "Posología y Forma de Administración" y "Reacciones Adversas").

Eventos Relacionados con Sangrado

En pacientes con LMC en fase crónica el 1% que recibieron Dasatinib tuvieron hemorragia grado 3 o 4. En ensayos clínicos publicados en pacientes con LMC en

fase avanzada que recibieron la dosis recomendada de DRIMOF ocurrieron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SNC) en el 1% de los pacientes. Un caso fue mortal y se asoció según los Criterios de Toxicidad Común (CTC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo hemorragia gastrointestinal grado 3 o 4 en el 6% de los pacientes con LMC en fase avanzada y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 o 4 en el 2% de los pacientes con LMC en fase avanzada. La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con sangrados en estos pacientes fueron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 o 4 (Véase "Reacciones Adversas"). Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria in vivo e in vitro sugieren que el tratamiento con DRIMOF afecta de modo reversible a la activación de plaquetas.

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

Retención de Líquido

Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En estudios clínicos publicados en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó retención de líquidos grado 3 o 4 en 13 pacientes (5%) en el grupo de tratamiento con Dasatinib y 2 pacientes (1%) en el grupo de tratamiento con imatinib tras un seguimiento mínimo de 60 meses (Véase "Reacciones Adversas"). En todos los pacientes tratados con DRIMOF con LMC en fase crónica se produjo retención de líquidos grave en 32 pacientes (6%) de los que recibieron DRIMOF a la dosis recomendada. En ensayos clínicos en pacientes con LMC en fase avanzada que recibieron DRIMOF a la dosis recomendada se notificó retención de líquidos grado 3 o 4 en el 8% de los pacientes, incluyendo derrame pleural y pericárdico grado 3 o 4 en el 7% y el 1% de los pacientes respectivamente. En estos pacientes se notificó edema pulmonar grado 3 o 4 e hipertensión pulmonar en el 1% de los pacientes.

Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de tórax. Los derrames pleurales grado 3 o 4, pueden requerir toracocentesis y oxigenoterapia. Las reacciones adversas con retención de líquidos se trataron normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides (Véase "Posología y Forma de Administración" y "Reacciones Adversas"). Pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad que los pacientes jóvenes de experimentar episodios de derrame pleural, disnea, tos, derrame pericárdico e insuficiencia cardíaca congestiva, y deben ser monitorizados cuidadosamente.

Prolongación del Intervalo QT

Los datos in vitro sugieren que Dasatinib tiene el potencial de prolongar la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT). En un estudio de Fase III publicado, realizado en 258 pacientes tratados con Imatinib, a los que se le había diagnosticado recientemente fase crónica de LMC, y que tuvieron un seguimiento de al menos 12 meses, 1 de los pacientes (< 1%) de cada grupo tuvo prolongación del intervalo QT, reportado como reacción adversa.

El promedio de cambio en el intervalo QT fue de 3,0 mseg en pacientes tratados con Dasatinib, en comparación con 8,2 mseg en pacientes tratados con Imatinib. En cada grupo, 1 paciente (<1%) experimentó cambios >500 mseg.

En un estudio de Fase II realizado en 865 pacientes con leucemia tratados con Dasatinib, la media de cambio en el intervalo QT usando el método Fridericia s' (QTcf) fue de 4 a 6 mseg, el valor mayor del intervalo de confianza 95% fue menor a 7 mseg.

En un estudio clínico publicado, de los 2182 pacientes que recibieron Dasatinib, con resistencia o intolerancia a una terapia previa con Imatinib, 15 de ellos (1%) reportó prolongación del intervalo QT como reacción adversa. Además, 21 pacientes (1%) experimentó un QTcf >500 mseg.

Dasatinib debe administrarse con precaución a pacientes que presentan o pueden desarrollar una prolongación del intervalo QT. Esto incluye a pacientes con hipocalcemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de prolongación del intervalo QT, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos o cualquier otro medicamento que pueda prolongar el intervalo QT y pacientes en terapia acumulativa con altas dosis de antraciclinas. La hipocalcemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de comenzar una terapia con Dasatinib.

Hipertensión pulmonar arterial (HPA)

En reportes post comercialización publicados, la HPA ha sido reportada en asociación con el tratamiento de Dasatinib. En estos casos, la HPA fue reportada luego del inicio de la terapia, incluyendo después de un año de tratamiento o más.

Los pacientes deberían ser evaluados por signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar la terapia con Dasatinib. En caso positivo, deberá realizarse un ecocardiograma al inicio del tratamiento. Ésta prueba deberá valorarse si el paciente presentara factores de riesgo de enfermedad cardíaca o pulmonar. En los pacientes que desarrollan disnea y fatiga luego del comienzo de la terapia, deben ser evaluados para etiologías comunes como derrame pleural, edema pulmonar, anemia o infiltración pulmonar. Teniendo en cuenta las recomendaciones para manejo de las Reacciones Adversas no hematológicas, la dosis de Dasatinib debería ser reducida o interrumpida. Si no se encuentra explicación, y no hay mejora durante la interrupción o disminución de la dosis, se debe reevaluar el diagnóstico de HPA. Si se confirma el diagnóstico de HPA, el Dasatinib debe ser discontinuado permanentemente.

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

Reacciones adversas cardíacas

En estudios publicados, Dasatinib fue estudiado en un estudio aleatorio en 519 pacientes con diagnóstico reciente de LMC, en fase crónica, algunos de los cuales tenían enfermedades cardíacas previas. Se notificaron, reacciones adversas cardíacas, tipo insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, arritmias, palpitaciones, prolongación del intervalo QT e infarto de miocardio (incluyendo mortal) en pacientes que estaban tomando Dasatinib. Los eventos adversos cardíacos fueron más frecuentes en pacientes con factores de riesgo o antecedentes de enfermedad cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo (por ej.: hipertensión, hiperlipidemias, diabetes) o con historial de enfermedad cardíaca (por ej.: intervención percutánea coronaria previa, enfermedad arterial coronaria documentada) deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos o síntomas correspondientes a insuficiencia cardíaca, tales como dolor de pecho, dificultad para respirar y diaforesis.

Si alguno de estos síntomas y signos se presentan, el médico debe interrumpir inmediatamente la administración de Dasatinib. Luego de la desaparición de los síntomas, se debe realizar una evaluación funcional antes de reiniciar la terapia. La terapia con Dasatinib debe reiniciarse a la dosis inicial en caso de eventos leves/moderados (≤ grado 2); y se debe reiniciar con una dosis menor en caso de eventos severos (≥ grado 3) (véase "Posología y modo de administración"). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitoreados de cerca periódicamente.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal. Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con DRIMOF. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con DRIMOF se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento (véase "Reacciones Adversas").

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa (ver composición cuali-cuantitativa). Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de LAPP, o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib

Estudios in Vitro publicados indican que Dasatinib es un sustrato de la enzima CYP3A4. El uso concomitante de Dasatinib y los fármacos que inhiben CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, relitromicina) pueden aumentar la exposición a Dasatinib. Por ello, en los pacientes en tratamiento con Dasatinib, la coadministración de inhibidores del CYP3A4 no se recomienda. A concentraciones clínicamente relevantes, la unión del Dasatinib a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 96%, basado en resultados in Vitro publicados.

No hay estudios disponibles sobre la interacción de Dasatinib con otros medicamentos que se unen altamente a las proteínas del plasma. Por lo que el potencial desplazamiento y su relevancia clínica se desconocen.

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib

Inductores de CYP3A4 (por ej.: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, o preparaciones que contienen la hierba de San Juan): En un estudio publicado, cuando se administró una única dosis matutina de Dasatinib después de 8 días de administración nocturna continua de 600 mg de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, la C_{max} y ABC promedio de Dasatinib disminuyeron en un 82%, respectivamente. Por ello, el uso concomitante de inductores del CYP3A4 y Dasatinib no se recomienda. Se deben considerar agentes alternativos con menor potencial de inducción enzimática, si se debe administrar Dasatinib con un inductor del CYP3A4.

Antibiódos

Los datos no clínicos publicados demuestran que la solubilidad de Dasatinib depende del pH.

Cuando se administraron en sujetos sanos, hidróxido de aluminio/ magnesio en forma concomitante con una dosis de Dasatinib, se observó una reducción en la ABC de Dasatinib del 55% y una reducción de la C_{max} del 58%. Por otro lado, cuando los antibiódos se administraron 2 horas antes de la dosis de Dasatinib, no se observaron cambios relevantes en la concentración. Por ello, los antibiódos pueden ser administrados 2 horas antes o 2 horas después de la administración de Dasatinib.

Antagonistas de receptores Histamina-2 e Inhibidores de la Bomba de Protones

La supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones (por ej, Famotidina y omeprazol) probablemente reduzca la exposición a Dasatinib. En un estudio publicado, realizado en 24 sujetos sanos, la administración de una única dosis de 50 mg de Dasatinib 10 horas después de la famotidina redujo la ABC y C_{max} de Dasatinib en un 61% respectivamente. En un estudio de 14 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de Dasatinib 22 horas después de una dosis de 40 mg de omeprazol durante 4 días, en el estado de equilibrio redujo el ABC de Dasatinib en un 43% y la C_{max} de Dasatinib en un 42%.

No se recomienda el uso concomitante de antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones con Dasatinib. Se debe considerar el uso de antibiódos (al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de Dasatinib) en lugar de los antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones, en pacientes que reciben tratamiento con Dasatinib (véase "Advertencias y Precauciones").

Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por Dasatinib

El uso concomitante de Dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. Los datos de un estudio publicado, en sujetos sanos, administrando una dosis única de 100 mg indican que la C_{max} y ABC promedio de la simvastatina, un sustrato de CYP3A4, aumentaron en un 20% y 37%, respectivamente. Por lo tanto, los sustratos de CYP3A4 que tienen un índice terapéutico estrecho como alfentanil, astemizol, terfenadina, cisaprida, ciclosporina, fentanilo, pimozina, quinidina, sirolimus, tacrolimus, o alcaloides de la ergotamina (ergotamina, dihidroergotamina) deben ser administrados con cuidado en pacientes que reciben Dasatinib (véase "Advertencias y Precauciones").

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Tanto hombres sexualmente activos como mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

En base a la experiencia en humanos, se sospecha que Dasatinib pueda causar malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural y efectos farmacológicos perjudiciales en el feto cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. DRIMOF no debe utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica de la mujer requiere tratamiento con Dasatinib. Si DRIMOF se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

Se desconoce el efecto de Dasatinib sobre los espermatozoides.

REACCIONES ADVERSAS

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

- Mielosupresión (Ver Advertencias y Precauciones)
- Eventos relacionados con sangrado (Ver Advertencias y Precauciones).
- Retención de líquidos (Ver Advertencias y Precauciones).
- Prolongación del intervalo QT (Ver Advertencias y Precauciones).
- Reacciones adversas cardíacas (Ver Advertencias y Precauciones).
- Hipertensión Pulmonar Arterial (Ver Advertencias y Precauciones).

Resumen de Reacciones Adversas

Las siguientes reacciones Adversas, excluyendo anomalidades de laboratorio, fueron reportadas en pacientes en estudios clínicos y en la experiencia post comercialización publicados. Tabla 2.

Estas reacciones son presentadas por Sistema de Clasificación de Órganos y por frecuencia. Las frecuencias son definidas como: muy común (≥1/10); común (≥1/100 a < 1/10); poco común (≥1/1.000 a < 1/100); raras (≥1/10.000 a < 1/1.000); desconocidas (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles de post comercialización).

 Infecciones e infestaciones	
Muy Común	Infección (incluyendo bacteriana, viral, fúngica no específica)

Raras	Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsión, neuritis óptica, parálisis del nervio VII par, demencia, ataxia
Desórdenes oculares	
Común	Desórdenes visuales (visión distorsionada, visión borrosa y agudeza visual reducida), sequedad de ojo
Poco Común	Insuficiencia visual, conjuntivitis, fotofobia, incremento del lagrimeo
Desórdenes del oído y laberinto	
Común	Tinnitus
Poco Común	Pérdida de audición, vértigo
Desórdenes cardíacos	
Común	Falla cardíaca congestiva/disfunción cardíaca*, derrame pericárdico*, arritmia (incluyendo palpitaciones), palpitaciones
Poco Común	Infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal) *, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma*, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina de pecho, cardiomegalia, electrocardiograma con onda T anormal, incremento de la troponina
Raras	Cor pulmonale, miocarditis, síndrome agudo coronario, parada cardíaca, electrocardiograma con prolongación del intervalo PR, enfermedad arterial coronaria, pleuropericarditis
Desconocidas	Fibrilación auricular / aleteo auricular
Desórdenes vasculares	
Muy Común	Hemorragia* ^d
Común	Hipertensión, sofocos
Poco Común	Hipotensión, tromboflebitis
Raras	Trombosis venosa profunda, embolismo, Livedo reticularis
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy Común	Derrame pleural ^d , disnea
Común	Edema pulmonar*, hipertensión pulmonar*, infiltración pulmonar, neumonitis, tos
Poco Común	Hipertensión arterial pulmonar, broncoespasmo, asma
Raras	Embolismo pulmonar, Síndrome de distress respiratorio agudo
Desconocidas	Enfermedad pulmonar intersticial
Desórdenes gastrointestinales	
Muy Común	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Común	Hemorragia gastrointestinal*, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, constipación, desórdenes del tejido bucal
Poco Común	Pancreatitis (incluyendo pancreatitis aguda), úlcera gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis*, fisura anal, disfagia, enfermedad por reflujo gastroesofágico
Raras	Gastroenteropatía con pérdida de proteína, íleo, fistula anal
Desconocidas	Hemorragia gastrointestinal fatal*
Desórdenes hepatobiliares	
Poco Común	Hepatitis, colecistitis, colestasis
Desórdenes cutáneos y subcutáneos	
Muy Común	Erupción cutánea ^a
Común	Alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de piel, urticaria, hiperhidrosis
Poco Común	Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmentación, panielitis, úlcera de la piel, ampollas cutáneas, desórdenes de uñas, síndrome eritrodisestesia palmar-plantar, alteraciones del cabello
Raras	Vasculitis leucocitoclástica, fibrosis cutánea
Desconocidas	Síndrome de Stevens-Johnson ^f
Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo	
Muy Común	Dolor músculo esquelético
Común	Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez músculo esquelética, espasmo muscular
Poco Común	Rabdomiolisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, artritis.
Desórdenes renal y urinarios	
Poco Común	Falla renal (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria
Embarazo, puerperio y alteraciones perinatales	
Raras	Aborto
Desórdenes sistema reproductivo y mamarios	
Poco Común	Ginecomastia, menstruación irregular
Desórdenes sistema reproductivo y mamarios	
Común	Astenia, dolor, dolor de pecho, edema generalizado*, escalofríos,
Poco Común	Malestar, otros edemas superficiales ^g
Raras	Alteraciones de la marcha
Investigaciones	
Común	Pérdida de peso, aumento de peso
Poco Común	Aumento en sangre de la Creatinina fosfoquinasa, aumento de la gamma-glutamil transferasa
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Común	Contusión

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

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

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

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

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

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

^g Edema gestacional, edema localizado, edema periférico.

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

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

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

* Para detalles adicionales, ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

En un estudio publicado de optimización de la dosis de Fase III en pacientes con LMC en fase crónica, con resistencia o intolerancia previa a imatinib, la duración media de la terapia fue de 30 meses. Las tasas acumuladas de reacciones adversas seleccionadas que se notificaron en el grupo de tratamiento con la pauta posológica de 100 mg una vez al día como dosis de inicio recomendada se muestran en la Tabla 3. Reacciones adversas seleccionadas informadas en el estudio de optimización de la dosis de Fase III: LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib)*

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

* incluye disfunción ventricular, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva, disfunción diastólica, disminución de la fracción de eyección y falla ventricular.

En un estudio publicado de optimización de la dosis de Fase III en pacientes con LMC en fase avanzada y LLA Ph+, la duración media de la terapia fue de 14 meses para LMC en fase avanzada, 3 meses para LMC mieloblástica, 4 meses para LMC linfoblástica y 3 meses para LLA Ph+. Las reacciones adversas seleccionadas que se notificaron con la dosis inicial recomendada de 140 mg una vez al día se muestran en la Tabla 4. La pauta posológica de 70 mg dos veces al día también se estudió. La pauta posológica de 140 mg una vez al día mostró un perfil de eficacia comparable a la pauta posológica de 70 mg dos veces al día, pero un perfil de seguridad más favorable.

Tabla 4. Reacciones adversas seleccionadas informadas en el estudio de optimización de la dosis de Fase III: LMC en fase avanzada y LLA Ph+^a

	[REDACTED]	
	Todos los grados	Grado 3/4
Reacción adversa	Porcentaje (%) de pacientes	
Diarrea	28	3
Retención de líquido	33	7
Edema superficial	15	<1
Derrame pleural	20	6
Edema generalizado	2	0
Insuficiencia cardíaca congestiva /insuficiencia cardíaca ^b	1	0
Derrame pericárdico	2	1
Edema pulmonar	1	1
Hemorragia	23	8
Sangrado gastrointestinal	8	6

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

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

Anormalidades de Laboratorio

Hematológicas: En estudios de Fase III publicados de LMC recientemente diagnosticada, las siguientes anomalidades de laboratorio grado 3 o 4 fueron reportadas luego de un mínimo de 12 meses de tratamiento: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%) y anemia (10%). Luego de un mínimo de 60 meses, las tasas acumulativas de neutropenia, trombocitopenia y anemia fueron 29%, 22% y 13 % respectivamente.

En pacientes con LMC con resistencia o intolerancia a terapias previas con imatinib, citopenias fueron hallazgos constantes. De todos modos, la ocurrencia de citopenias fue dependiente del estado de la enfermedad. La frecuencia de anomalidades hematológicas es presentada en la Tabla 5.

Tabla 5. Anormalidades hematológicas grado 3 y 4 en estudios clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib^a.

	Fase crónica (n=165) ^b	Fase acelerada (n=157) ^c	Fase mielóide blástica (n=74) ^d	Fase linfóide blástica y LLA Ph+ (n=168) ^e
Parámetro hematológico	Porcentaje (%) de pacientes			
Neutropenia	36	58	77	76
Trombocitopenia	23	63	78	74
Anemia	13	47	74	44

^a Resultados del ensayo Fase III de optimización de dosis notificados al final de los 2 años de seguimiento del ensayo.

^b CA180-034 resultados del ensayo con la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez al día.

^c A180-035 resultados del ensayo con la dosis inicial recomendada de 140 mg una vez al día.

Grados de citopenias: neutropenia (Grado 3 ≥ 0,5 - <1,0x 10⁹ / l, Grado 4 < 0,5 x 10⁹/l); Trombocitopenia (Grado 3 ≥ 25 - <50 x 10⁹ /l, Grado 4 < 25 x 10⁹/l; Anemia (hemoglobina Grado 3 ≥ 65 - <80g/l, Grado 4 < 65g/l).

En los pacientes que experimentaron mielosupresión grado 3 o 4, la recuperación generalmente ocurrió después de la interrupción o reducción de la dosis; la discontinuación permanente del tratamiento ocurrió en el 5% de los pacientes. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento sin posterior evidencia de mielosupresión.

Bioquímicos: En pacientes con LMC en fase crónica, hipofosfatemia grado 3 o 4 fue reportado en un 4% de los pacientes tratados, y elevaciones de las transaminasas en grado 3 o 4, creatinina y bilirrubina, fueron reportados en <1% de los pacientes tratados, luego de un mínimo de 12 meses de seguimiento. Luego de un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa acumulativa de hipofosfatemia grado 3 o 4 fue del 7%, elevación de creatinina grado 3 o 4 y bilirrubina fue de 1%, y elevaciones de transaminasas grado 3 o 4 permaneció en el 1%. El tratamiento con Dasatinib no fue discontinuado debido a estos parámetros bioquímicos.

Datos post comercialización: Resultados publicados de 24 meses de seguimiento muestran que se han reportado elevaciones de las transaminasas de grado 3 o 4, o de bilirrubina, en <1% de los pacientes con LMC en fase crónica (resistentes o intolerante a lmatinib), mientras que las elevaciones fueron del 1-7% en pacientes con fases avanzadas de LMC y en LLA Ph+. Esto fue en general manejado con una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. En un estudio publicado de Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica, las elevaciones de las transaminasas de grado 3 o 4, o de bilirrubina, fueron reportadas en el 1% al 5% de los pacientes de los grupos tratados.

Aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con Dasatinib, con valores basales normales de calcio, experimentó hipocalcemia transitoria grado 3 o 4 en algún momento del estudio. En general, no hay ninguna asociación entre la disminución de calcio y los síntomas clínicos. En estos pacientes, los niveles de calcio en general se recuperaron con calcio vía oral.

Hipocalcemia, hipofosfatemia e hipopotasemia grado 3 o 4, se reportaron en pacientes con LMC en todas sus fases, pero fueron reportadas con mayor frecuencia en pacientes con LMC linfoblástica y LLA Ph+.

Aumento de grado 3 o 4 en los valores de creatinina se reportaron en <1% de los pacientes con LMC en fase crónica, mientras que el aumento reportado en LMC en fase avanzada fue del 1 al 4%.

Poblaciones especiales: Mientras el perfil de seguridad de DRIMOF en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años de edad y mayores tienen mayor probabilidad de experimentar las reacciones adversas comúnmente notificadas como fatiga, derrame pleural, disnea, tos, hemorragia en el tracto gastrointestinal inferior y alteraciones del apetito y mayor probabilidad de experimentar reacciones adversas menos frecuentemente notificada como distensión abdominal, mareos, derrame pericárdico, fallo cardíaco congestivo y disminución de peso, por lo que deben monitorizarse cuidadosamente (véase "Advertencias y Precauciones").

SOBREDOSIS

La información disponible sobre la experiencia con sobredosis de Dasatinib en estudios se limita a casos aislados. Se informó sobre sobredosis de 280 mg por día durante 1 semana en dos pacientes y ambos desarrollaron un descenso significativo en el recuento de plaquetas. Debido a que Dasatinib está asociado a la mielosupresión severa (véase "Advertencias y Precauciones), los pacientes que ingieran más de la dosificación recomendada deben supervisarse de cerca por si presentan mielosupresión y se les debe proporcionar el tratamiento complementario adecuado.

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original. No utilizar después de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

PRESENTACIONES

DRIMOF 20 mg: Frascos conteniendo 60 comprimidos recubiertos. DRIMOF 50 mg: Frascos conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SAVANT PHARM S.A.
Complejo Industrial RN N° 19, KM 204.
Córdoba, CP X2432XAB
Elaborado en Laprida 43, Avellaneda - Pcia de Buenos Aires.
Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico
E.M.A.M.S.: Certificado N°: 58.615
Elaborado en Argentina

Revisión: 01/2018

☎ 0810 - 444 - 32267
🌐 www.savant.com.ar

SAVANT