República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-8969-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 4 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-21180433-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-21180433-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CELNOVA ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DASANOVA / DASATINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / DASATINIB 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg; aprobada por Certificado Nº 57986.

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 Nº 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 modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma CELNOVA ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada DASANOVA / DASATINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / DASATINIB 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2019-68920523-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-68920748-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-68921131-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-68921320-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-68921584-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-68921764-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-68921966-APN-DERM#ANMAT y IF-2019-68922181-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-82380436-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-68919764-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 57986, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-21180433-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.04 22:54:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.04 22:54:15 -03:00

PROYECTO DE ROTULO
(BLISTER)

DASANOVA
DASATINIB
20 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina | Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA: 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.

POSOLOGIA: Ver prospecto.

USO: Oral

Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

Lote:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA

ELABORADO EN: **Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.**
CELNOVA ARGENTINA S.A. Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina

Dirección Técnica: Farmacéutica Laura Ciciliani

Teléfono: (011) 4709-9020

Farm. María Laura Ciciliani
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-68920523-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Agosto de 2019

Referencia: EX-2019-21180433 ROT PRIM 20mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:51:47 -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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:51:48 -03'00'

PROYECTO DE ROTULO
(BLISTER)

DASANOVA
DASATINIB
50 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina | Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA: 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.

POSOLOGIA: Ver prospecto.

USO: Oral

Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.
Lote:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA

ELABORADO EN: **Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.**
CELNOVA ARGENTINA S.A. Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina

Dirección Técnica: Farmacéutica Laura Ciciliani

Teléfono: (011) 4709-9020

Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 2051 - MN 16841

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-68920748-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Agosto de 2019

Referencia: EX-2019-21180433 ROT PRIM 50mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:52:11 -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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:52:12 -03'00'

PROYECTO DE ROTULO
(BLISTER)

DASANOVA
DASATINIB
70 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA: Dasatinib 70,0 mg, Lactosa monohidrato 94,5 mg, Celulosa microcristalina 94,5 mg, Croscarmelosa sódica 11,2 mg, Hidroxipropilcelulosa 8,4 mg, Estearato de magnesio 1,4 mg, Alcohol polivinílico 4,5 mg, Dióxido de titanio 2,8 mg, Polietilenglicol 2,3 mg, Talco 1,7 mg.

POSOLOGIA: Ver prospecto.

USO: Oral

Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

Lote:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA

ELABORADO EN: **Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.**
CELNOVA ARGENTINA S.A. Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina

Dirección Técnica: Farmacéutica Laura Ciciliani

Teléfono: (011) 4709-9020

Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20[illegible] - MN 16841

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-68921131-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Agosto de 2019

Referencia: EX-2019-21180433 ROT PRIM 70mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:52:50 -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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:52:50 -03'00'

PROYECTO DE ROTULO
(BLISTER)

DASANOVA
DASATINIB
100 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA: Dasatinib 100,0 mg, Lactosa monohidrato 135,0 mg, Celulosa microcristalina 135,0 mg, Croscarmelosa sódica 16,0 mg, Hidroxipropilcelulosa 12,0 mg, Estearato de magnesio 2,0 mg, Alcohol polivinílico 6,4 mg, Dióxido de titanio 4,0 mg, Polietilenglicol 3,2 mg, Talco 2,4 mg.

POSOLOGIA: Ver prospecto.

USO: Oral

Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

Lote:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA

ELABORADO EN: **Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.**
CELNOVA ARGENTINA S.A. Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina

Dirección Técnica: Farmacéutica Laura Ciciliani

Teléfono: (011) 4709-9020

Farm. Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
MP 4570 - MN 16841

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-68921320-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Agosto de 2019

Referencia: EX-2019-21180433 ROT PRIM 100mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:53:12 -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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:53:15 -03'00'

PROYECTO DE ROTULO
(ESTUCHE)

DASANOVA
DASATINIB
20 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

Presentación: Estuche conteniendo 60 Comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Certificado N° 57.986

ELABORADO EN: **Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.**
CELNOVA ARGENTINA S.A. Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina

Dirección Técnica: Farmacéutica Laura Ciciliani

Teléfono: (011) 4709-9020

Lote:

Vencimiento:

Farm. Laura Ciciliani
Directora Técnica Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-68921584-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Agosto de 2019

Referencia: EX-2019-21180433 ROT SEC 20mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:53:39 -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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:53:40 -03'00'

PROYECTO DE ROTULO
(ESTUCHE)

DASANOVA
DASATINIB
50 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

Presentación: Estuche conteniendo 60 Comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Certificado N° 57.986

ELABORADO EN: **Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.**
CELNOVA ARGENTINA S.A. Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina

Dirección Técnica: Farmacéutica Laura Ciciliani

Teléfono: (011) 4709-9020

Lote:

Vencimiento:

Farm. Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
M.P. 20510 - M.N. 16841

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-68921764-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Agosto de 2019

Referencia: EX-2019-21180433 ROT SEC 50mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:53:58 -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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:53:58 -03'00'

PROYECTO DE ROTULO
(ESTUCHE)

DASANOVA
DASATINIB
70 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib	70,0 mg
Lactosa monohidrato	94,5 mg
Celulosa microcristalina	94,5 mg
Croscarmelosa sódica	11,2 mg
Hidroxipropilcelulosa	8,4 mg
Estearato de magnesio	1,4 mg
Alcohol polivinílico	4,5 mg
Dióxido de titanio	2,8 mg
Polietilenglicol	2,3 mg
Talco	1,7 mg

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

Presentación: Estuche conteniendo 60 Comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Certificado N° 57.986
ELABORADO EN: **Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.**
CELNOVA ARGENTINA S.A. Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina

Dirección Técnica: Farmacéutica Laura Ciciliani

Teléfono: (011) 4709-9020

Lote:

Vencimiento:

Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-68921966-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Agosto de 2019

Referencia: EX-2019-21180433 ROT SEC 70mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:54:17 -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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:54:18 -03'00'

PROYECTO DE ROTULO
(ESTUCHE)

DASANOVA
DASATINIB
100 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib	100 mg
Lactosa monohidrato	135 mg
Celulosa microcristalina	135 mg
Croscarmelosa sódica	16 mg
Hidroxipropilcelulosa	12 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Alcohol polivinílico	6,4 mg
Dióxido de titanio	4,0 mg
Polietilenglicol	3,2 mg
Talco	2,4 mg

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

Presentación: Estuche conteniendo 60 Comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.
Certificado N° 57.986
ELABORADO EN: **Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.**
CELNOVA ARGENTINA S.A. Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina

Dirección Técnica: Farmacéutica Laura Ciciliani

Teléfono: (011) 4709-9020

Lote:

Vencimiento:

Farm. María Laura Ciciliani
Dir. Téc. - Apoderada
Celnova Argentina S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-68922181-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Agosto de 2019

Referencia: EX-2019-21180433 ROT SEC 100mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:54:41 -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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:54:42 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

DASANOVA

DASATINIB 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada | Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

DASANOVA 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

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

DASANOVA 50 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.

Polietilenglicol	1,6 mg
Talco	1,2 mg

DASANOVA 70 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib	70,0 mg
Lactosa monohidrato	94,5 mg
Celulosa microcristalina	94,5 mg
Croscarmelosa sódica	11,2 mg
Hidroxipropilcelulosa	8,4 mg
Estearato de magnesio	1,4 mg
Alcohol polivinílico	4,5 mg
Dióxido de titanio	2,8 mg
Polietilenglicol	2,3 mg
Talco	1,7 mg

DASANOVA 100 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib	100 mg
Lactosa monohidrato	135 mg
Celulosa microcristalina	135 mg
Croscarmelosa sódica	16 mg
Hidroxipropilcelulosa	12 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
Alcohol polivinílico	6,4 mg
Dióxido de titanio	4,0 mg
Polietilenglicol	3,2 mg
Talco	2,4 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Agente Antineoplásico. Inhibidor de la protein quinasa.
Código ATC: L01XE06.

Farm. María Laura Cicitiani
Directora Técnica - Apoderada
MP 20510 - MN 16841

INDICACIONES

DASANOVA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:
- Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica recién diagnosticada.
- LCM en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.
-Leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosomas Filadelfia positivo (LLA Ph+) y LMC linfoblástica, con resistencia o intolerancia a tratamiento previo.

DASANOVA está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con:
- Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica recién diagnosticada o Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica resistente o intolerante a la terapia previa, incluyendo imatinib.
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosomas Filadelfia positivo (LLA Ph+) recién diagnosticada en combinación con quimioterapia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción:
Dasatinib inhibe la actividad de la quinasa BCR-ABL y la familia de quinasas SRC (SRC, LCK, YES, FYN) junto con un número de otras quinasas oncogénicas seleccionadas, incluyendo c-KIT, el receptor de quinasas EPHA2 y el receptor PDGFRβ. Dasatinib es un potente inhibidor subnanomolar de la quinasa BCR-ABL con potencia a concentraciones de 0.6 – 0.8 nanomolares. Se une tanto a la conformación activa como a la inactiva de la enzima BCR-ABL.
En estudios publicados *in vitro*, Dasatinib resultó activo en las líneas de células leucémicas representando variantes de la enfermedad sensible y resistente al imatinib. Dasatinib pudo superar la resistencia al imatinib resultante de una sobreexpresión de la enzima BCR-ABL, de mutaciones de los dominios de la BCR-ABL quinasa, activación de vías alternativas de señalización incluyendo a la familia de quinasas SRC (LYN, HCK) y sobreexpresión de genes de resistencia a múltiples fármacos. También Dasatinib inhibe la familia de quinasas SRC a concentraciones subnanomolares.
En estudios pre clínicos publicados *in vivo* empleando modelos animales de leucemia mieloide crónica, Dasatinib previno la progresión de la LMC a la fase blástica y prolongó la supervivencia de los ratones portadores de líneas celulares de LMC derivadas de pacientes desarrolladas en distintos lugares, incluyendo el sistema nervioso central.

FARMACOCINETICA

Absorción
Dasatinib se absorbe rápidamente luego de la administración oral, con concentraciones máximas en plasma (Cmax) entre 0,5 y 3 horas. Dasatinib muestra aumentos en el Área Bajo la Curva (ABC) proporcionales a la dosis en el rango de dosis

Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica
Genova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

entre 25 mg a 120 mg/dos veces al día. La vida media promedio es de aproximadamente 5 a 6 horas.

Distribución

Dasatinib tienen un volumen de distribución aparente de 2.505 litros, lo que sugiere que el fármaco se distribuye extensamente en el espacio extravascular. A concentraciones clínicamente relevantes de Dasatinib, la unión a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue de aproximadamente el 96%.

Metabolismo

Dasatinib es metabolizado en humanos por múltiples enzimas, implicando la generación de metabolitos. 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 vida media promedio de Dasatinib es de 3 a 5 horas y el clearance oral promedio aparente es de 363.8 L/h.

Dasatinib y sus metabolitos son mínimamente eliminados por orina.

Disfunción Hepática y Renal

La Cmax promedio y el ABC normalizado para pacientes sanos tratados con 70 mg de dasatinib, disminuyó en 47% y 8% en pacientes con disfunción hepática moderada en comparación con sujetos sanos, respectivamente. Los pacientes con disfunción hepática grave tuvieron una disminución en los valores de Cmax normalizados según la dosis de 43% y en los valores de ABC normalizados según la dosis de 28%, en comparación con los individuos de control normales.

Dasatinib y sus metabolitos son excretados mínimamente a través del riñón.

Población Pediátrica

La farmacocinética de los comprimidos de Dasatinib fue evaluada en pacientes pediátricos con leucemia o tumores sólidos recibiendo la formulación oral.

Los datos recolectados de los estudios publicados muestran que Dasatinib es rápidamente absorbido. El T_{max} promedio fue observado entre las 0.5 y las 6 horas y la vida media promedio se encontró entre las 2 y las 5 horas en todos los grupos de niveles de dosis y edad. La farmacocinética de Dasatinib mostró proporcionalidad entre los aumentos de dosis y los aumentos correspondientes en la exposición a la droga en pacientes pediátricos. No hubo diferencias farmacocinéticas significativas entre niños y adolescentes. Las medias geométricas de las dosis normalizadas de Dasatinib para C_{max}, $ABC_{(0-T)}$ y $ABC_{(\infty)}$ aparentan ser similares entre niños y adolescentes a diferentes niveles de dosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico especializado en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con leucemia.

Farm. María Laura Ciciliani
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

Pacientes adultos:
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 Ph+ es de 140 mg administrado oralmente una vez al día.

Población pediátrica (Ph+ LMC - fase crónica y Ph+ - LLA)
La dosificación para niños y adolescentes está basada en su peso corporal (ver Tabla 1). Dasatinib se administra una vez al día oralmente y la dosis debe ser recalculada cada 3 meses en base a los cambios en el peso corporal, o más seguido en el caso de ser necesario. No se recomienda la formulación en comprimidos para pacientes con un peso menos a 10 Kg. Los aumentos o reducciones de la dosis se recomiendan en base a las respuestas y tolerabilidad individual de cada paciente. No hay experiencia en el tratamiento con dasatinib en niños menores de 1 año.
La dosis inicial diaria recomendada de Dasatinib comprimidos en pacientes pediátricos se muestra en la Tabla 1 a continuación:

Dosis de Dasatinib comprimidos para pacientes con Ph+ LMC o Ph+ LLA	
Peso corporal*	***Dosis Diaria***
10 kg hasta menos de 20 kg	40 mg
20 kg hasta menos de 30 kg	60 mg
30 kg hasta menos de 45 kg	70 mg
a partir de 45 kg	100 mg

* No se recomienda el uso de comprimidos en pacientes que pesen menos de 10 kg.

Duración del tratamiento:
En los estudios clínicos publicados, el tratamiento con dasatinib en: adultos con Ph+ LMC fase crónica, con LMC en fase acelerada o fase mieloblástica o linfoblástica (fase avanzada), o Ph+ LLA, y los pacientes pediátricos con Ph+ LMC en fase crónica, fue continuada hasta la progresión de la enfermedad o hasta que no pudo ser tolerado por el paciente. El efecto de una suspensión en el tratamiento en el resultado de la enfermedad a largo plazo después de haber alcanzado una respuesta citogenética o molecular [incluyendo respuesta citogenética completa, respuesta molecular mayor y respuesta molecular 4.5] no ha sido investigada.
En estudios clínicos publicados, el tratamiento con dasatinib en pacientes pediátricos con Ph+ LLA se administró de modo continuo conjuntamente con bloques sucesivos de quimioterapia de médula ósea, con una duración máxima de dos años. En los pacientes que recibieron un trasplante subsecuente de células madre, dasatinib puede ser administrado durante un año más post trasplante.
Los aumentos o reducciones de dosis se recomiendan en base a la respuesta del paciente y su tolerancia.

Incremento gradual de la dosis

Farm. María Laura Cicilani
Directora Técnica - Apoderada
MP 20370 - MN 16841

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 citogenética a la dosis inicial recomendada.
Los aumentos de dosis que se detallan a continuación en la Tabla 2 se recomiendan en pacientes pediátricos con Ph+ LMC que no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética y molecular en los puntos de tiempo recomendados en el tratamiento corriente.

Tabla 2: Escalado de dosis para pacientes pediátricos

Dosis Máxima por día	
Dosis Inicial	***Escalado***
40 mg	50 mg
60 mg	70 mg
70 mg	90 mg
100 mg	120 mg

No se recomienda el escalado de dosis en pacientes pediátricos con Ph+ LLA, dado que Dasatinib en estos pacientes es administrado junto con quimioterapia

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 del estudio de la terapia. Las transfusiones de plaquetas y de glóbulos rojos fueron utilizadas como tratamiento apropiado. 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 3.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Neutropenia Y Trombocitopenia en pacientes adultos

LMC en Fase Crónica (dosis inicial de 100 mg una vez al día)	RAN* < 0,5 x 10^9/L y/o Plaquetas < 50x 10^9/L	1. Interrumpir Dasatinib hasta que RAN ≥ 1,0 x 10^9/L y plaquetas ≥ 50 x 10^9/L 2. Reanudar el tratamiento con dasatinib a la dosis inicial original 3. Si las plaquetas son < 25 x 10^9/L y/o hay recurrencia de RAN < 0,5 x 10^9/L durante > 7 días, repetir el Paso 1 y reanudar el tratamiento con 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).
LMC en Fase Acelerada, LMC en Fase Blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg una vez al día)	RAN* < 0,5 x 10^9/L y/o Plaquetas < 10 x 10^9/L	1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula) 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, interrumpir el tratamiento con dasatinib hasta que RAN ≥ 1,0 x 10^9/L y plaquetas ≥ 20 x 10^9/L y reanudar el tratamiento a la dosis inicial original. 3. Si hay recurrencia de citopenia, repetir el Paso 1 y reanudar el tratamiento con Dasatinib a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio). 4. Si la citopenia está relacionado con la leucemia, considere un incremento gradual de la dosis hasta 180 mg una vez al día.

**RAN: Recuento absoluto de neutrófilos*

Tabla 4: Ajustes de la Dosis para Neutropenia Y Trombocitopenia en pacientes pediátricos con Ph+ LMC en fase crónica

	Dosis máxima por día		
	Dosis inicial original	**Primer nivel de reducción de la dosis**	**Segundo nivel de reducción de la dosis**
1- Si la citopenia persiste por más de 3 semanas, controlar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado o biopsia de médula ósea) 2- Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta que el RAN ≥ 1.0 x 10^9/L y las plaquetas ≥ 75 x 10^9/L y reanudar a la dosis inicial original o a una dosis reducida. 3- Si la citopenia vuelve a producirse, repetir el aspirado/biopsia de médula ósea y reanudar el tratamiento a una dosis reducida.	**40 mg**	**20 mg**	*****
	60 mg	**40 mg**	**20 mg**
	70 mg	**60 mg**	**50 mg**
	100 mg	**80 mg**	**70 mg**

* No hay disponibles comprimidos para dosis menores a 20 mg

Para pacientes pediátricos con Ph+ LMC en fase crónica, si la neutropenia de Grado ≥ 3 o la trombocitopenia vuelve a producirse durante la respuesta hematológica completa, debe interrumpirse el tratamiento con dasatinib, y puede ser nuevamente continuado a una dosis reducida. Las reducciones de dosis temporarias para grados intermedios de

Farm. María Laura Cicilianni
Gerente de Asuntos Médicos
Gerente de Argentina S.A.
MP 25610 - MN 16841

citopenia y de respuesta a la enfermedad deben ser implementadas de acuerdo a las necesidades.

Para pacientes pediátricos con Ph+ LLA no se recomiendan modificaciones de dosis en casos de toxicidades hematológicas de Grado 1 a 4. Si la neutropenia y/o la trombocitopenia generan una demora en el siguiente bloque de tratamiento por más de 14 días, se debe interrumpir dasatinib y reiniciar al mismo nivel de dosis cuando se inicia el siguiente bloque de tratamiento. Si la neutropenia y/o la trombocitopenia persisten y el siguiente bloque de tratamiento se demora otros 7 días, se deberá llevar a cabo un estudio de la médula ósea para evaluar la celularidad y el porcentaje de blastos. Si la celularidad de la médula ósea es < 10% el tratamiento con dasatinib debe ser interrumpido hasta que RAN > 500/µL (0.5 x 10^9/L) en cuyo momento el tratamiento puede ser reiniciado a dosis completa. Si la celularidad de la médula ósea es > 10% puede considerarse la reanudación del tratamiento.

Reacciones adversas no-hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica moderada, de Grado 2, con el uso de Dasatinib, se debe suspender el tratamiento hasta que se haya resuelto o retornado al nivel basal. Se debe reiniciar con la misma dosis si es el primer episodio, y si es una reacción adversa recurrente la dosis debe reducirse. Si se produce una reacción adversa no hematológica de Grado 3 o 4 con dasatinib, el tratamiento debe ser suspendido hasta que la reacción adversa se haya resuelto. Después de ello el tratamiento puede ser reiniciado tal como sea adecuado a una dosis reducida, dependiendo de la severidad inicial de la reacción adversa. Para pacientes con LMC en fase crónica que recibieron 100 mg una vez al día, la reducción de la dosis a 80 mg una vez por día con reducción posterior a 50 mg una vez por día, se recomienda de ser necesario. Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA Ph+ que recibieron 140 mg una vez al día, la reducción de la dosis a 100 mg una vez al día con posterior reducción de 100 mg una vez al día a 50 mg una vez al día, se recomienda, de ser necesario. En pacientes pediátricos con LMC en fase crónica que presenten reacciones adversas no hematológicas, debe seguirse la reducción de la dosis recomendada para reacciones adversas hematológicas que se describen más arriba. En pacientes pediátricos con LLA Ph+ con reacciones adversas no hematológicas, en caso de ser necesario, debe seguirse un nivel de reducción de dosis, de acuerdo a las recomendaciones de reducción de la dosis para reacciones adversas hematológicas que se describen más arriba.

Derrame pleural

Si se diagnostica un derrame pleural, 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. Luego de la resolución del primer episodio, considerar la re de dasatinib al mismo nivel de dosis. Luego de la resolución de otro episodio posterior, reanudar dasatinib con un nivel de reducción de dosis. Luego de la resolución de un episodio severo (Grado 3 ó 4), el tratamiento puede reestablecerse adecuadamente con una reducción de dosis de acuerdo a la severidad inicial del cuadro.

Farm. María Laura Cicillani
Directora Técnica - Apoderada
MP 20510 - MN 16841

Reducción de la dosis para el uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4
Debe controlarse uso concomitante de los inhibidores potentes del CYP3A4 y el jugo de pomelo con dasatinib. De ser posible, se deberá seleccionar una medicación concomitante alternativa con ninguno o mínimo potencial de inhibición enzimática. Si dasatinib debe ser administrado con un inhibidor potente de CYP3A4, considerar una reducción de la dosis de:
-40 mg diarios para pacientes tomando dasatinib comprimidos 140 mg diarios.
-20 mg diarios para pacientes tomando dasatinib comprimidos 100 mg diarios.
-20 mg diarios para pacientes tomando dasatinib comprimidos 70 mg diarios.
Para pacientes tomando dasatinib 60 mg o 40 mg diarios, considerar interrumpir la dosis de dasatinib hasta que se discontinúe el inhibidor de CYP3A4. Permitir un período de depuración de aproximadamente 1 semana después de que el inhibidor sea suspendido antes de reiniciar el tratamiento con dasatinib.
Si dasatinib no es tolerado después de la reducción de la dosis, o bien discontinuar el inhibidor potente de CYP3A4 o interrumpir dasatinib hasta que el inhibidor sea discontinuado. Permitir un período de depuración de aproximadamente 1 semana después de que el inhibidor sea suspendido antes de aumentar la dosis de dasatinib.

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia hepática
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.

Forma de administración
Dasatinib debe administrarse oralmente.
No se deben partir, masticar o triturar los comprimidos recubiertos con el fin de mantener la consistencia de la dosis y minimizar el riesgo de una exposición dérmica. Los comprimidos deben tragarse enteros. No deben dispersarse en agua dado que la exposición en pacientes recibiendo una tabla disuelta es menor que en aquellos que tragan un comprimido entero. Puede tomarse con o sin alimentos, ya sea en la mañana o en la noche. No debe tomarse con jugo de pomelo.

Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
MP 20510 - MN 16841

CONTRAINDICACIONES
Dasanova está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a dasatinib o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Interacciones clínicas relevantes
Dasatinib es un sustrato y un inhibidor del citocromo P450 CYP3A4, por lo tanto es posible la interacción cuando es administrado concomitantemente con otros productos medicinales que son metabolizados primariamente o que actúan modulando la actividad del CYP3A4.
El uso concomitante de dasatinib y productos medicinales o sustancias que potencialmente inhiben el CYP3A$ (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, jugo de pomelo) pueden aumentar la exposición a dasatinib. Es por ello que en pacientes recibiendo dasatinib, no está recomendada la coadministración de un inhibidor potente del CYP3A4.
El uso concomitante de dasatinib y productos medicinales que inducen el CYP3A4 (por ejemplo dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o preparaciones que contienen *Hypericum perforatum*, también conocida como la Hierba de San Juan) pueden reducir sustancialmente la exposición a dasatinib, aumentando la probabilidad de riesgo de falla terapéutica. Por lo tanto, en pacientes que reciben dasatinib, deberá seleccionarse la coadministración de productos médicos alternativos con menor potencial para la inducción del CYP3A4.
El uso concomitante de dasatinib y sustratos del CYP3A4 puede aumentar la exposición del sustrato de CYP3A4. Por ello se requiere precaución cuando dasatinib es co-administrado con sustratos del CYP3A4 de rango terapéutico estrecho, tales como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina).
El uso concomitante de dasatinib y un antagonista de histamina-2 (H_2) (por ejemplo famotidina), inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol, o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio pueden reducir la exposición a dasatinib. Por lo tanto los antagonistas H_2 y los inhibidores de la bomba de protones no están recomendados y los productos hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio deben ser administrados hasta 2 horas antes de o 2 horas después de la administración de dasatinib.

Poblaciones especiales
Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa pueden recibir la dosis inicial recomendada. No obstante se recomienda precaución cuando se administra dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática.

Reacciones adversas importantes

Mielosupresión
El tratamiento con dasatinib está asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia. Su frecuencia es mayor y más temprana en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en los pacientes con LMC en fase crónica. En pacientes adultos con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ tratados con dasatinib en monoterapia, deben llevarse a cabo

Farm. María Laura Ciciliani
Celsova Argentina S.A.
MP 20310 - MN 16841

recuentos sanguíneos semanales durante los primeros 2 meses, y luego mensualmente, o según el criterio clínico. En pacientes adultos y pediátricos con LMC en fase crónica, deben llevarse a cabo recuentos sanguíneos completos cada 2 semanas durante 12 semanas, luego de eso cada 3 meses o tal como se indique clínicamente. La mielosupresión generalmente fue reversible y habitualmente manejada suspendiendo dasatinib temporalmente o reduciendo la dosis. En pacientes pediátricos con LLA Ph+ tratados con dasatinib en combinación con quimioterapia, el recuento completo de células sanguíneas debe realizarse previamente al inicio de cada bloque de quimioterapia y de acuerdo a las indicaciones clínicas. Durante los bloques de consolidación de la quimioterapia, el recuento completo de células sanguíneas debe realizarse cada 2 días hasta la recuperación.

Eventos Relacionados con Sangrado

En estudios clínicos publicados, además de causar trombocitopenia en sujetos humanos, dasatinib afectó reversiblemente la activación plaquetaria in vitro. En todos los estudios clínicos, ocurrieron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SCN), incluso algunas fatales, en < 1% de los pacientes que recibieron Dasatinib. Se presentó hemorragia gastrointestinal grave, incluso algunas fatales, en el 4% de los pacientes y generalmente requirieron interrumpir el tratamiento y transfusiones. Otros casos de hemorragia grave ocurrieron en el 2% de los pacientes. La mayoría de los eventos de sangrado estuvieron asociados con trombocitopenia grave (Grado 3 ó 4).

Se debe tener precaución con los pacientes que reciben medicamentos que inhiben la función plaquetaria o anticoagulantes.

Retención de Líquido

Dasatinib se asocia con la retención de líquido. En los ensayos clínicos publicados, se informó retención de líquidos grave incluyendo efusión pleural y pericárdica grave. También se informaron casos de ascitis grado 3 o 4 y edema generalizado y edema pulmonar grave.

Los pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de derrame pleural como disnea o tos seca deben ser evaluados mediante radiografía de tórax. El derrame pleural Grado 3 o 4 puede requerir toracocentesis y terapia de oxígeno. Los eventos de retención de líquidos generalmente se manejaron con medidas de atención complementaria que incluyen diuréticos o tratamientos cortos con esteroides. Los pacientes de 65 años o más son más susceptibles que los pacientes jóvenes a sufrir efusión pleural, disnea, tos efusión pericárdica y falla cardíaca congestiva, por lo tanto deben ser monitoreados de cerca.

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. Un ecocardiograma debería ser realizado al inicio del tratamiento en cada paciente que presenta síntomas de enfermedad cardíaca o pacientes con factores de riesgo para

enfermedades cardíaca o pulmonar. 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.

Prolongación del Intervalo QT

Los datos in vitro sugieren que dasatinib tiene el potencial de prolongar la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT).

Dasatinib debe administrarse con precaución a pacientes que presentan o pueden desarrollar una prolongación del intervalo QT. Esto incluye a pacientes con hipocalemia 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 hipocalemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de comenzar una terapia con dasatinib.

Reacciones adversas cardíacas

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 disfunción cardíaca, tales como dolor de pecho, agitación y diaforesis.

Si alguno de estos síntomas y signos se presentan, el médico debe interrumpir inmediatamente la administración de dasatinib y considerar la necesidad de una alternativa para el tratamiento específico de la LMC. Después 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 suaves/moderados (≤ grado 2); y se debe reiniciar con una dosis menor en caso de eventos severos (≥ grado 3).

Los pacientes que continúan el tratamiento deber ser monitoreados de cerca periódicamente.

Reactivación de la hepatitis B

Se produjo la reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos del virus cuando estos pacientes recibieron inhibidores de la BCR-ABL tirosin quinasa. Algunos casos resultaron en insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que condujo a trasplante hepático o a un desenlace fatal.

Los pacientes deben ser monitoreados acerca de infección con HBV antes de iniciar el tratamiento con dasatinib. Aquellos pacientes que presenten serología positiva para hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y pacientes que den positivo el test para infección por HBV durante el tratamiento, deberán consultar

Elena Maria Laura Cittadini
Director Asociado
Bristol-Myers Squibb
Celgene Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de hepatitis B antes de iniciar el tratamiento. Aquellos portadores de HBV que requieran tratamiento con dasatinib deberán ser estrechamente monitoreados por signos y síntomas de infección activa por HBV a lo largo de toda la terapia y por varios meses después de la finalización de la misma.

Efectos en el crecimiento y desarrollo en los pacientes pediátricos

En los estudios clínicos pediátricos publicados de dasatinib en los pacientes pediátricos con LMC-Ph+ en fase crónica, resistentes/intolerantes a imatinib, y en aquellos pacientes pediátricos con LMC-Ph+ en fase crónica sin tratamiento previo, y después de al menos 2 años de tratamiento, los eventos adversos relacionados con el tratamiento asociados con el crecimiento y desarrollo del hueso fueron reportados en 6 pacientes (4.6%) uno de los cuales fue severo en intensidad (Retraso en el crecimiento de Grado 3). Estos 6 casos incluyeron fusión epifisaria retardada, osteopenia, retraso en el crecimiento y ginecomastia. Estos resultados son difíciles de interpretar en el contexto de enfermedades crónicas como la LMC y requieren un seguimiento a largo plazo.

En los estudios clínicos pediátricos publicados de dasatinib en combinación con quimioterapia en pacientes pediátricos con LLA PH* de reciente diagnóstico después de un máximo de 2 años de tratamiento, los eventos adversos relacionados al tratamiento asociados con crecimiento y desarrollo del hueso fueron reportados en 1 paciente (0.6%) y fue osteopenia de Grado 1.

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 FARMACOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

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, Telitromicina) y el jugo de pomelo, pueden aumentar la exposición a dasatinib. Por ello, en los pacientes en tratamiento con Dasatinib, la co-administración 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

Los fármacos que inducen la actividad del CYP3A4 (por ej.: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, o preparaciones que contienen la Hierba de san Juan)

Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica
Celsius Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

pueden también aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib.
Por ello no se recomienda el uso concomitante de inductores del CYP3A4 y dasatinib. En pacientes en los cuales están indicados rifampicina u otros inductores de CYP3A4, deberán utilizarse otros medicamentos con menor potencial de inducción enzimática. Se permite el uso concomitante de dexametasona, un inductor débil de CYP3A4, con dasatinib. La disminución prevista en el ABC para dasatinib es de aproximadamente el 25% con el uso concomitante de dexametasona, lo cual no sería clínicamente significativa.

Antagonistas Histamino-2/Inhibidores de la Bomba de Protones
La supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas H_2 o inhibidores de la bomba de protones (por ej. Famotidina y omeprazol) probablemente reduzca la exposición a Dasatinib.
Se debe considerar el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones, en pacientes que reciben tratamiento con Dasatinib.

Antiácidos
Los datos no clínicos publicados demuestran que la solubilidad de dasatinib depende del pH.
Cuando los antiácidos se administran 2 horas antes de la dosis de dasatinib, no se observan cambios relevantes en la concentración. Por ello, los antiácidos pueden ser administrados 2 horas antes o 2 horas después de la administración de Dasatinib.

Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por dasatinib
El uso concomitante de dasatinib y los sustratos del CYP3A4 pueden aumentar la exposición al mismo.
Por lo tanto, los sustratos de CYP3A4 que tienen un índice terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil, o alcaloides ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina) deben ser administrados con cuidado en pacientes que reciben Dasatinib.
Los datos in vitro indican un posible riego de interacción con sustratos del CYP2C8 como las glitazonas.

Población pediátrica

Los estudios de interacción fueron realizados exclusivamente en adultos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres con capacidad reproductiva/anticoncepción en varones y mujeres
Tanto los varones sexualmente activos como las mujeres con capacidad reproductiva emplear métodos efectivos de anticoncepción durante el tratamiento.

Embarazo
Resultados basados en experiencia en humanos, hacen suponer que dasatinib puede causar malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural, y efectos

Farm. María Laura Ciciliani
Cemova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

farmacológicos nocivos para el feto, cuando se administra durante el embarazo. Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva.
DASANOVA no debe ser utilizado durante el embarazo excepto que la condición clínica de la mujer requiera del tratamiento con dasatinib. Si DASANOVA es utilizado durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia
Hay información insuficiente o limitada sobre la excreción de dasatinib en la leche humana o animal.
Los datos fisicoquímicos y farmacodinámicos/toxicológicos disponibles se refieren a excreción en la leche materna y por lo tanto los riesgos para el lactante no deben excluirse.
La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con dasatinib.

EFECTOS EN LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIAS
DASANOVA tiene una mínima influencia en la capacidad de conducir y operar maquinarias. Los pacientes deben ser advertidos de que pueden experimentar reacciones adversas tales como mareos o visión borrosa durante el tratamiento con dasatinib. Por lo tanto se recomienda precaución al conducir u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen de Reacciones Adversas
Las siguientes reacciones Adversas, excluyendo anormalidades de laboratorio, fueron reportadas en pacientes en estudios clínicos y en la experiencia post comercialización publicados. 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); *raro* (≥1/10.000 a < 1/1.000); desconocida no puede ser estimada a partir de los datos disponibles de post comercialización).
Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla general de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Muy Común	Infección (incluyendo bacteriana, viral, fúngica no específica)
Común	Neumonía (incluyendo bacteriana, viral o fúngica) , infecciones del tracto respiratorio superior/inflamación, infección por herpes virus (incluyendo citomegalovirus – CMV), enterocolitis infecciosa, sepsis (incluyendo casos poco comunes de desenlace fatal)
Desconocido	Reactivación del virus de la Hepatitis B
Trastornos sanguíneos del sistema linfático	
Muy común	Mielosupresión (incluyendo anemia, neutropenia, trombocitopenia)
Común	Neutropenia febril
Poco común	linfoadenopatía, linfopenia
Raro	Aplasia medular de células rojas
Desórdenes del sistema inmune	

Poco común	Hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)
Raro	shock anafiláctico
Trastornos endócrinos	
Poco común	Hipotiroidismo
Raro	Hipertiroidismo, tiroiditis
Trastornos metabólicos y de la nutrición	
Común	Trastornos del apetito*[a], hiperuricemia
Poco Común	Síndrome de lisis tumoral, deshidratación, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia
Raro	Diabetes mellitus
Trastornos psiquiátricos	
Común	Depresión, insomnio
Poco Común	Ansiedad, estado de confusión, labilidad afectiva, disminución de la libido.
Trastornos del Sistema nervioso	
Muy común	Dolor de cabeza
Común	Neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disguesia, somnolencia.
Poco Común	Sangrados SNC*[b], síncope, temblores, amnesia, trastornos del equilibrio
Raro	Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsión, neuritis óptica, parálisis del nervio VII, demencia, ataxia.
Trastornos oculares	
Común	Desórdenes visuales (incluyendo molestias visuales, visión borrosa, reducción de la agudeza visual), sequedad de ojo.
Poco Común	Incapacidad visual, conjuntivitis, fotofobia, aumento del lagrimeo
Trastornos del oído y laberinto	
Común	Tinitus
Poco común	Disminución de la audición, vértigo
Trastornos cardíacos	
Común	Falla cardíaca congestiva/disfunción cardíaca *[c], efusión pericárdica*, arritmia (incluyendo taquicardia), palpitaciones.
Poco común	Infarto de miocardio(incluyendo desenlace fatal), prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina de pecho, cardiomegalia
Raro	Cor pulmonale, miocarditis, síndrome agudo coronario, paro cardíaco, prolongación del electrocardiograma PR, enfermedad de las arterias coronarias, pleurocarditis
Desconocido	Fibrilación atrial / aleteo atrial
Trastornos vasculares	
Muy común	Hemorragia*[d]
Común	Hipertensión, sofocos
Poco común	Hipotensión, tromboflebitis, trombosis
Raro	Trombosis de las venas profundas, embolismo, livedo reticularis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinicos	

Farm. María Laura Ciciliani
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

Muy común	Efusión pleural, disnea
Común	Edema pulmonar, hipertensión pulmonar, infiltración pulmonar, neumonitis, tos
Poco común	Hipertensión pulmonar arterial, broncoespasmo, asma
Raro	Embolismo pulmonar, Síndrome de distress respiratorio agudo
Desconocido	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Muy común	Diarrea, vómitos, nauseas, dolor abdominal
Común	Sangrados gastrointestinal, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, constipación, desórdenes del tejido bucal blando.
Poco común	Pancreatitis (incluyendo pancreatitis aguda), úlcera gastrointestinal superior, esofaguitis, ascitis, fisura anal, disfagia, reflujo gastroesofágico.
Raro	Gastroenteropatía con pérdida de proteína, íleo, fístula anal
Desconocido	Hemorragia gastrointestinal fatal
Trastornos hepatobiliares	
Poco Común	Hepatitis, colecistitis, colestasis
Trastornos cutáneos y subcutáneos	
Muy común	Rash cutáneo[e]
Común	Alopecia, dermatitis (incluido eczema), prurito, acné, sequedad de piel, urticaria, hiperhidrosis.
Poco común	Dermatosis neutrofílica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmentación, paniculitis, úlcera de la piel, condición bullosa, desórdenes de uñas, síndrome eritrodisestesia palmar-plantar, trastornos en el pelo.
Raro	vasculitis leucocitoclástica, fibrosis de piel
Desconocido	Síndrome de Steven Johnson[f]
Trastornos del músculo esquelético y del tejido conectivo	
Muy común	Dolor músculo esquelético
Común	Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez músculo esquelética, espasmo muscular
Poco común	Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, artritis
Raro	Retraso en la fusión epifisaria[g], retraso en el crecimiento[g]
Trastornos renales y urinarios	
Poco común	Insuficiencia renal (incluyendo falla renal), frecuencia urinaria, proteinuria
Desconocido	Síndrome nefrótico
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	
Raro	Aborto
Trastornos del sistema reproductivo y mamario	
Poco común	Ginecomastia, menstruación irregular
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Muy común	Retención de líquidos[h], fatiga, pirexia, edema superficial [i],

Farm. María Laura Cirilianni
Cetrona Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

Común	Astenia, dolor, dolor de pecho, edema generalizado[j], escalofríos,
Poco común	Malestar, otros edemas superficiales[k]
Raro	Trastorno 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
Relacionadas al procedimiento, sobredosis y heridas	
Común	Contusión.

[*a]: Incluye disminución del apetito, saciedad temprana, aumento del apetito

[b] Incluye hemorragia del sistema nervioso central, hematoma cerebral, hemorragia cerebral, hematoma extradural, hemorragia intracraneal, shock hemorrágico, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural y hemorragia subdural.

[c] Incluye aumento del péptido cerebral natriurético, disfunción ventricular, disfunción del ventrículo izquierdo, disfunción del ventrículo derecho, falla cardíaca, falla cardíaca aguda, falla cardíaca crónica, falla cardíaca congestiva, cardiomiopatía, cardiomiopatia congestiva, disfunción diastólica, disminución de la fracción de eyección y falla ventricular, falla ventricular izquierda, falla ventricular derecha e hipocinesia ventricular.

[d] Excluye sangrado gastrointestinal y sangrado de SNC, se encuentran descriptos en los sistemas de órganos respectivos.

[e] Incluye erupción medicamentosa, eritema, eritema multiforme, eritrosis, rash exfoliativo, eritema generalizado, erupción genital, erupción caliente, milia, miliaria, psoriasis pustular, rash, rash eritematoso, rash folicular, rash generalizado, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash prurítico, rash pustular, rash vesicular, exfoliación cutánea, irritación de la piel, erupción tóxica en la piel, urticaria vesiculosa y rash vasculítico.

[f] Los casos individuales de Síndrome de Steven Johnson fueron reportados en el período posterior a la comercialización. No puede determinarse si esas reacciones adversas mucocutáneas estuvieron directamente relacionadas a dasatinib o a los medicamentos concomitantes.

[g] En los estudios pediátricos la frecuencia fue informada como "Común".

[h] Edema gravitacional, edema localizado, edema periférico.

[i] Edema de conjuntiva, edema ocular, ojo hinchado, edema de párpado, edema facial, edema labial, edema macular, edema de boca, edema orbital, edema periorbital, rostro hinchado.

[j] Sobrecarga de líquidos, retención de líquidos, edema gastrointestinal, edema generalizado, hinchazón periférica, edema, edema debido a enfermedad cardíaca, efusión perinéfrica, edema post procedimiento, edema visceral.

[k] Hinchazón genital, edema en el sitio de incisión, edema genital, edema peneano, hinchazón peneana, edema escrotal, hinchazón de la piel, hinchazón testicular, hinchazón vulvovaginal.

SOBREDOSIS

Debido a que dasatinib está asociado a la mielosupresión severa, los pacientes que ingieran más de la dosificación recomendada deben supervisarse de cerca por si

Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

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 - Línea Gratuita Nacional 0-800-333-0160.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
Conservar entre 15 y 30ºC, en su envase original.

PRESENTACIÓN
Envases conteniendo 30 ó 60 comprimidos recubiertos de Dasanova.

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Certificado N° 57.986

ELABORADO EN: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
CELNOVA ARGENTINA S.A. Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina
Dirección Técnica: Farmacéutica Laura Ciciliani
Teléfono: (011) 4709-9020

"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"

Última revisión: Marzo 2019

Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-82380436-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 12 de Septiembre de 2019

Referencia: EX-2019-21180433 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 11:02:51 -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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 11:02:53 -03'00'

DASANOVA
DASATINIB
20, 50, 70 Y 100 mg
Comprimidos recubiertos

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

Leer todo este prospecto cuidadosamente antes de recibir el medicamento, porque contiene información importante para Usted.

- Conserve este prospecto. Es probable que necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.
- Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico. Esto incluye efectos secundarios que no figuran en este prospecto.
- Esta medicación ha sido prescripta para Ud., no la recomiende a otros ya que puede dañarlos, incluso si los síntomas son similares a los suyos.

Que contiene este prospecto:

1. Qué es Dasanova y para que se usa.
2. Qué debo saber antes de tomar DASANOVA
3. Cómo se toma Dasanova.
4. Posibles efectos secundarios.
5. Cómo almacenar Dasanova.
6. Contenido del estuche y otra información.

1. Qué es Dasanova y para que se usa

Dasanova contiene la sustancia activa dasatinib. Este medicamento es utilizado para tratar la leucemia mieloide crónica (LMC) en adultos, adolescentes y niños a partir del año de edad. La leucemia es un cáncer de los glóbulos blancos. Estas células blancas sanguíneas son las que ayudan al organismo a luchar contra la infección. En las personas que padecen LMC, las células blancas llamadas granulocitos comienzan a crecer descontroladamente. DASANOVA inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

Dasanova también es utilizado para tratar la leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosomas Filadelfia positivo (Ph+) en adultos, adolescentes y niños de hasta 1 año de edad, y LMC linfoblástica en adultos, que presentan resistencia a la terapia previa. En pacientes con LLA los glóbulos blancos denominados linfocitos se multiplican demasiado rápido y viven demasiado tiempo. Dasanova inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

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

2. Qué debo saber antes de tomar DASANOVA

Farm. María Laura Cicilianí
Directora Técnica - Apoderada
Industria Argentina S.A.
MP 2269 - MN 16841

No tome DASANOVA si

- No tome Dasanova si es alérgico a dasatinib o algunos de los ingredientes que contiene este medicamento. Consulte la lista completa de ingredientes en el prospecto.

Si usted fuera alérgico, consulte a su médico.

Advertencias y Precauciones

Antes de tomar Dasanova, dígale a su médico si:

- Tiene problemas hepáticos o cardíacos, o tuvo alguna vez.
- Si tiene **dificultades para respirar, dolor en el pecho o tos** cuando está tomando DASANOVA: esto puede ser síntoma de retención de líquidos en los pulmones o en el pecho (lo cual puede ser más frecuente en pacientes de 65 años o más de edad), o debido a los cambios en los vasos sanguíneos que nutren los pulmones.
- Si Usted tuvo alguna vez o puede estar teniendo ahora una infección por Hepatitis B. Esto es porque DASANOVA puede hacer que la hepatitis B se reactive, lo cual puede resultar fatal en algunos casos. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados por su médico acerca de los síntomas y signos de esta infección antes de iniciar el tratamiento.
- Si es intolerante a la Lactosa, dado que DASANOVA contiene lactosa como uno de sus excipientes,
- Si tiene alguna otra enfermedad previa.
- Si Ud. está embarazada. **DASANOVA no debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea estrictamente necesario.** Su médico le explicará los posibles riesgos de tomar DASANOVA durante el embarazo.

Tanto varones como mujeres tomando DASANOVA serán informados acerca del uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

- Si usted está amamantando. Su médico le indicará suspender la lactancia mientras esté tomando DASANOVA.
- Si está tomando medicamentos para hacer la sangre menos espesa o para prevenir coágulos.
- Si está amamantando. Dasatinib no debe ser usado en mujeres que están amamantando.

Su médico controlará regularmente su estado para evaluar si DASANOVA está teniendo el efecto deseado. También se le efectuarán regularmente análisis sanguíneos mientras esté tomando DASANOVA.

Niños y Adolescentes

No dar este medicamento a niños menores de 1 año de edad. La experiencia con este grupo de edad es limitada. El crecimiento del hueso y el desarrollo deben ser estrictamente monitoreados en los niños que toman DASANOVA.

Otros medicamentos

Cuéntele a su médico todas las medicinas que toma, las que ha tomado recientemente o si pudiera tomar necesitar tomar otras incluyendo las que tome sin prescripción médica, vitaminas y hierbas. Dasatinib es metabolizado por el hígado y puede interferir

con el efecto de las otras medicinas y las otras medicinas pueden afectar la acción de Dasatinib, cuando son tomadas conjuntamente.

Los siguientes medicamentos no deben ser usados junto con DASANOVA
- Ketoconazol e itraconazol (medicamentos para las infecciones por hongos)
- Antibióticos como eritromicina, claritromicina, telitromicina
- Ritonavir que es un medicamento antiviral
- Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, medicamentos para tratar la epilepsia.
- Rifampicina, un medicamento para el tratamiento de la tuberculosis.
- Famotidina, omeprazol, medicamentos para bloquear los ácidos del estómago.
- La Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), una preparación herbácea de venta libre, utilizada para tratar la depresión y otras estados.

No tome medicamentos que neutralizan los ácidos estomacales (antiácidos tales como hidróxido de aluminio o hidróxido de magnesio) en las 2 horas previas o dos horas posteriores a la toma de DASANOVA.
No tome DSANOVA con jugo de pomelo o habiendo comido pomelo.

Conducción y manejo de maquinarias
Tenga especial cuidado cuando maneje u opere maquinarias en el caso que experimente efectos secundarios tales como mareos y visión borrosa.

3. Cómo se toma Dasanova
DASANOVA solo le será prescripto por un médico con experiencia en el tratamiento de la leucemia. Siempre tome este medicamento exactamente como su médico le dijo. Si usted no esta seguro, verifique con su médico. Dasanova está prescripto para adultos y niños a partir de 1 año de edad.

La dosis inicial recomendada para pacientes con LMC es de 100 mg una vez por día.

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

La dosis para niños con LMC en fase crónica o LLA Ph+ está basada en el peso corporal.
DASANOVA se administra oralmente una vez al día. DASANOVA comprimidos no está recomendado para pacientes con peso menor a 10 Kg.
La dosis inicial de DASANOVA para los niños se calcula de acuerdo al peso corporal tal como se muestra en la Tabla a continuación:

Peso Corporal (Kg)	Dosis Diaria (mg)
10 a menos de 20 Kg	40 mg
20 a menos de 30 Kg	60 mg
30 a menos de 45 Kg	70 mg
a partir de 45 Kg	100 mg

No hay recomendación de dosis para niños menores a 1 años de edad.

Su médico le sugerirá una dosis mayor o menor o inclusive puede suspender el tratamiento brevemente, dependiendo de cómo Ud. este respondiendo al tratamiento. Para tomar dosis mayores o menores, puede ser necesario recurrir a la combinación de comprimidos de distintas dosis.

Tome sus comprimidos a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben tragarse enteros. **No los rompa ni aplaste ni mastique**, tampoco los disuelva, ya que no puede estar seguro en cualquiera de estos casos de haber recibido la dosis correcta. Puede tomar los comprimidos junto con las comidas.

Instrucción especial de manipulación de Dasanova
En el caso poco probable de que los comprimidos se rompan, se recomienda a quien lo manipule, excepto al paciente, usar guantes al manipular Dasanova.

Durante cuánto tiempo tomar Dasanova
Tome Dasanova diariamente hasta que su doctor le diga que debe parar. Asegúrese de tomar Dasanova durante el tiempo que le fue prescripto.

Si toma más Dasanova de lo debido
Si accidentalmente tomo dos comprimidos, infórmele a su médico inmediatamente. Deberá requerir atención médica.

Si se olvidó de tomar Dasanova
No tome una doble dosis para compensar la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis en el horario que le corresponde.
Si tiene alguna duda sobre el uso de este medicamento. Consulte con su médico.

4. Posibles efectos secundarios
Al igual que todos los medicamentos, Dasanova puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes pueden ser signos de efectos adversos serios.

- Si tiene dolor de pecho, dificultad al respirar, tos y fatiga
- Si tiene una hemorragia inesperada o formación de moretones sin haberse golpeado
- Si observa sangre en vómitos, heces o en orina, o tiene heces negras
- Si tiene síntomas de infección, como fiebre o escalofríos intensos
- Si presenta fiebre, dolor en la boca o garganta, o descamaciones de la piel y/o las membranas mucosas.

Contacte a su médico inmediatamente si nota alguno de estos síntomas
Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 en 10 personas)

- Infecciones (incluyen bacterianas, virales y fúngicas)
- Corazón y pulmones: falta de aliento
- Problemas digestivos: diarrea, sentirse o estar enfermo (nauseas, vómitos)
- Piel, cabello, ojos, generales: rash, fiebre, hinchazón de la cara, manos y pies, dolor de cabeza, cansancio o debilidad, hemorragia.

María Laura Ciciliani
Directora Asociada
Celnova Argentina
MP 20513 - MN 16841

- Dolor: dolor muscular, dolor abdominal
- Análisis de laboratorio puede evidenciar: recuento bajo de plaquetas, recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia), anemia, líquido alrededor de los pulmones

Efectos Adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 en 10)

- Infecciones: neumonía, infección viral por herpes (incluyendo citomegalovirus – CMV), infecciones de las vía respiratorias superiores, infección seria en sangre o en tejidos (incluyendo casos no comunes con desenlaces fatales)
- Corazón y pulmones: palpitaciones, arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, debilidad del músculo cardíaco, hipertensión, hipertensión en arterias que suministran sangre a los pulmones, tos.
- Problemas digestivos: alteraciones en el apetito, alteraciones del gusto, abdomen hinchado o distendido, inflamación del colon, constipación, ulceraciones en la boca, acidez, aumento de peso, pérdida de peso, gastritis
- Piel, cabello, ojos, generales: hormigueos en la piel, picor, piel seca, acne, inflamación de la piel, ruido persistente en los oídos, pérdida de cabello, sudoración excesiva, trastornos visuales (incluyendo visión borrosa y alteraciones en la visión), ojo seco, hematoma, depresión, insomnio, rubor, mareos, contusiones, anorexia, somnolencia, edema generalizado
- Dolor: dolor en las articulaciones, debilidad muscular, dolor de pecho, dolor de manos y pies, escalofríos rigidez en los músculos y articulaciones, dolores musculares.
- Análisis de laboratorio puede evidenciar: líquido alrededor del corazón, líquido en los pulmones, arritmia, neutropenia febril, sangrado gastrointestinal, niveles altos de de ácido úrico en sangre.

Efectos adversos no frecuentes (pueden afectar hasta 1 en 100 personas)

- Corazón y pulmones: ataque al corazón (incluyendo desenlace fatal), inflamación del saco fibroso que recubre al corazón, ritmo irregular del corazón, dolor de pecho debido a la falta de suministro de sangre al corazón (angina), presión arterial baja, estrechamiento de las vías respiratorias que pueden causar dificultad para respirar, asma, aumento de la presión en las arterias de los pulmones.
- Problemas digestivos: inflamación del páncreas, ulcera péptica, inflamación del tubo digestivo, hinchazón abdominal, desgarro en la piel del canal anal, dificultad para tragar, inflamación de la vesícula biliar, obstrucción de los conductos biliares, reflujo gastroesofágico (u estado en el cual los ácidos y otros contenidos estomacales vuelven hacia la garganta).
- Piel, pelo, ojos, en general: reacciones alérgicas incluyendo bultos blandos rojos en la piel (eritema nodoso), ansiedad, confusión, cambios de humor, deseo sexual disminuido, desmayos, temblores, inflamación del ojo que causa enrojecimiento o dolor, enfermedad de la piel caracterizada por placas rojas blandas bien definidas con la aparición repentina de fiebre y recuento de glóbulos blancos elevado (dermatosis neutrofílica), pérdida de la audición, sensibilidad a la luz, insuficiencia visual, lagrimeo, alteraciones en el de color de la piel, inflamación de los tejidos grasos debajo de la piel, úlceras en la piel,

ampollas en la piel, alteraciones de las uñas, trastornos en el cabello, trastorno de manos y pies, insuficiencia renal, cambio en la frecuencia urinaria, agrandamiento de las mamas en los hombres, menstruación irregular, debilidad general y malestar, disminución de la función tiroidea, pérdida del equilibrio al caminar, osteonecrosis (una enfermedad donde una disminución del flujo sanguíneo a los huesos, puede causar pérdida del hueso y la muerte del mismo), artritis, hinchazón de la piel en cualquier parte del cuerpo.

- Dolor: inflamación de las venas que puede causar enrojecimiento, sensibilidad e hinchazón, inflamación del tendón.
- Cerebral: pérdida de la memoria
- Análisis de laboratorio puede evidenciar: resultados anormales en las pruebas de sangre y función renal alterada, posiblemente causado por los productos de desecho del tumor (síndrome de lisis tumoral), niveles bajos de albúmina en la sangre, bajos niveles de linfocitos sanguíneos, aumento del colesterol sanguíneo, hinchazón de los ganglios linfáticos, sangrado en el cerebro, irregularidad de la actividad eléctrica del corazón, agrandamiento del corazón, la inflamación del hígado, proteínas en la orina, aumento en la creatina fosfoquinasa (una enzima que se encuentra predominantemente en el corazón, el cerebro y los músculos esqueléticos), aumento de la Troponina (una enzima principalmente encontrada en el corazón y el músculo esquelético), aumento de la gamma Glutamil transferasa (una enzima que se encuentra principalmente en el hígado).

Efectos adversos raros (pueden afectar 1 de cada 1.000 personas)

- Corazón y pulmones: agrandamiento del ventrículo derecho en el corazón, inflamación del músculo cardíaco, condiciones resultantes de la obstrucción del suministro de sangre al músculo del corazón (síndrome coronario agudo), paró cardíaco (detención del flujo sanguíneo desde el corazón), enfermedad coronaria, inflamación del tejido que recubre el corazón y los pulmones, trombos sanguíneos, trombos sanguíneos en el pulmón.
- Problemas digestivos: pérdida de nutrientes vitales, tales como la proteínas, del tracto digestivo, obstrucción intestinal, fístula anal, insuficiencia renal, diabetes.
- Piel, cabello, ojos, generales: convulsiones, inflamación del nervio óptico que puede causar una pérdida completa o parcial de visión, moteado azul-púrpura de la piel, función tiroidea anormalmente elevada, inflamación de la glándula tiroides, ataxia, dificultad para caminar, aborto espontáneo, inflamación de los vasos sanguíneos de la piel, fibrosis dérmica.
- Cerebro: accidente cerebrovascular, episodio temporal de la disfunción neurológica causada por la pérdida de flujo sanguíneo, parálisis del nervio facial, demencia.
- Sistema Inmune: reacción alérgica severa.
- Tejido musculoesquelético y tejido conectivo: fusión retardada de las terminaciones redondeadas que forman las articulaciones (epífisis), crecimiento lento o retardado.
- Análisis de laboratorio puede evidenciar: insuficiencia en la producción de glóbulos rojos

Otros efectos secundarios que se han reportado con frecuencia no conocida (no pueden ser estimados a partir de los datos disponibles):

- Inflamación en los pulmones.
- Sangrado del estómago o de los intestinos que pueden causar muerte.
- Recurrencia (reactivación) de la infección por el virus de la hepatitis B si usted ya tuvo hepatitis B.
- Una reacción con fiebre, ampollas en la piel y ulceración de las membranas mucosas.
- Enfermedad renal con síntomas que incluyen edema y resultados anormales de los ensayos de laboratorio tales como proteinuria y baja proteinemia.

Su médico comprobará si hay algunos de estos efectos durante su tratamiento.
Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

5. Como almacenar Dasanova

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
Conservar a temperatura entre 15-30 ºC, en su envase original.

6. Contenido del estuche y otra información

Que contiene Dasanova
- El principio activo es Dasanitib. Cada comprimido recubierto contiene 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y Opadry blanco.

Como es Dasanova y el contenido del estuche
El estuche contiene la cantidad de blisters correspondiente a cada presentación y un prospecto.
Los comprimidos de todas las presentaciones (20 mg, 50 mg 70 mg y 100 mg) son blancos y ranurados.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA".

"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"

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Certificado N° 57.986

Farm. María Laura Cicillani
Directora Técnica - Apoderada
MP 20510 - MN 16841

ELABORADO EN: **Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.**
CELNOVA ARGENTINA S.A. Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina
Dirección Técnica: Farmacéutica Laura Ciciliani
Teléfono: (011) 4709-9020

Marzo 2019

Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
MP 20510 - MN 16841

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-68919764-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Agosto de 2019

Referencia: EX-2019-21180433 INF PAC

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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:50:28 -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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 10:50:32 -03'00'