



DISPOSICIÓN N° 7017

BUENOS AIRES, 26 DE JUNIO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000401-15-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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



DISPOSICIÓN N° 7017

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 7017



ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.) la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DASATINIB LAFEDAR y nombre/s genérico/s DASATINIB , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 18/11/2016 08:42:37, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 18/11/2016 08:42:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 13/11/2015 14:34:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 13/11/2015 14:34:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 13/11/2015 14:34:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 18/11/2016 08:42:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION08.PDF / 0 - 18/11/2016 08:42:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION09.PDF / 0 - 18/11/2016 08:42:37 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD



DISPOSICIÓN N° 7017

CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.) deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 17/10/2016 16:44:22 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la

DISPOSICIÓN N° 7017



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000401-15-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE PROSPECTO: Información para el paciente

DASATINIB LAFEDAR

DASATINIB

Comprimidos recubiertos

50mg/70mg/100mg

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

POR FAVOR, LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO.

CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZA NECESITE VOLVER A LEERLO.

SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN ESTE PROSPECTO, CONSULTELA CON UN MEDICO O UN FARMACEUTICO.

ESTE MEDICAMENTO SE LE HA RECETADO A USTED Y NO DEBE DARSELO A OTRAS PERSONAS, AUNQUE TENGAN LOS MISMOS SINTOMAS, YA QUE PUEDE PERJUDICARLES.

TENGA EN CUENTA QUE, SI LO USA EN FORMA INADECUADA, ES POSIBLE QUE LE CAUSE EFECTOS NEGATIVOS O QUE DEJE DE SER EFICAZ.

¿QUE CONTIENE DASATINIB LAFEDAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS?

Cada comprimido recubierto de 50,0 mg contiene Dasatinib 50,0 mg como ingrediente activo, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa E15, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y Opadry YS-1-7003 (Dióxido de Titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 3mPa.s, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 6 mPa.s, Macrogol/PEG, Polisorbato 80) como ingredientes inactivos.

Cada comprimido recubierto de 70,0 mg contiene Dasatinib 70,0 mg como ingrediente activo, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica,



hidroxipropilmetilcelulosa E15, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y Opadry YS-1-7003 (Dióxido de Titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 3mPa.s, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 6 mPa.s, Macrogol/PEG, Polisorbato 80) como ingredientes inactivos.

Cada comprimido recubierto de 100,0 mg contiene Dasatinib 100,0 mg como ingrediente activo, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa E15, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y Opadry YS-1-7003 (Dióxido de Titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 3mPa.s, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 6 mPa.s, Macrogol/PEG, Polisorbato 80) como ingredientes inactivos.

¿QUÉ ES Y PARA QUE SE USA DASATINIB LAFEDAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS?

DASATINIB LAFEDAR comprimidos recubiertos de 50,0 mg, 70,0 mg y 100,0 mg contienen dasatinib como ingrediente activo.

El Dasatinib pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de quinasas.

Dasatinib se usa para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o sin tolerancia a tratamiento previo, incluido Imatinib.

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

¿QUE PERSONAS NO PUEDEN UTILIZAR DASATINIB LAFEDAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS?

Usted no debe recibir DASATINIB LAFEDAR comprimidos recubiertos si:

- Usted es alérgico al Dasatinib y/o a cualquiera de los demás ingredientes de este medicamento.

¿QUE CUIDADOS DEBO TENER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

Informe a su médico:



- Qué medicamentos, con y sin receta, y suplementos dietarios está tomando o piensa tomar. Es posible que su médico deba cambiar la dosis de sus medicamentos o vigilarle muy de cerca.
- Si tiene problemas del sistema inmunológico.
- Si tiene problemas de hígado.
- Si tiene problemas de corazón, incluyendo una condición llamada síndrome congénito de QT largo.
- Si tiene niveles bajo de potasio o magnesio en la sangre.
- Si tiene o ha tenido algún problema de sangrado; si toma medicamentos inhibidores de la función plaquetaria o anticoagulante.
- Si está embarazada, podría estarlo o piensa embarazarse. No debe quedar embarazada mientras esté tomando DASATINIB LAFEDAR y hasta 30 días luego de finalizado el tratamiento. Si queda embarazada mientras toma DASATINIB LAFEDAR, llame a su médico. El dasatinib puede causarle daños al feto.
- Si está dando el pecho. No debe dar el pecho mientras esté tomando DASATINIB LAFEDAR y hasta 2 semanas luego de finalizado el tratamiento.

¿QUÉ CUIDADOS DEBO TENER MIENTRAS ESTOY UTILIZANDO ESTE MEDICAMENTO?

Si olvida tomar una dosis, salte la que olvidó y continúe con la dosis siguiente en su horario de medicación normal. No tome una dosis doble para compensar la que olvidó. Avísele a su médico que olvidó tomar una dosis.

Si se requiere terapia con antiácidos, la dosis de antiácidos debe administrarse al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de Dasatinib.

Uso de otros medicamentos con DASATINIB LAFEDAR comprimidos recubiertos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.



En especial, informe a su médico si está usando alguno de los siguientes medicamentos: inhibidores de CYP3A4 como rifampicina; inductores de CYP3A4, como ketoconazol; antiácidos; Antagonistas H2/inhibidores de la Bomba de Protones como famotidina y omeprazol; anticoagulantes ('diluyentes de la sangre') como warfarina; medicamentos contra los latidos cardíacos irregulares, como quinidina; medicamentos para el colesterol como la simvastatina; alfentanil; medicamentos antialérgicos como astemizol, terfenadina; medicamentos para la motilidad gastrointestinal como cisaprida; medicamentos supresores del sistema inmune como ciclosporina, sirolimús o tacrolimús; medicamentos para el tratamiento del dolor como fentanilo; medicamentos antipsicóticos como pimozida, o alcaloides de la ergotamina (ergotamina, dihidroergotamina).

Hay otros medicamentos que pueden interactuar con el dasatinib, así que no olvide decirle a su médico todos los medicamentos que está tomando, incluso los que no aparecen en esta lista. Es posible que su médico deba cambiar la dosis de sus medicamentos o vigilarle estrechamente por si presentara efectos secundarios. Dígame a su médico qué productos a base de hierbas está tomando, sobre todo la hierba de San Juan.

Tomando DASATINIB LAFEDAR comprimidos recubiertos con comida y bebida

No coma pomelo ni beba jugo de éste mientras esté tomando este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

¿QUÉ EFECTOS NO DESEADOS PUEDEN APARECER MIENTRAS UTILIZO EL MEDICAMENTO?

Como todos los medicamentos, DASATINIB LAFEDAR comprimidos recubiertos puede causarle efectos no deseados, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos no deseados informados en estudios clínicos incluyeron:

- Mielosupresión (supresión de la actividad de la médula ósea, lo que puede causar anemia).
- Retención de líquido:
 - Edema (hinchazón) superficial localizado,



- edema derrame pleural (acumulación de líquido entre las capas de tejido que recubren los pulmones y la cavidad torácica),
- edema generalizado,
- derrame pericárdico (acumulación anormal de líquido en el saco que rodea el corazón),
- insuficiencia cardíaca congestiva/disfunción,
- edema pulmonar (acumulación anormal de líquido en los pulmones que lleva a que se presente dificultad para respirar).
- Diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Disnea (dificultad en la respiración).
- Erupción de la piel.
- Agotamiento.
- Náuseas, vómitos.
- Dolor muscular.
- Dolor de las articulaciones.
- Infección (bacteriana, viral, fúngica y no-específica)
- Dolor abdominal
- Sangrado (gastrointestinal, en el sistema nervioso central)
- Fiebre.
- Neutropenia febril (niveles bajos de los glóbulos blancos).
- Trombocitopenia (cantidad anormalmente baja de plaquetas).
- Parámetros bioquímicos:
 - hipofosfatemia (niveles anormalmente bajos de fósforo en la sangre),
 - hipocalemia (cuando el nivel de potasio en la sangre es bajo),
 - hipocalcemia (cuando el nivel de calcio en la sangre es bajo),
 - transaminasa glutámica pirúvica sérica elevada (ALT),
 - transaminasa glutámica oxaloacética sérica elevada (AST),
 - bilirrubina elevada,
 - creatinina elevada.

Datos adicionales de los Estudios Clínicos



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico: <0,1%-<1%- hipersensibilidad (incluso eritema modoso)

SI CONSIDERA QUE ALGUNO DE LOS EFECTOS ADVERSOS QUE SUFRE ES GRAVE O SI APRECIA CUALQUIER EFECTO ADVERSO NO MENCIONADO EN ESTE PROSPECTO, INFORME A SU MÉDICO.

¿CÓMO SE USA ESTE MEDICAMENTO?

Su médico le indicará cómo usar este medicamento. Como posología media de orientación se aconseja:

Para leucemia mieloide crónica (LMC) administración oral de 100mg una vez al día.

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



Dasatinib puede tomarse con o sin alimento, ya sea en la mañana o en la noche.

Modificación de la dosis:

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

Inhibidores concomitantes potentes de CYP3A4: Los inhibidores de CYP3A4 (por ej. Ketoconazol, Itraconazol, Claritromicina, Atazanavir, Indinavir, Nefazodona, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telitromicina, Voriconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib. El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib y su consumo debe evitarse.

Se recomienda si es posible la selección de una medicación concomitante alternativa con un potencial nulo o mínimo de inhibición de enzimas. Si se debe administrar Dasatinib, con un inhibidor de CYP3A4 potente, se debe considerar una disminución de la dosis. Sobre la base de los estudios farmacocinéticos, debe considerarse una reducción de la dosis hasta 20 mg por día para pacientes que toman 100 mg por día. Debe considerarse una reducción de la dosis hasta 40 mg por día para los pacientes que tomas 140 mg de Dasatinib por día. Se espera que estas reducciones de dosis ajusten el área bajo la curva (Área Under the Curve AUC) al intervalo observado sin inhibidores del CYP3A4. No obstante, no hay datos clínicos sobre estos ajustes de dosis obtenidos en pacientes en tratamiento con inhibidores fuertes de CYP3A4. Si no se tolera Dasatinib después de la disminución de la dosis, el uso de inhibidores potentes de CYP3A4 debe interrumpirse, o bien debe suspenderse hasta que el tratamiento con el inhibidor haya terminado. Cuando se interrumpe el uso de los inhibidores potentes debe permitirse un período de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis.

Incremento gradual de la Dosis



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

Ajuste de la dosis por reacciones adversas:

Mielosupresión

En los estudios clínicos se controló la mielosupresión mediante la interrupción o reducción de dosis o la discontinuación de la terapia. 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.



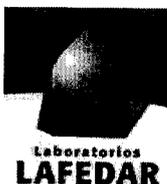
Tabla 1 Ajuste de la dosis para Neutropenia y Trombocitopenia

| | | |
|---|--|---|
| <p>LMC en fase crónica (dosis inicial 100mg una vez al día)</p> | <p>ANG* < 0,5 x 10⁹/L o Plaquetas < 50 x 10⁹/L</p> | <p>1. Interrumpir Dasatinib hasta que ANC ≥ 1,0 x 10⁹/L y plaquetas < 50 x 10⁹/L 2. Reanudar el tratamiento con Dasatinib a la dosis inicial original si la recuperación ocurre en ≤ 7 días. 3- Si las plaquetas son < 25 x 10⁹/L u ocurre recurrencia de ANC < 0,5 x 10⁹/L durante < 7 días, repetir el Paso 1 y reanudar con Dasatinib con una dosis reducida de 80 mg una vez al día (segundo episodio) o discontinuar (tercer episodio).</p> |
| <p>LMC en fase Acelerada LMC en Fase Blastica y LLA Ph+ (dosis inicial 140 mg una vez al día)</p> | <p>ANG* < 0,5 x 10⁹/L o Plaquetas < 10 x 10⁹/L</p> | <p>1. Controlar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de medula). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, interrumpir Dasatinib hasta que ANC ≥ 1,0 x 10⁹/L y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/L y reanudar a la dosis inicial original. 3. si hay recurrencia de citopenia, repetir el Paso 1 y reanudar con Dasatinib a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio). 4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considere la posibilidad de un incremento gradual de la dosis hasta 180 mg una vez al día.</p> |

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

Reacciones adversas no-hemorrágicas

Si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica con el uso de Dasatinib, se debe suspender el tratamiento hasta que se haya resuelto o mejorado el evento. A partir de ese momento se puede recomenzar el tratamiento



de la manera apropiada con una dosis que depende de la gravedad inicial del evento.

¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS?

La experiencia de sobredosis de Dasatinib en estudios clínicos se limita a casos aislados. Se informó sobre sobredosis de 280 mg por día durante 1 semana en dos pacientes y ambos desarrollaron mielosupresión severa y hemorragia. Debido a que Dasatinib está asociado a la mielosupresión severa los pacientes que ingieran más de la dosificación recomendada deben ser supervisados de cerca por si presentan mielosupresión y se les debe dar el correspondiente tratamiento de apoyo.

En caso de sobredosis accidental contactarse con un Centro de Intoxicaciones o el Hospital más cercano.

UNIDAD DE TOXICOLOGÍA. HOSP. DE NIÑOS "RICARDO GUTIÉRREZ": (011) 4962-6666/2247. 0800-444869441.

CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: (011) 4658-7777 / 0800-333-0160

¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?

Ante cualquier inconveniente con el producto puede comunicarse con LAFEDAR S.A. al teléfono 0343-4363000.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que se encuentra en la Página Web de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica): <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

FORMA DE CONSERVACIÓN:

Mantener a una temperatura entre 15° C y 30° C. Proteger de la luz directa y del calor

PRESENTACIONES:

DASATINIB LAFEDAR comprimidos recubiertos x 50 mg y 70 mg envases por 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos de uso hospitalario exclusivo.



DASATINIB LAFEDAR comprimidos recubiertos por 100 mg envases por 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos de uso hospitalario exclusivo.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:.....

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no se lo recomienda a otras personas.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Elaborado y fraccionado en: Eczane Pharma S.A. – Laprida 43 – Avellaneda, Buenos Aires CP: 1870 – República Argentina

Acondicionado en: Lafedar S.A. - Valentín Torra N°: 4880 – Paraná, Entre Ríos CP: 3100 – República Argentina. Director Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein

Fecha de última revisión:/...../.....


SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341


LAFEDAR S.A.
CUIT 30681071381
Asuntos Regulatorios


SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341


CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Proyecto de Prospecto

DASATINIB LAFEDAR DASATINIB Comprimidos recubiertos 50mg/70mg/100mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

| Cada comprimido recubierto contiene | 50,0 mg | 70.0 mg | 100,0 mg |
|-------------------------------------|---------|---------|----------|
| Dasatinib | 50,0 mg | 70,0 mg | 100,0 mg |
| Lactosa monohidrato | 67,5 mg | 94,5 mg | 135,0 mg |
| Croscarmelosa sódica | 8,0 mg | 11,2 mg | 16,0 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa E15 | 6,0 mg | 8,4 mg | 12,0 mg |
| Estearato de Magnesio | 1,0 mg | 1,4 mg | 2,0 mg |
| Celulosa microcristalina c.s.p. | 200 mg | 280 mg | 400 mg |
| *Opadyr YS-1-7003 | 7,0 mg | 9,8 mg | 14,0 mg |

*Contiene: Dióxido de Titanio 31,5%p/p, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 3mPa.s 30%p/p, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 6 mPa.s 30%p/p, Macrogol/PEG 7,7%p/p, Polisorbato 80 0,8%p/p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de múltiples tirosina quinasas
Cod. ATC: L01XE06

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Dasatinib a concentraciones nanomolares, inhibe las siguientes quinasas BCR-ABL, familia SRC (SRC, LCK, YES, FYN); c-KIT, EPHA2 y PDGFR β . Basado en estudios modelo se predice que Dasatinib se une a múltiples conformaciones de la quinasa. ABL. In Vitro Dasatinib resultó activo en las líneas de células leucémicas lo que representa variantes en la enfermedad sensible y resistente al Mesilato de Imatinib. Dasatinib inhibió el crecimiento de líneas de células de leucemia mieloide crónica, LMC, y leucemia linfoblástica aguda, LLA, con sobreexpresión de BCR-ABL. Bajo estas condiciones de los ensayos, Dasatinib pudo superar la resistencia a Imatinib originada a partir de las mutaciones de los dominios BCR-ABL quinasa, activación de vías alternativas de señalización con participación de las quinasas de la familia SRC (LYN, HCK) y sobreexposición de genes de resistencia a fármacos múltiples.

Farmacocinética

Absorción

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

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



Los datos de un estudio de 54 sujetos sanos que recibieron una dosis de 100 mg de Dasatinib 30 minutos después del consumo de un alimento con alto contenido de grasa mostraron un aumento del 14 % en la AUC promedio de Dasatinib. Los efectos alimentarios observados no fueron clínicamente relevantes.

Distribución

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

Metabolismo

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

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

Dasatinib es un inhibidor débil dependiente del tiempo de CYP3A4. A concentraciones clínicas relevantes Dasatinib no inhibe CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2Ea. Dasatinib no es un inductor de enzimas CYP humanas.

Eliminación

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

Efectos de la edad y el sexo

Los análisis farmacocinéticos de los datos demográficos indican que no hay efectos clínicamente relevantes de edad y sexo en la farmacocinética de Dasatinib.

No se ha evaluado la farmacocinética de Dasatinib en pacientes pediátricos.

Disfunción hepática

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

Deterioro de la función renal

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

INDICACIONES USO

Dasatinib está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o sin tolerancia a tratamiento previo, incluido Imatinib.

También está indicado en el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda de



cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) con resistencia o falta de tolerancia a tratamiento previo.

CONTRAINDICACIONES

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

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

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

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

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

Modificación de la dosis

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

Inhibidores concomitantes potentes de CYP3A4: Los inhibidores de CYP3A4 (por ej. Ketoconazol, Itraconazol, Claritromicina, Atazanavir, Indinavir, Nefazodona, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telitromicina, Voriconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib. El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib y su consumo debe evitarse.

Se recomienda si es posible la selección de una medicación concomitante alternativa con un potencial nulo o mínimo de inhibición de enzimas. Si se debe administrar Dasatinib, con un inhibidor de CYP3A4 potente, se debe considerar una disminución de la dosis. Sobre la base de los estudios farmacocinéticos, debe considerarse una reducción de la dosis hasta 20 mg por día para pacientes que toman 100 mg por día. Debe considerarse una reducción de la dosis hasta 40 mg por día para los pacientes que toman 140 mg de Dasatinib por día. Se espera que estas reducciones de dosis ajusten el área bajo la curva (Área Under Curve AUC) al intervalo observado sin inhibidores del CYP3A4. No obstante, no hay datos clínicos sobre estos ajustes de dosis obtenidos en pacientes en tratamiento con inhibidores fuertes de CYP3A4. Si no se tolera Dasatinib después de la disminución de la dosis, el uso de inhibidores potentes de CYP3A4 debe interrumpirse, o bien debe suspenderse hasta que el tratamiento con el inhibidor haya terminado. Cuando se interrumpe el uso de los inhibidores potentes debe permitirse un período de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis.

Incremento gradual de la Dosis

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



respuesta hematológica o citogenética a la dosis inicial recomendada.

Ajuste de la dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

En los estudios clínicos se controló la mielosupresión mediante la interrupción o reducción de dosis o la discontinuación de la terapia. 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.

Tabla 1 Ajuste de la dosis para Neutropenia y Trombocitopenia

| | | |
|---|--|---|
| <p>LMC en fase crónica (dosis inicial 100mg una vez al día)</p> | <p>ANG* < 0,5 x 10⁹/L o Plaquetas < 50 x 10⁹/L</p> | <p>1. Interrumpir Dasatinib hasta que ANC ≥ 1,0 x 10⁹/L y plaquetas < 50 x 10⁹/L 2. Reanudar el tratamiento con Dasatinib a la dosis inicial original si la recuperación ocurre en ≤ 7 días. 3- Si las plaquetas son < 25 x 10⁹/L u ocurre recurrencia de ANC < 0,5 x 10⁹/L durante < 7 días, repetir el Paso 1 y reanudar con Dasatinib con una dosis reducida de 80 mg una vez al día (segundo episodio) o discontinuar (tercer episodio).</p> |
| <p>LMC en fase Acelerada LMC en Fase Blastica y LLA Ph+ (dosis inicial 140 mg una vez al día)</p> | <p>ANG* < 0,5 x 10⁹/L o Plaquetas < 10 x 10⁹/L</p> | <p>1. Controlar si la citopenia esta relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de medula). 2. Si la citopenia no esta relacionada con la leucemia, interrumpir Dasatinib hasta que ANC ≥ 1,0 x 10⁹/L y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/L y reanudar a la dosis inicial original. 3. si hay recurrencia de citopenia, repetir el Paso 1 y reanudar con Dasatinib a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio). 4. Si la citopenia esta relacionada con la leucemia, considere la posibilidad de un incremento gradual de la dosis hasta 180 mg una vez al día.</p> |

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



Reacciones adversas no-hemorrágicas

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

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

Eventos relacionados con sangrado

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

Se excluyó a los pacientes de participar en los estudios clínicos iniciales de Dasatinib, si tomaban medicamentos inhibidores de la función plaquetaria o anticoagulantes. En estudios subsiguientes, el uso de anticoagulantes, aspirina y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) se admitió en forma concurrente con Dasatinib si el núcleo de plaquetas fue > 50.000-75.0000. Debe manejarse con cuidado si los pacientes deben tomar medicamentos inhibidores de la función plaquetaria o anticoagulante.

Retención de líquido

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

Prolongación del QT

Los datos in Vitro sugieren que Dasatinib tiene el potencial de prolongar la repolarización ventricular (intervalo QT). En 865 pacientes con leucemia provenientes de cinco estudios de segmento único, los cambios promedio de QTcF con respecto a los valores iniciales fueron de 4 a 6 mseg; los intervalos de confianza (IC) superiores al 95% para todos los cambios promedio



con respecto a los valores iniciales fueron de < 7 mseg. De los 2182 pacientes tratados con Dasatinib, en los estudios clínicos se informó sobre prolongación de QTc como una reacción adversa en 14 (<1%) de los pacientes. Veintiún pacientes (1%) experimentaron una QTcF 500 mseg.

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

Uso en el embarazo

Embarazo (Categoría D)

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

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib

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

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib

Inductores de CYP3A4: Cuando se administró una única dosis matutina de Dasatinib después de 8 días de administración nocturna continua de 600 mg de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, la C_{max} y AUC promedio de Dasatinib disminuyeron en un 81% y 82%, respectivamente. Se deben considerar agentes alternativos con menor potencial de inducción enzimática. Si debe administrarse Dasatinib con un inductor CYP3A4, debe considerarse un aumento de la dosis de Dasatinib (Ver Dosificación y Administración)

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

Antagonistas H₂/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 de Dasatinib. En un estudio de 24 sujetos sanos, la administración de una única dosis de 50 mg de Dasatinib 10 horas después de



la famotidina redujo la AUC y C_{max} de Dasatinib en un 61% y 63% respectivamente. No se recomienda el uso concomitante de antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones con Dasatinib. Se debe considerar el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas H₂ o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciben tratamiento con Dasatinib.

Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por Dasatinib

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

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Embarazo Categoría D

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

En estudios preclínicos, se observó toxicidad embriofetal en ratas y conejos tratados con concentraciones plasmáticas menores a las observadas en humanos tratados con dosis terapéuticas de Dasatinib. Se observó muerte fetal en ratas. Tanto en ratas como conejos, las dosis más bajas de Dasatinib evaluadas (ratas 2,5 mg/Kg/días (15 mg/m²/día) y conejos: 0,5 mg/Kg/día (6 mg/ m²/día) provocaron toxicidad embriofetales.

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

Madres lactantes

Se desconoce si Dasatinib se excreta en la leche humana.

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

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

De los 2.182 pacientes incluidos en los estudios clínicos de Dasatinib, 547 (25%) tenían 65 años de edad o más, mientras que 105 (5%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia en los pacientes mayor o menor edad. Aunque el perfil de seguridad del Dasatinib en la población geriátrica fue similar al de la población de los más jóvenes, los pacientes de 65 años de edad o más tienen más probabilidades de presentar eventos de retención de líquido y disnea.



REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

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

Leucemia mieloide crónica (LMC)

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

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

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

| Término preferido | 100 mg una vez al día | | 140 mg una vez al día | | | | | |
|--|-----------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | Crónico (n=165) | | Acelerada (n=157) | | Mieloblástica (n=74) | | Linfoblástica (n=33) | |
| | Todos los grados | Grados ≥ 3 | Todos los grados | Grados ≥ 3 | Todos los grados | Grados ≥ 3 | Todos los grados | Grados ≥ 3 |
| | Porcentaje (%) de Pacientes | | | | | | | |
| Retención de líquido | 34 | 4 | 35 | 8 | 34 | 7 | 21 | 6 |
| Edema superficial localizado | 18 | 0 | 18 | 1 | 14 | 0 | 3 | 0 |
| Edema Derrame pleural | 18 | 2 | 21 | 7 | 20 | 7 | 21 | 6 |
| Edema Generalizado | 3 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Derrame pericárdico | 2 | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Insuficiencia cardíaca congestiva/disfunción(a) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| Edema pulmonar | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 | 3 | 0 | 0 |
| Cefaleas | 33 | 1 | 27 | 1 | 18 | 1 | 15 | 3 |
| Diarrea | 27 | 2 | 31 | 3 | 20 | 5 | 18 | 0 |
| Fatiga | 24 | 2 | 19 | 2 | 20 | 1 | 9 | 3 |
| Disnea | 20 | 2 | 20 | 3 | 15 | 3 | 3 | 3 |
| Dolor musculoesquelético | 19 | 2 | 11 | 0 | 8 | 1 | 0 | 0 |
| Náuseas | 18 | 1 | 19 | 1 | 23 | 1 | 21 | 3 |
| Erupción cutánea (b) | 17 | 2 | 15 | 0 | 16 | 1 | 21 | 0 |
| Mialgias | 13 | 0 | 7 | 1 | 7 | 1 | 3 | 0 |
| Artralgia | 12 | 1 | 10 | 0 | 5 | 1 | 0 | 0 |
| Infección (bacteriana, viral, fúngica y no-específica) | 12 | 1 | 10 | 6 | 14 | 7 | 9 | 0 |
| Dolor abdominal | 12 | 1 | 6 | 0 | 8 | 3 | 3 | 0 |
| Hemorragia | 11 | 1 | 26 | 8 | 19 | 9 | 24 | 9 |
| Gastrointestinal | 2 | 1 | 8 | 6 | 9 | 7 | 9 | 3 |
| En el sistema nervioso central | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| Vómitos | 7 | 1 | 11 | 1 | 12 | 0 | 15 | 0 |
| Pirexia | 5 | 1 | 11 | 2 | 18 | 3 | 6 | 0 |
| Neutropenia febril | 1 | 1 | 4 | 4 | 12 | 12 | 12 | 12 |

(a) Incluye disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, miocardiopatía congestiva, disfunción diastólica, fracción de eyección disminuida e insuficiencia ventricular.

(b) Incluye erupción farmacológica, eritema, eritema multiforme, eritrosis, erupción exfoliativa, eritema generalizado, erupción genital, urticaria, milios, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustulosa, descamación cutánea, irritación de la piel, urticaria vesiculosa y erupción vesicular.

Alteraciones de Laboratorio

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

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

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

Las alteraciones de laboratorio informadas en pacientes con LMC que recibieron la dosis inicial recomendada de Dasatinib se muestran clasificadas por fase de la enfermedad en la Tabla 3.

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

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

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

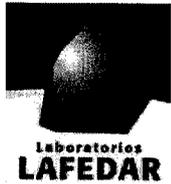
Leucemia linfoblástica Aguda de Cromosoma Philadelphia Positivo (LLA Ph+)

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

Datos adicionales de los Estudios Clínicos

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

Trastornos gastrointestinales: $1\% - <10\%$ - inflamación de mucosa (incluso mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, gastritis, colitis (incluso



colitis neutropénica), alteración del tejido blando oral; 0,1%-<1%- ascitis, disfagia, fisura anal, úlcera gastrointestinal alta, esofagitis, pancreatitis.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico: <0,1%-<1%- hipersensibilidad (incluso eritema modoso)

SOBREDOSIS

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

La sobredosis aguda en animales se asoció con la cardiotoxicidad. Entre la evidencia de cardiotoxicidad se observo necrosis ventricular hemorrágica valvular/ventricular/auricular en dosis únicas de \geq 100 mg/kg (600 mg/m²) en roedores.



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

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

PRESENTACION:

DASATINIB LAFEDAR comprimidos recubiertos x 50mg y 70mg envases por 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos de uso hospitalario exclusivo.
DASATINIB LAFEDAR comprimidos recubiertos por 100mg envases por 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos de uso hospitalario exclusivo.

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

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Elaborado y fraccionado en: Eczane Pharma S.A. – Laprida 43 – Avellaneda, Buenos Aires
CP: 1870 – República Argentina

Acondicionado en: Lafedar S.A. - Valentín Torra N°: 4880 – Paraná, Entre Ríos CP: 3100 – República Argentina. Director Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein

Fecha última revisión: / /



SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



LAFEDAR S.A.
CUIT 30681071381
Asuntos Regulatorios



SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Proyecto de Rótulo: envase primario blister

DASATINIB LAFEDAR
DASATINIB 50 mg
Comprimidos recubiertos
"Logo del laboratorio"

Envase conteniendo 5 comprimidos recubiertos

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Nota: el mismo proyecto de rótulo será utilizado para blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos.



SCHULZ Mariela Noemi
Apoderado
Lafedar S.A.
30-68107138-1



SEIN Gustavo Omar
Director Técnico
Lafedar S.A.
30-68107138-1

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Proyecto de Rótulo: envase primario blister

DASATINIB LAFEDAR
DASATINIB 70 mg
Comprimidos recubiertos
"Logo del laboratorio"

Envase conteniendo 5 comprimidos recubiertos

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Nota: el mismo proyecto de rótulo será utilizado para blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos.



SCHULZ Mariela Noemi
Apoderado
Lafedar S.A.
30-68107138-1



SEIN Gustavo Omar
Director Tecnico
Lafedar S.A.
30-68107138-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Proyecto de Rótulo: envase primario blister

DASATINIB LAFEDAR
DASATINIB 100 mg
Comprimidos recubiertos
"Logo del laboratorio"

Envase conteniendo 5 comprimidos recubiertos

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Nota: el mismo proyecto de rótulo será utilizado para blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos.



**firma
Digital**

SCHULZ Mariela Noemi
Apoderado
Lafedar S.A.
30-68107138-1



**firma
Digital**

SEIN Gustavo Omar
Director Técnico
Lafedar S.A.
30-68107138-1

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Proyecto de Rótulo: envase secundario

DASATINIB LAFEDAR

DASATINIB 50 MG

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene: Dasatinib 50 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina c.s., Opadry YS-1-7003 (Dióxido de Titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 3mPa.s, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 6 mPa.s, Macrogol/PEG, Polisorbato 80).

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

MANTENER A UNA TEMPERATURA ENTRE 15° C Y 30° C. PROTEGER DE LA LUZ
DIRECTA Y DEL CALOR

Elaborado y fraccionado en: Eczane Pharma S.A. – Laprida 43 – Avellaneda, Buenos Aires CP: 1870 – República Argentina

Acondicionado en: Lafedar S.A. - Valentín Torra N°: 4880 – Paraná, Entre Ríos CP: 3100 – República Argentina

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880
(3100) Paraná
Entre Ríos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para envases conteniendo 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos de uso hospitalario.


anmat
SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341


anmat
LAFEDAR S.A.
CUIT 30681071381
Asuntos Regulatorios


anmat
SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341


anmat
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Proyecto de Rótulo: envase secundario

DASATINIB LAFEDAR

DASATINIB 70 MG

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene: Dasatinib 70 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina c.s., Opadry YS-1-7003 (Dióxido de Titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 3mPa.s, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 6 mPa.s, Macrogol/PEG, Polisorbato 80).

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

MANTENER A UNA TEMPERATURA ENTRE 15° C Y 30° C. PROTEGER DE LA LUZ
DIRECTA Y DEL CALOR

Elaborado y fraccionado en: Eczane Pharma S.A. – Laprida 43 – Avellaneda, Buenos Aires CP: 1870 – República Argentina

Acondicionado en: Lafedar S.A. - Valentín Torra N°: 4880 – Paraná, Entre Ríos CP: 3100 – República Argentina

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880
(3100) Paraná
Entre Ríos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para envases conteniendo 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos de uso hospitalario.


anmat
SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341


anmat
LAFEDAR S.A.
CUIT 30681071381
Asuntos Regulatorios


anmat
SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341


anmat
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Proyecto de Rótulo: envase secundario

DASATINIB LAFEDAR

DASATINIB 100 MG

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene: Dasatinib 100 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina c.s., Opadry YS-1-7003 (Dióxido de Titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 3mPa.s, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 6 mPa.s, Macrogol/PEG, Polisorbato 80).

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

MANTENER A UNA TEMPERATURA ENTRE 15° C Y 30° C. PROTEGER DE LA LUZ
DIRECTA Y DEL CALOR

Elaborado y fraccionado en: Eczane Pharma S.A. – Laprida 43 – Avellaneda, Buenos Aires CP: 1870 – República Argentina

Acondicionado en: Lafedar S.A. - Valentín Torra N°: 4880 – Paraná, Entre Ríos CP: 3100 – República Argentina

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880
(3100) Paraná
Entre Ríos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para envases conteniendo 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos de uso hospitalario.


anmat
SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341


anmat
LAFEDAR S.A.
CUIT 30681071381
Asuntos Regulatorios


anmat
SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341


anmat
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

26 de junio de 2017

DISPOSICIÓN N° 7017

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

CERTIFICADO N° 58402

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000401-15-5

| Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica | Troquel |
|--|----------------|
| ASATINIB 70 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO | No Corresponde |
| ASATINIB 50 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO | No Corresponde |
| ASATINIB 100 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO | No Corresponde |



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

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

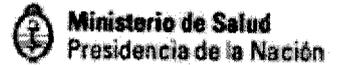
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA
Página 1 de 1

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Buenos Aires, 26 DE JUNIO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 7017

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58402

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.)

N° de Legajo de la empresa: 7161

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DASATINIB LAFEDAR

Nombre Genérico (IFA/s): DASATINIB

Concentración: 70 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

| Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA) |
|--|
|--|

| |
|-----------------|
| DASATINIB 70 mg |
|-----------------|

| Excipiente (s) |
|-----------------------|
|-----------------------|

| |
|--|
| LACTOSA MONOHIDRATO 94,5 mg NÚCLEO 1 |
| CROSCARMELOSA SODICA 11,2 mg NÚCLEO 1 |
| HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 8,4 mg NÚCLEO 1 |
| ESTEARATO DE MAGNESIO 1,4 mg NÚCLEO 1 |
| CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 280 mg NÚCLEO 1 |
| DIOXIDO DE TITANIO 3,087 mg CUBIERTA 1 |
| HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 2,94 mg CUBIERTA 1 |
| HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910/6 2,94 mg CUBIERTA 1 |
| POLIETILENGLICOL 400 0,7546 mg CUBIERTA 1 |
| POLISORBATO 80 0,0784 mg CUBIERTA 1 |

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLISTERS DE ALUMINIO/ALUMINIO CONTENIENDO 5 Y 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES POR 30, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO MAS PROSPECTO

Presentaciones: 30, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA Y DEL CALOR
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

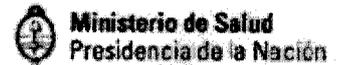
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE06

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Dasatinib esta indicado para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o sin tolerancia a tratamiento previo, incluido Imatinib. También esta indicado en el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda de cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) con resistencia o falta de tolerancia a tratamiento previo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. | 7438/12 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

b)Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. | 7438/12 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

c)Acondicionamiento secundario:

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

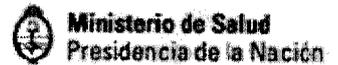
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|
| LAFEDAR S.A. | 507/13 Y6943/13 | VALENTIN TORRA 4880 | PARANA - ENTRE RÍOS | REPÚBLICA ARGENTINA |

Nombre comercial: DASATINIB LAFEDAR

Nombre Genérico (IFA/s): DASATINIB

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

| Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA) |
|--|
| DASATINIB 50 mg |

| Excipiente (s) |
|---|
| ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1 |
| LACTOSA MONOHIDRATO 67,5 mg NÚCLEO 1 |
| CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 200 mg NÚCLEO 1 |
| CROSCARMELOSA SODICA 8 mg NÚCLEO 1 |
| HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 6 mg NÚCLEO 1 |
| DIOXIDO DE TITANIO 2,205 mg CUBIERTA 1 |
| POLISORBATO 80 0,056 mg CUBIERTA 1 |
| HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 2,1 mg CUBIERTA 1 |
| HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910/6 2,1 mg CUBIERTA 1 |
| POLIETILENGLICOL 400 0,539 mg CUBIERTA 1 |

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLISTERS DE ALUMINIO/ALUMINIO CONTENIENDO 5 Y 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES POR 30, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO

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

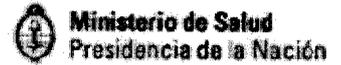
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



EXCLUSIVO MAS PROSPECTO

Presentaciones: 30, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA Y DEL CALOR

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE06

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Dasatinib esta indicado para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o sin tolerancia a tratamiento previo, incluido Imatinib. También esta indicado en el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda de cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) con resistencia o falta de tolerancia a tratamiento previo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

| | | | | |
|--------------------------------|---------|------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. | 7438/12 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |
|--------------------------------|---------|------------|---------------------------|---------------------|

b) Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. | 7438/12 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

c) Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|
| LAFEDAR S.A. | 507/13 Y6943/13 | VALENTIN TORRA 4880 | PARANA - ENTRE RÍOS | REPÚBLICA ARGENTINA |

Nombre comercial: DASATINIB LAFEDAR

Nombre Genérico (IFA/s): DASATINIB

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

| |
|-----------------------|
| Excipiente (s) |
|-----------------------|

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

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

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

CROSCARMELOSA SODICA 16 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 12 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 400 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 135 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910/6 4,2 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 400 1,078 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 4,41 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 4,2 mg CUBIERTA 1
POLISORBATO 80 0,112 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLISTERS DE ALUMINIO/ALUMINIO CONTENIENDO 5 Y 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES POR 30, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO MAS PROSPECTO

Presentaciones: 30, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA Y DEL CALOR
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE06

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Dasatinib esta indicado para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o sin tolerancia a tratamiento previo, incluido Imatinib. También esta indicado en el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda de cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) con resistencia o falta de tolerancia a tratamiento previo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. | 7438/12 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

b) Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. | 7438/12 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

c) Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|
| LAFEDAR S.A. | 507/13 Y6943/13 | VALENTIN TORRA 4880 | PARANA - ENTRE RÍOS | REPÚBLICA ARGENTINA |

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

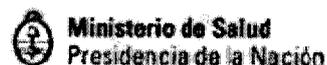
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000401-15-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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