

# PROSPECTO LEUNIB

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

### Comprimidos Recubiertos - Via Oral

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

**FÓRMULA CUAL-CUANTITATIVA**  
Cada comprimido recubierto contiene:

	<b>50 mg</b>	<b>70 mg</b>
Dasatinib	50 mg	70 mg
Lactosa monohidratada	67,5 mg	84,5 mg
Celulosa microcristalina	5 mg	34,5 mg
Croscarmelosa sódica	8,0 mg	11,2 mg
Hidroxipropilcelulosa	6,0 mg	8,4 mg
Estearato de magnésio	1,4 mg	1,4 mg
Alcohol polivinílico	3,2 mg	4,5 mg
Dioxido de titanio	2,0 mg	2,8 mg
Polietilenglicol	1,8 mg	2,5 mg
Talco	1,2 mg	1,7 mg

**ACCION TERAPÉUTICA**  
Antineoplásico. Inhibidor directo de la quinasa Código ATC: L01EA02

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

Leunib está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con:  
-Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) o leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.  
-Leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de nuevo diagnóstico en combinación con quimioterapia.

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

**Mecanismo de acción**  
In vitro, Dasatinib es activo en líneas celulares representativas de variantes de leucemia sensible y resistentes a imatinib. Dasatinib puede superar la resistencia a imatinib resultante de la sobreexpresión de BCR-ABL mutaciones de los dominios de BCR-ABL quinasa, activación de vías de señalización alternativas que afectan a las quinastas de la familia de SRC (LYN, HCK) y la sobreexpresión del gen (mdr) de resistencia múltiple. Además, Dasatinib inhibe las quinastas de la familia SRC a concentraciones subnanomolares.  
In vivo, en experimentos independientes usando modelos murinos de LMC, Dasatinib previno la progresión de la LMC crónica a fase blástica y prolongó la supervivencia de los ratones implantados con líneas celulares de LMC obtenidas de pacientes, en diversas localizaciones, incluido el sistema nervioso central.

**Farmacocinética**  
Dasatinib se absorbe rápidamente en pacientes después de la administración oral, alcanzándose concentraciones máximas entre 0,5 - 3 horas. Después de una administración oral, el aumento de la exposición plasmática media (AUC) es aproximadamente proporcional al incremento de la dosis en el rango de dosis de 5 mg a 120 mg dos veces al día. La vida media terminal promedio de Dasatinib es, aproximadamente, de 5 - 6 horas en los pacientes.  
Los datos de sujetos sanos que recibieron una dosis única, de 100 mg de Dasatinib 30 minutos después de una comida rica en grasas indican un aumento del 14% en el AUC medio de Dasatinib. Una dieta pobre en grasas 30 minutos antes de la administración de Dasatinib produjo un aumento del 21% en la media de AUC para Dasatinib. Los efectos debidos a los alimentos no representan cambios clínicamente relevantes en la exposición al fármaco. La variabilidad de la exposición a Dasatinib es mayor en condiciones de ayuno (47% CV) en comparación con las condiciones de comida baja en grasas (39% CV) y de comida rica en grasas (25% CV).  
En base al análisis farmacocinético en la población de pacientes, se estimó que la variabilidad en la exposición a Dasatinib se debe principalmente a la variabilidad en diferentes condiciones en la biodisponibilidad (44% CV) y, en menor medida, a la variabilidad interindividual en la biodisponibilidad y la variabilidad interindividual en el aclaramiento (30% y 23% CV, respectivamente). No se espera que la variabilidad aleatoria en diferentes condiciones en la exposición afecte ni a la exposición acumulada ni a la eficacia o seguridad.

**Distribución**  
Dasatinib tienen un volumen de distribución aparente de 2505 litros, coeficiente de variación (CV% 83%), lo que sugiere que el fármaco se distribuye extensamente en el organismo. La unión a proteínas plasmáticas humanas in vitro de Dasatinib a las concentraciones clínicamente relevantes es del 96%.

**Biотransformación**  
Dasatinib es extensamente metabolizado en humanos con múltiples enzimas, implicando a la generación de metabolitos. La enzima responsable del metabolismo de Dasatinib es CYP3A4. La concentración plasmática y actividad in vitro media, indican que es poco probable que los metabolitos de Dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacología del producto.

**Eliminación**  
La semivida terminal media de Dasatinib es de 3 horas a 5 horas. El aclaramiento oral aparente medio es 363,8 l/hr (CV% 81,3%). La eliminación se produce principalmente por la materia fecal, principalmente como metabolitos. Después de una dosis oral única de Dasatinib marcado con <sup>14</sup>C, aproximadamente el 89% se eliminó en el día 10 recuperándose un 4% y 85% de la radioactividad administrada en la orina y en la materia fecal, respectivamente. Dasatinib sin alterar se representó el 0,1% y el 19% de la radioactividad en la orina y materia fecal, respectivamente, y el resto de la dosis consiste en metabolitos.

**Insuficiencia hepática y renal**  
Los datos de Dasatinib de 50 mg y 20 mg se evaluaron en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación de Child-Pugh) y en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), respectivamente. También se evaluaron indicadores control con función hepática normal que

recibieron una dosis de 70 mg de Dasatinib. En comparación con los sujetos con función hepática normal, los pacientes con insuficiencia hepática moderada tuvieron disminuciones en los valores de C<sub>max</sub> y AUC normalizados según la dosis de 47% y 8%, respectivamente. Los pacientes con insuficiencia hepática grave tuvieron una disminución en los valores de C<sub>max</sub> normalizados según la dosis de 43% y en los valores de AUC normalizados según la dosis de 26%, en comparación con los individuos de control normales. Estas diferencias en C<sub>max</sub> y AUC no son clínicamente relevantes. El ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con insuficiencia hepática moderada y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

**Patibilidad y metabolismo**  
La farmacocinética de Dasatinib ha sido evaluada en 104 pacientes pediátricos con leucemia o tumores sólidos (72 recibieron la formulación en comprimidos y 32 recibieron el polvo para suspensión oral). En el estudio pediátrico publicado de farmacocinética, la exposición de Dasatinib con dosis normalizadas (C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> y C<sub>avg</sub>) parece similar entre 21 pacientes con LMC en fase crónica y 16 pacientes con LLA Ph+. La farmacocinética de la formulación de Dasatinib en comprimidos fue evaluada en 72 pacientes pediátricos con leucemia en recada o refractaria o tumores sólidos a dosis orales con rangos de 60 a 120 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por 50 a 110 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. Los datos de los dos estudios publicados se combinaron mostrando que Dasatinib se absorbió de manera rápida. Se observó una T<sub>1/2</sub> media entre 0,5 y 6 horas y una semivida media que osciló desde 2 a 5 horas entre los niveles de dosis y grupos de edad. La PK de Dasatinib mostró proporcionalidad de dosis, con aumento de la exposición relacionada con la dosis que se observó en pacientes pediátricos. No hubo diferencia significativa en la PK de Dasatinib entre niños y adolescentes. Las medias geométricas de la C<sub>max</sub> de dosis normalizadas de Dasatinib AUC<sub>0-17h</sub> y AUC<sub>0-∞</sub> parecieron ser similares entre niños y adolescentes a niveles de dosis diferentes.

**POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**  
El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con leucemia.  
**Posología**  
Pacientes adultos  
La dosis inicial recomendada para LMC en fase crónica es de 100 mg de Dasatinib administrado oralmente una vez al día.  
La dosis inicial recomendada para LMC en fase acelerada, crisis mieloablastica o linfoblástica (fases avanzadas), o LLA Ph+ es de 140 mg administrado oralmente una vez al día.

**Población pediátrica (LMC en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo y LLA cromosoma Filadelfia positivo)**  
La dosis en niños y adolescentes se basa en el peso corporal. Dasatinib se administra una vez al día vía oral. La dosis se debe volver a calcular cada 3 meses en función de los cambios en el peso corporal o más a menudo si es necesario. Los comprimidos no están recomendados en pacientes que pesen menos de 10 kg. Se recomienda el aumento o la reducción de la dosis en función de la respuesta del paciente y la tolerabilidad. No hay experiencia con Dasatinib en el tratamiento de niños menores de 1 año. La dosis inicial diaria recomendada en pacientes pediátricos se encuentra en la siguiente Tabla 1:

Peso corporal (Kg)	Dosis diaria (mg)
De 30 a menos de 40 Kg	100 mg
Al menos 45 Kg	100 mg

**Duración del tratamiento**  
En ensayos clínicos publicados, el tratamiento con Dasatinib en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica, LMC en fase acelerada, blástica o mieloide o linfocítica (fase avanzada) o LLA Ph+ y pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ya no se tolerara por el paciente. No se ha investigado el efecto de la suspensión del tratamiento sobre el resultado de la enfermedad a largo plazo después de conseguirse una respuesta citogenética o molecular (incluyendo respuesta citogenética completa (RCyC), respuesta molecular mayor (RMMy) y RMMyS).

En ensayos clínicos publicados, el tratamiento con Dasatinib en pacientes pediátricos con LLA Ph+ se administró de forma continua, sumado a los sucesivos bloques de quimioterapia de base, con una duración máxima de 2 años. En pacientes que reciben el medicamento en trasplante de células madre, Dasatinib puede administrarse durante un año adicional después del trasplante.  
Se recomienda el incremento o la reducción de la dosis en base a la respuesta del paciente y a la tolerabilidad.

**Aumento de dosis**  
De acuerdo a datos publicados en pacientes adultos con LMC y LLA Ph+, se permitió un aumento gradual de la dosis a 140 mg una vez al día (LMC en fase crónica) o 180 mg una vez al día (LMC en fases avanzadas o LLA Ph+) en pacientes que no alcanzaron una respuesta hematológica o citogenética a las dosis recomendadas de inicio.  
Los aumentos de la dosis en pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica que no han obtenido una respuesta hematológica, citogenética y molecular en los tiempos recomendados, seguir según las pautas de tratamiento actuales y que toleren el tratamiento.

No se recomienda la escalada de dosis en pacientes pediátricos con LLA Ph+ ya que en estos pacientes Leunib se administra en combinación con quimioterapia.

**Ajustes de la dosis por reacciones adversas**  
En los ensayos clínicos publicados, la mielosupresión requirió una reducción de la dosis o la suspensión temporal o permanente del tratamiento. Se realizaron transfusiones de plaquetas si los glóbulos rojos en los pacientes que lo requirieron. Se administraron factores de crecimiento hematopoyéticos en los pacientes con mielosupresión persistente.  
Se recomienda los ajustes de la dosis en adultos se resumen en la Tabla 2 y en pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica en la Tabla 3. Las pautas para los pacientes pediátricos con LLA Ph+ tratados en combinación con quimioterapia se encuentran a continuación de las tablas.

**Tabla 2: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia en adultos**

Adultos con LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día)	RAN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1 Suspendir el tratamiento hasta recuperación de RAN > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l plaquetas ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l.
		Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original.
		Si las plaquetas < 25 x 10 <sup>9</sup> /l o un novo descenso del RAN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l durante > 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir el tratamiento (para

Adultos con LMC en fase crónica y plaquetas < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo incluyendo
	1 Descontinuar que la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de biopsia medular).
	2 Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l plaquetas > 20 x 10 <sup>9</sup> /l y reanudar a la dosis inicial original.
	3. Ante un nuevo episodio de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a la dosis original (100 mg una vez al día (segundo episodio) o 80 mg una vez al día (tercer episodio)).
	4 Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 180 mg una vez al día.

**RAN:** Recuento absoluto de neutrófilos  
Tabla 3: Ajuste de dosis para pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica que padecen neutropenia y trombocitopenia

Dosis (dosis máxima diaria)	Dosis original de inicio	Un nivel de reducción de dosis	Dos niveles de reducción de dosis
	70 mg	60 mg	50 mg
	100 mg	80 mg	70 mg

**RAN:** Recuento absoluto de neutrófilos  
Para pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica, se debe interrumpir el tratamiento con Leunib si la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 ó recurre durante la respuesta hematológica completa (RH) y se puede reanudar a posteriori a una dosis reducida. Se deben implementar reducciones de dosis temporales para grados de citopenia intermedios o respuestas a la enfermedad de tratamiento sea necesario.

Para pacientes pediátricos con LLA Ph+, no se recomienda la modificación de la dosis en casos de toxicidad hematológica de grado 1 a 4. Si la neutropenia o la trombocitopenia provocan un retraso del siguiente bloque de tratamiento en más de 14 días, Leunib debe interrumpirse y reanudarse al mismo nivel de dosis una vez que se inicie el siguiente bloque de tratamiento. Si la neutropenia u/o la trombocitopenia persisten y el siguiente bloque de tratamiento se retrasa otros 7 días, se debe realizar una evaluación de la médula ósea para evaluar la celularidad y el porcentaje de blastos. Si la celularidad de la médula ósea es < 10%, debe interrumpirse el tratamiento con Leunib hasta RAN > 500/μl, (0,5 x 10<sup>9</sup>/l), momento en el cual el tratamiento puede reanudarse a la dosis completa. Si la celularidad medular es > 10%, se puede considerar la reanudación del tratamiento con Leunib.

**Reacciones adversas no-hematológicas**  
Se si desarrolla una reacción adversa no hematológica, moderada, grado 2 con Dasatinib, se interrumpirá el tratamiento hasta que la reacción adversa se haya resuelto o hasta que haya retornado al nivel basal. Continuar con la misma dosis si es la primera vez que ocurre y reducir la dosis si es una reacción adversa recurrente. Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica grave, grado 3 ó 4, con Dasatinib, el tratamiento debe interrumpirse hasta que la reacción adversa se haya resuelto. Después de ese momento, se puede recomenzar el tratamiento de la manera apropiada con una dosis reducida que depende de la gravedad inicial del evento.

**Derame pleural**  
Si un derrame pleural es diagnosticado, interrumpir Dasatinib hasta que el paciente este asintomático o haya retornado al estado basal. Si el episodio no mejora dentro de una semana aproximadamente, considerar el uso de diuréticos, corticoides o ambos administrados concomitantemente. Luego de la resolución del primer episodio, considerar la reintroducción de Dasatinib al mismo nivel de dosis. Luego de la resolución de otro episodio posterior, reintroducir Dasatinib con un nivel de reducción de dosis. Luego de la resolución de un episodio severo (grado 3 ó 4), el tratamiento debe reestablecerse con una reducción de dosis de acuerdo a la severidad del cuadro.

**Reducción de la dosis para el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4**  
Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 y zumo de pomelo con Leunib. 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, considere una disminución de la dosis hasta 20 mg diarios.

Además, no hay datos suficientes sobre estos ajustes de dosis obtenidos de pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4. Si no se tolera Dasatinib después de la disminución de la dosis, el uso de inhibidores potentes de CYP3A4 debe interrumpirse, o bien Dasatinib debe interrumpirse hasta que la reacción adversa 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 de Dasatinib. (Ver Interacciones Farmacológicas.)

**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 Dasatinib sin ajustes de dosis. Leunib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

**Insuficiencia renal**  
No se han publicado estudios con Dasatinib en pacientes con función renal reducida. Como el aclaramiento renal de Dasatinib y sus metabolitos no mejora durante el tratamiento, la insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

**Forma de administración**  
Leunib debe ser administrado por vía oral.  
Los comprimidos recubiertos no se deben triturar, ni fraccionar, ni masticar para mantener la consistencia de la dosificación y minimizar el riesgo de exposición dérmica, se deben tragar enteros. Los comprimidos recubiertos

320 x 300 mm

evaluados para etiologías comunes como derrame pleural, edema pulmonar, anemia o infiltración pulmonar. De acuerdo a las recomendaciones del manejo de las Reacciones Adversas no hematológicas, la dosis de Dasatinib debe ser mantenida. La unión a proteínas plasmáticas humanas in vitro de Dasatinib a las concentraciones clínicamente relevantes es del 96%.

**Biотransformación**  
Dasatinib es extensamente metabolizado en humanos con múltiples enzimas, implicando a la generación de metabolitos. La enzima responsable del metabolismo de Dasatinib es CYP3A4. La concentración plasmática y actividad in vitro media, indican que es poco probable que los metabolitos de Dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacología del producto.

**Eliminación**  
La semivida terminal media de Dasatinib es de 3 horas a 5 horas. El aclaramiento oral aparente medio es 363,8 l/hr (CV% 81,3%). La eliminación se produce principalmente por la materia fecal, principalmente como metabolitos. Después de una dosis oral única de Dasatinib marcado con <sup>14</sup>C, aproximadamente el 89% se eliminó en el día 10 recuperándose un 4% y 85% de la radioactividad administrada en la orina y en la materia fecal, respectivamente. Dasatinib sin alterar se representó el 0,1% y el 19% de la radioactividad en la orina y materia fecal, respectivamente, y el resto de la dosis consiste en metabolitos.

**Insuficiencia hepática y renal**  
Los datos de Dasatinib de 50 mg y 20 mg se evaluaron en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación de Child-Pugh) y en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), respectivamente. También se evaluaron indicadores control con función hepática normal que

alternativos con menor potencial de infección zoonótica. El uso concomitante de dexametasona, un inductor débil del CYP3A4, con Dasatinib está permitido; se presupone que el AUC de Dasatinib disminuye aproximadamente un 25% con el uso concomitante de dexametasona, lo que probablemente no sea clínicamente significativo.

**Antagonistas de receptores H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones**  
La supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones (por ej., Famotidina y omeprazol) probablemente reduzca la exposición a Dasatinib.  
Se recomienda el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas-H<sub>2</sub> o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciben tratamiento con Dasatinib.

**Antidótos**  
Dado que la solubilidad de Dasatinib depende del pH. Cuando se administra un hidróxido de aluminio/óxido de magnesio o bismuto concomitante con una dosis de 50 mg de Dasatinib, se observa una reducción en la AUC de Dasatinib del 55% y una reducción de la C<sub>max</sub> del 58%. La administración simultánea de Dasatinib con antiácidos debe evitarse. Si se requiere tratamiento con antiácidos, la dosis de antiácidos debe administrarse al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de Dasatinib.

**Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por Dasatinib**  
Dasatinib es sustrato del citocromo P450, por lo cual puede alterar las concentraciones plasmáticas de otras drogas que son sustratos de dicha enzima.  
Por lo tanto, los sustratos de CYP3A4 que tienen un índice terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides de la ergolamina (ergolamina, hidroergolamina) deben ser administrados con precaución en pacientes que reciben Dasatinib. La información indica un riesgo potencial de interacción con sustratos CYP2C6, tales como gliclazonas.

**Población pediátrica**  
Estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

**FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**  
**Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres**  
Tanto hombres sexualmente activos como mujeres en edad fértil deben tomar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento.

**Embarazo**  
Las mujeres que Dasatinib puede causar malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural y efectos farmacológicos perjudiciales en el feto cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos en la reproducción para la reproducción. Leunib no debe utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica no permite el tratamiento con Dasatinib. Si Leunib se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo para el feto.

**Lactancia**  
No hay suficiente información sobre la excreción en leche materna en humanos o animales. De todos modos, la posibilidad de excreción de Dasatinib no debe ser descartada. Durante el tratamiento con Dasatinib, se debe suspender la lactancia.

**Fertilidad**  
En estudios animales, la fertilidad en ratas macho y hembra no se vio afectada con el tratamiento con Dasatinib. El médico debe informar a los pacientes hombres de una edad apropiada acerca de los posibles efectos del Dasatinib en la fertilidad, y esta información se puede incluir en la consideración de la conservación de semen.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**  
La influencia de Dasatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes deben ser informados de que pueden sufrir alguna reacción adversa como mareos o visión borrosa durante el tratamiento con Dasatinib. Por lo tanto, se les debe recomendar que cuando conduzcan un coche o manejen máquinas lo hagan con precaución.

**REACCIONES ADVERSAS**  
Las siguientes reacciones adversas, son presentadas por Sistema de Clasificación de Órgãos y por frecuencia de los eventos son definidos como: *muy frecuentes* (> 1/10); *frecuentes* (> 1/100 a < 1/10); *poco frecuentes* (> 1/1.000 a < 1/100); *raras* (> 1/10.000 a < 1/1.000); *no conocidas* (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles de post comercialización).

Tabla 4. Tabla resumiendo las Reacciones Adversas.	
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	Infección (incluyendo bacterias, virus, fúngica, no específica)
Frecuentes	N neumonía (incluyendo bacterial, viral y fúngica), infecciones/infestación del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes (incluyendo citomegalovirus – CMV), enteritis, sepsis (incluyendo casos poco frecuentes con desenlace fatal)
No conocida	Reactivación del virus de la hepatitis B
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	Neutropenia (incluyendo anemia, neutropenia, trombocitopenia)
Frecuentes	Leucopenia
Poco frecuente	Linfadenopatía, Linfopenia
Raras	Aplasia pura de serie roja
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuente	Hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)
Raras	Henocinia, síndrome de hipercinemia
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Poco frecuente	Hipertrigliceridemia
Raras	Hipertrigliceridemia, hipoglucemia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Síndrome de lípidos tumorales, deshidratación, hipalbuminemia, hipomagnesemia
Raras	Diabetes mellitus
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Inmersión, insomnio
Poco frecuentes	Ansedia, estado confusional, alteración de la carga emocional, delirio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Neuralgia (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia
Poco frecuentes	Síndrome de fatiga crónica, temblores, amnesia, alteración del equilibrio
Raras	Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsión, neuritis óptica, parálisis de Bell, vértigo, parosmia, ataxia
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	Desórdenes visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa y aguda) y pérdida de agudeza de ojo.
Poco frecuentes	Insuficiencia visual, conjuntivitis, fotofobia, incremento del lagrimeo
<b>Trastornos del oído y laberinto</b>	
Frecuente	Tinnitus
Poco frecuente	Hipoacusia o pérdida de audición, vértigo
<b>Trastornos cardíacos</b>	

Frecuentes Fala cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, arritmia (incluyendo taquicardia), palpitaciones

Poco frecuentes Arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva, electrocardiograma QT prolongado, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina de pecho, síndrome de QT largo

Raras Anorexia, dispepsia, diarrea, síndrome agudo coronario, parvovirus cardíaco, electrocardiograma con prolongación del intervalo PR, enfermedad arterial coronaria, pleuropneumonitis

No conocida Fibrilación auricular / flutter auricular

**Trastornos vasculares**

Frecuentes Hipertensión arterial, hipertensión pulmonar.

Poco frecuentes Hipertensión, tromboembolia, trombosis

Frecuentes Embolismo pulmonar, síndrome de embolia pulmonar

No conocida Miocardiopatía dilatada

**Trastornos respiratorios y trastornos pulmonares**

Muy frecuentes Derrame pleural\*, disnea

Frecuentes Hipertermia plantar\*, hipertensión pulmonar.

Poco frecuentes Edema pulmonar, bronzoespasmo, asma

Desconocido Enfermedad intersticial pulmonar aguda

**Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal

Frecuentes Sangrados gastrointestinales\*, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, constipación, dolor de estómago

Poco frecuentes Páncreatitis (incluyendo pancreatitis aguda), úlcera del tracto gastrointestinal superior, esofagitis, acidez\*, fisura anal, distagia

Raras Nauseas, dolor abdominal

No conocida Glositis, gastroenteritis de pérdida de proteína, ileo, fistula anal

**Trastornos hepatobiliares**

Frecuentes Anorexia, ictericia, ictericia

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy frecuente Rash cutáneo\*

Frecuentes Fiebre, eritema nodoso (incluyendo eccema), prurito, acné, sequedad de la piel, urticaria, hipertrichosis

Poco común Dermatitis, eritema nodoso (incluyendo eccema), descamación de la pigmentación, pauticulis, úlceras de la piel, ampollas cutáneas, eritema eritrodermático palmoplantar, alteración del cabello

Raras Síndrome de Stevens-Johnson\*

No conocida Trastornos musculoesqueléticos/Trastornos musculoesqueléticos

Frecuente Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, dolor

Poco frecuente Artritis, osteoneuritis, inflamación muscular, tendinitis, tendinopatía

Raras Fusión epifisaria retardada\*, retraso en el crecimiento\*

**Trastornos renal y urinarios**

Frecuentes Disuria, frecuencia urinaria (incluyendo nocturia)

No conocida Insuficiencia renal

**Trastornos reproductivos y trastornos perinatales**

Raras Aborto

**Trastornos del aparato reproductivo y de la mama**

Poco frecuentes Ginecomastia, distensión reproductiva

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes Fiebre, dolor de cabeza, dolor de garganta

Frecuente Asma, dolor de pecho, edema generado\*, escarificaciones

Poco frecuente Molestias orales, molestias nasales, molestias oculares

Raras Alteraciones de la marcha

**Exploraciones complementarias**

Frecuente Pérdida de peso, aumento de peso

Poco frecuente Aumento de la creatinofosfatasa en sangre, aumento de la glicemia

**Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

Frecuente Contusión

\* Incluye disminución del apetito, saciedad temprana, aumento del apetito.

† Incluye hemorragia en el sitio de punción, equimosis, hemorragia cerebral, hematomas extracraneales, hemorragia intracraneal, derrame cerebral, hemorragia subconjuncival, hematomas subaral y hemorragia subaral.

‡ Incluye aumento de la insuficiencia ventricular, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia ventricular derecha, fallo cardíaco, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia diastólica, descenso de la fracción de eyección y fallo ventricular; insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia ventricular derecha y fallo cardíaco.

§ Incluye sangrado gastrointestinal, y sangrado del sistema nervioso central (SNC), estas las tasas acumulativas de neutropenia, trombocitopenia y anemia fueron 29%, 22% y 13% respectivamente.

¶ En pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico que experimentaron mielosupresión grado 3 ó 4, generalmente se produjo recuperación después de una breve suspensión de la dosis y/o reducción, y la suspensión permanente del tratamiento se produjo en el 1,6% de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 60 meses, la tasa acumulativa de suspensión permanente del tratamiento debido a mielosupresión grado 3 ó 4 fue del 2,3%.

‡ En pacientes con LMC con resistencia o intolerancia a terapias previas con inhibidores de tirosina quinasa (TKI), la suspensión permanente del tratamiento debido a mielosupresión se presentó en el 1,6% de los pacientes.

§ La frecuencia de anomalías hematológicas es presentada en la Tabla 5.

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

Parámetro*	Fase crónica	Fase acelerada	Fase mieloide blástica	Fase linfocítica
Neutropenia	25	33	16	13
Trombocitopenia	16	23	8	11
Anemia	13	47	77	74