Antineoplásico. Inhibidor de la proteína tirosina quinasa Código ATC: <u>L01EA02</u>.

## INDICACIONES

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+).
-Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.
-Leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosomas Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.
-Leucinia 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 cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento pravio incluido imatirio.

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

In vitro, Dasatinib es activo en líneas celulares representativas de variantes de leucemia sensibles y resistentes a imatinib. Dasatinib puede superar la resistencia a imatinib resoltante de la sobreexpresión de BCR-ABL, mutaciones de los dominios de BCR-ABL quinasa, activación de vias de señalización alternativas que afectan a las quinasas de la familia de SRC (LYN, HCK) y la sobreszpresión del gen (mdr) de resistencia múltiple Además, Dasatinib inhibe las quinasas de la familia SRC a concentraciones

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

### Farmacocinética

Absorción
Dasatinib se absorbe rápidamente en pacientes después de la administración oral, alcanzándose concentraciones máximas entre 0,5 - 3 horas.
Después de la administración oral, el aumento de la exposición plasmática
media (AUC) es aproximadamente proporcional al incremento de la dosis
en el rango de dosis de 25 mg a 120 mg/dos veces al día. La vida media
terminal promedio general 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 indicaron 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 baia en orasa (39% CV) y de comida rica en las condiciones de comida baja en grasa (39% CV) y de comida rica en

las condiciones de comida baja en grasa (39% CV) y de comida rica en grasa (32% 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 actaramiento (30% y 32% CV, respectivamen-te). No se espera que la variabilidad aleatoria en diferentes condiciones en la exposición afecte pi a la exposición acumulada pi a la eficacia o securidad 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% 93%), lo que sugiere que el fármaco se distribuye extensamente en el espacio extravascular. La unión a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* de Dasatinib a las concentraciones clínicas relevantes es del 96%.

Bilotransformación
Dasatinib es extensamente metabolizado en humanos con múltiples enzimas, implicando la generación de metabolitos. La principal enzima responsable del metabolismo de Dasatinib es CYPSA4. La concentración plasmática y actividad in vitro medida, indican que es poco probable que los metabolitos de Dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacologia del producto

Eliminación 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 [14C], aproximadamente el 89% se eliminó en 10 días recuperándose un 4% y 85% de la radioactividad administrada en la orina y en la materia fecal, respectivamente. 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 consiste en metabolitos.

Insuficiencia hepática y renal Las dosis de Dasatinib de 50 mg y 20 mg se evaluaron en pacientes con

disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh), respectivamente. También se evaluaron individuos control con función hepática normal que recibieron una dosis de 70 mg de Dasatinib.

recibieron una cosis de 70 mg de Dasaunio.
En comparación con los sujetos con función hepática normal, los pacientes con disfunción hepática moderada tuvieron disminución en los valores C y AUC normalizados según la dosis de 47% y 8%, respectivamente. Los pacientes con disfunción hepática grave tuvieron una disminución en los valores de C normalizados según la dosis de 43% y en los valores de AUC normalizados según la dosis de 28%, en comparación con los

individuos de control normales.

Estas diferencias en C<sub>m</sub> y AUC no son clínicamente relevantes. El ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con disfunción hepática.

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

Población pediátrica
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. C. M. y C. D. 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 recaída o refractaria o tumores sólidos a dosis orales con rangos de 60 a 120 mg/m² una vez al día y de 50 a 110 mg/m² 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. media entre 0,5 y 6 horas y una semivida media que oscila desde 2 a 5 moras en todos 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. mat. de dosis normalizada de Dasatinib AUC. M. y AUC. M. p. parecieron ser similares entre niños y adolescentes a niveles de dosis direntes.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con leucemia.

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 mieloblástica o linfoblástica, (fases avanzadas), o LLA Ph+ es de 140 mg administrado oralmente una vez al día

tica 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) 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 y en pacientes que no puedan tragar los comprimidos. 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:

| Tabla 1: Dosis inicial recomendada e | en pacientes pediátricos |
|--------------------------------------|--------------------------|
| Peso corporal (Kg)                   | Dosis diaria (mg)        |
| De 30 a menos de 45 Kg               | 70 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 mieloide o linfoide (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 (RMM) y RM4.5]. 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 dos años. En pacientes que reciban posteriormente un trasplante de células Duración del tratamiento

dos años. En pacientes que reciban posteriormente un trasplante de células madre, Dasatinib puede administrarse durante un año adicional después del trasplante

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.

citogenetica 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

Ajustes de la dosis por reacciones adversas
Mielosupresión
En los ensayos clínicos publicados, la mielosupresión requirió una
reducción de la dosis o la suspensión temporal o permanente del tratamiento en estudio. Se realizaron transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos en
los pacientes que lo requirieron. Se administraron factores de crecimiento
hematopoyéticos en los pacientes con mielosupresión resistente.
Las directrices para 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 co crónica (de 100 mg, un

| RAN <0,5x10 <sup>9</sup> /l<br>y/o plaquetas<br><50x10 <sup>9</sup> /l | 1. Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 x 10 <sup>th</sup> y la queutas ≥ 50 x 10 <sup>th</sup> . 2. Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original. 3. Si las plaquetas < 25 x 10 <sup>th</sup> ,0 un nuevo descenso del RAN < 0,5 x 10 <sup>th</sup> durante > 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir dosis de modo adicional hasta 50 mg una vez al día (para |
|--|---|
|  |   |

|                             |  | pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir el tratamiento (para pacientes  |
|-----------------------------|--|---|
|                             |  | resistentes o intolerantes al tratamiento previo, incluyendo imatinib).   |
| acelerada y crisis blástica | RAN< 0,5 x 10°/I<br>y/ o plaquetas<br>< 10 x 10°/I | 1.Descartar que la citopenia esté relacionad con la leucemia (aspirado o biopsia medular' 2.Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN ≥ 1.0 × 10 <sup>9</sup> /l y plaquetas ≥ 20 × 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 una dosis reducida de 100 mg una vez al día (tercer episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio).  4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia valorar aumentar la dosis a 180 m |

RAN: Recuento absolutos de neutrófilos

Tabla 3: Ajuste de dosis para pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase

una vez al día.

| crónica que padece   | en neutropenia y tromb  | ocitopenia                     |                                      |                                       |
|--|---|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 1.Si persiste la citoper   | nia más de 3 semanas,   | Dosis                          | (dosis máxim                         | a diaria)                             |
| se debe revisar si esta<br>leucemia (aspirado de<br>2.Si la citopenia no es<br>leucemia, suspender | e médula o biopsia)<br>stá relacionada con la                         | Dosis<br>original de<br>inicio | Un nivel de<br>reducción<br>de dosis | Dos nivele<br>de reducció<br>de dosis |
| recuperación del RAN   | ≥ 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y plaquetas<br>a la dosis inicial original | 70 mg                          | 60 mg                                | 50 mg                                 |
| o a una dosis reducid<br>3.Si la citopenia es re<br>aspirado de médula/b<br>tratamiento a una dos  | a.<br>currente, repetir el<br>iopsia y reanudar el                    | 100 mg                         | 80 mg                                | 70 mg                                 |
| BAN: Recuento absolut  | o de neutrófilos  |                                |                                      |                                       |

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 recurre durante la respuesta hematológica completa (RHC) y se puede reanudar a posteriori a una dosis reducida. Se deben implementar reducciones de dosis temporales para grados de citopenia intermedios o respuesta a la enfermedad, cuando 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 y/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 y/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 10º/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 Si se 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. A partir de ese momento, se puede recomponer el tratamiento de la manera apropiada con una dosis reducida que depende de la gravedad inicial del evento.

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 (rado 3 ó d.) el tratamiento debe reestable-

# resolución de un episodio severo (grado 3 ó 4), el tratamiento debe reestable-cerse con una reducción de dosis de acuerdo a la severidad del cuadro. Reducción de la dosis para el uso concomitante de inhibidores

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. No obstante, no hay datos clínicos 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 suspenderse hasta que el tratamiento con el inhibidor haya terminado. Cuando se interrumpa 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 la dosis de inicio recomendada. Sin embargo, Dasatinib 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 representa < 4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

## Forma de administración

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 no se deben disolver ya que la exposición en pacientes que reciben un comprimido disuelto es menor que en aquellos que ingieren un comprimido completo. Leunib se puede tomar con o sin comida y se debe tomar de manera constante o por la mañana o por la noche. No se debe tomar Leunib con pomelo o zumo de pomelo.

## CONTRAINDICACIONES Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Dasatinib o a cualquier otro componente de Leunib.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Interacciones clínicamente relevantes
Dasatinib es un sustrato y un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4. Por tanto, existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente, que se metabolizan fundamentalmente por CYP3A4 o que modulan su actividad.
El uso concomitante de Dasatinib y medicamentos o sustancias que inhiban de forma potente el CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, zumo de pomelo) puede aumentar la exposición a Dasatinib. Por tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben Dasatinib.
El uso concomitante de Dasatinib con medicamentos inductores de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contienen Hypericum perforatum, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a Dasatinib, incrementando potencialmente significativamente la exposición a Dasatinib, incrementando potencialmente riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en pacientes que reciben Dasatinib, deberá optarse por la coadministración con medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4.

El uso concomitante de Dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. Por tanto, se debe aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. Por tanto, se debe garantizar precaución cuando se coadministre Dasatinib con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dibidroergotamina). El uso concomitante de Dasatinib y antagonistas de la histamina tipo 2 (H2) (p. ej., famotidina), o los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o hidroxido de aluminio/hidróxido de magnesio puede reducir la exposición a Dasatinib. Por tanto, no se recomienda la utilización de los antagonistas-H2 o inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, pueden administrarse productos con hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de Dasatinib.

Poblaciones especiales
Basado en los hallazgos de un estudio farmacocinético publicado de dosis única, los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada.

Debido a las limitaciones de este ensayo clínico, se recomienda precaución al administrar Dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática.

## Reacciones adversas importantes

Reacciones adversas importantes
Mielosupresión
El tratamiento con Dasatinib está asociado a trombocitopenia, neutropenia
y anemia. Su incidencia es más temprana y más frecuente en pacientes con LMC
en fase avanzada o LLA Ph+ que en los pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+, tratados con
Dasatinib como monoterapia, deben realizarse hemogramas completos
(CBCs) cada semana durante los 2 primeros meses, y posteriormente cada
mes o cuando esté clínicamente indicado. En pacientes adultos y
pediátricos con LMC en fase crónica, deben realizarse hemogramas
completos cada 2 semanas durante las primeras 12 semanas, después
cada 3 meses y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. En
pacientes pediátricos con LLA Ph+ tratados con Dasatinib en combinación
con quimioterapia, deben realizarse CBCs antes del inicio de cada bloque
de quimioterapia y cuando esté clínicamente indicado.
Durante la consolidación de los bloques de quimioterapia, se deben realizar
CBCs cada 2 días hasta la recuperación. La mielosupresión es
generalmente reversible y normalmente se controla interrumpiendo
temporalmente la administración de Dasatinib o reduciendo la dosis
(Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas).

Sangrado
En pacientes con LMC en fase crónica (n = 548), 5 pacientes (1%) que recibieron Dasatinib tuvieron hemorragia grado 3 ó 4. En ensayos clínicos publicados en pacientes con LMC en fase avanzada que recibieron la dosis recomendada de Dasatinib (n = 304) ocurrieron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SNC) en el 1% de los pacientes.
Un caso fue mortal y se asoció según los Criterios de Toxicidad Común (CTC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 6% de los pacientes con LMC en fase avanzada y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes. con LMC en fase avanzada. La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con sangrados en estos pacientes fueron típicamente asociados con tombocitopenia grado 3 ó 4. Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con Dasatinib afecta de modo reversible a la activación de plaquetas. Se debe tener precaución con los pacientes que reciben medicamentos que

inhiben la función plaquetaria o anticoagulantes

Se debe tener precaucion con los pacientes que recipen medicamerilos que inhiben la función plaquetaria o anticoagulantes.

Retención de Líquido

Dasatinib se asocia con retención de líquidos. Se reportaron retención de líquidos grado 3 ó 4 en 13 pacientes (5%) en el grupo de tratamiento con Dasatinib y 2 pacientes (1%) en el grupo de tratamiento con imatinib tras un seguimiento mínimo de 60 meses. En todos los pacientes tratados con Dasatinib con LMC en fase crónica se produjo retención de líquidos grave en 32 pacientes (6%) de los que recibieron Dasatinib a la dosis recomendada (n = 548). En ensayos clínicos publicados en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que recibieron Dasatinib a la dosis recomendada (n = 304) se reportaron retención de líquidos grado 3 ó 4 en el 8% de los pacientes, incluyendo derrame pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y el 1% de los pacientes respectivamente. En estos pacientes se notificó edema pulmonar grado 3 ó 4 e hipertensión pulmonar en el 1% de los pacientes. Los pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de derrame pleural como disnea o tos seca deben ser evaluados mediante radiografía de tórax. El derrame pleural grave puede requerir toracocentesis y terapia de oxígeno. Los eventos de retención de líquidos generalmente se manejaron con medidas de atención complementaria que incluyen diuréticos o tratamientos cortos con esteroides. Pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad que los pacientes jóvenes de experimentar episodios de derrame pleural, disnea, tos, derrame pericárdico e insuficiencia cardiaca congestiva, y deben ser monitorizados cuidadosamente. Se han notificado también casos de quilotórax se resolvieron tras la discontinuación, interrupción o reducción de la dosis de dasatinib, pero en la mayoría de los casos también se ha requerido tratamiento adicional.

# Hipertensión pulmonar arterial (HPA) HPA ha sido reportada en asociación con el tratamiento de Dasatinib. En estos casos HPA fue reportada luego del inicio de la terapia, incluyendo después de un año o más. Los pacientes deben ser evaluados por signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar la terapia con Dasatinib. Un ecocardiograma debería ser realizado al inicio del tratamiento en cada paciente que presenta sintomas de enfermedad cardíaca o pacientes con factores de riesgo para enfermedades cardíacas o pulmonares. Pacientes que desarrollan disnea y fatiga luego del comienzo de la terapia, deben ser evaluados para etiologías comunes como derrame pleural, edema pulmonar, anemia o infiltración pulmonar. De acuerdo a las recomendaciones del manejo de las Reacciones Adversas no hematológicas, la dosis de Dasatinib debe ser reducida o interrumpida. Si no se

# 320 x 270 mm

encuentra explicación, y no hay mejora durante la interrupción o disminución de la dosis, se debe considerar el diagnóstico de HPA. La aproximación diagnóstica debe seguir las directrices de la práctica clínica habitual. Si se confirma el diagnóstico de HPA, el Dasatinib debe ser discontinuado. Tras la suspensión del tratamiento en pacientes con HPA, se observó mejoras en los parámetros clínicos y hemodinámicos. Prolongación del Intervalo QT

Dasatinib tiene el potencial de prolongar el intervalo QT, por lo cual debe

Dasatilio tiene el potenciar de prioriogra el intervalo QT, por lo cual debe administrarse con precaución a pacientes que tienen o que pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc. Esto incluye los pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros productos medicinales que provocan prolongación del intervalo QT, y pacientes en tratamiento con dosis altas acumulativas de antraciclina. Debe corregirse la hipopotasemia o la hipomagnesemia antes de administrar Dasatinib.

Reacciones adversas cardíacas

Reacciones adversas cardiacas Se han reportado reacciones cardíacas, las cuales son insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, arritmias, palpitaciones, prolongación del intervalo QT e infarto de miocardío (incluyendo desenlace fatal) en pacientes que estaban tomando Dasatinib. Eventos adversos cardíacos fueron más frecuentes en pacientes con factores de riesgo o antecedentes de enfermedad cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes) o con historial de enfermedad cardíaca (p.ej. intervención coronaria percutánea previa enfermedad arterial coronaria documentada) deben ser monitoreado: cuidadosamente para detectar signos o síntomas correspondientes a insuficiencia cardíaca como dolor torácico, dificultad para respirar y diaforesis Si aparecen estos signos o síntomas clínicos, se aconseja al médico interrumpir la administración de Dasatinib y considerar la necesidad de un tratamiento alternativo específico para LMC. Después de su resolución, debe realizarse una evaluación funcional antes de continuar el tratamiento

con Dasatinio. Dasatinio. Dasatinib puede reintroducirse a la dosis original si las reacciones adversas fueron leves/moderadas (≤ grado 2) y reintroducirse a una dosis reducida si las reacciones adversas fueron graves (≥ grado 3). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitorizados periódicamente. Microangiopatía trombótica (MAT)

Microangiopatía trombótica (MAT)
Los inhibidores de tirosina quinasa BCR-ABL se han asociado a microangiopatía trombótica (MAT). Si se asocian hallazgos de laboratorio o clínicos con MAT en un paciente que recibe Dasatinib, se debe interrumpir el tratamiento y se debe realizar una evaluación de la MAT, incluida la actividad ADAMTS13 y la determinación de anticuerpos anti-ADAMTS13. No debe reanudarse el tratamiento con Dasatinib si el anticuerpo anti-ADAMTS13 se eleva junto con una baja actividad de ADAMTS13.

# Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se

produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de higado o a un desenlace mortal. Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Dasatinib. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y para repatitus que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Dasatinib se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento.

Efectos en el crecimiento y desarrollo de los pacientes pediátricos En un ensayo pediátrico publicado en pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica resistentes/intolerantes a imatinib y en pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica sin tratamiento previo después de al menos 2 años de tratamiento, se han reportado acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento asociados al crecimiento desarrollo óseo en 6 pacientes, uno de los cuales fue grave en intensidad (Retraso del crecimiento Grado 3). Estos 6 casos incluyeron casos de fusión epifisaria retardada, osteopenia, retraso en el crecimiento y ginecomastia. Estos resultados fueron difíciles de interpretar en el contexto de enfermedad crónicas tales como LMC y requieren un seguimiento a largo plazo. En ensayos pediátricos publicados en combinación con quimioterapia en pacientes pediátricos con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico después de un máximo de 2 años de tratamiento, se han reportado acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, asociados al crecimiento óseo y al desarrollo en 1 (0,6%) paciente. Este caso fue una osteopenia de Grado 1 Se ha observado retraso en el crecimiento en pacientes pediátricos

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

tratados con Dasatinib. Se recomienda la monitorizado

desarrollo óseo en pacientes pediátricos

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib

Dasatinib

Dasatinib es un sustrato de CYP3A4. El uso concomitante de Dasatinib y los fármacos o sustancias que inhiben CYP3A4 (p.ej.: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, feltiromicina, zumo de pomelo) pueden aumentar la exposición a Dasatinib. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben tratamiento con Dasatinib.

A concentraciones clínicamente relevantes, la unión de Dasatinib a las proteínas plasmáticas es del 96% aproximadamente. No se han realizado estudios para evaluar la interacción de Dasatinib con otros medicamentos que se unan a proteínas. Se desconoce el potencial de desplazamiento y su importancia clínica.

# Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de

Inductores de CYP3A4, tales como rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contengan Hypericum perforatum, también conocida como Hierba de San Juan) pueden aumentar el metabolismo y reducir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib.

Por lo tanto, no se recomienda el uso simultáneo de inductores potentes de CYP3A4 con Dasatinib. En pacientes en los que estén indicados la rifampicina u otros inductores de CYP3A4, deben usarse medicamentos alternativos con menor potencial de inducción enzimática. 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 H2 e inhibidores de la bomba de protones

La supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonis-tas H2 o inhibidores de la bomba de protones (por ej. Famotidina y omeprazol) probablemente reduzca la exposición a Dasatinib. Debe valorarse el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas-H<sub>2</sub> o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciban tratamiento con Dasatinib.

## Antiácidos Dado que la solubilidad de Dasatinib depende del pH cuando se administra

hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio en forma 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

Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por Dasatinib

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, pimozina, quinidina,
bepridil o alcaloides de la ergotamina (ergotamina, dihidroergotamina)
deben ser administrados con cuidado en pacientes que reciben Dasatinib.
La información indica un riesgo potencial de interacción con sustratos
CYP2C8, tales como glitazonas.

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

Lactancia 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 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 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 HEACCIONES ADVERSAS. Las siguientes reacciones adversas, son presentadas por Sistema de Clasificación de Órganos y por frecuencia. Las frecuencias son definidas como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/10) a < 1/10); poc frecuente (≥ 1/1.0.00 a < 1/10); raras (≥ 1/10.000 a < 1/10.00); no conocidas (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles de post comercialización).

# Tabla 4: Tabla resumiendo las Reacciones Adversas Infecciones e infestaciones Min/ frecuentes Infección (incluyendo bacterial, viral, fúngica, no-específica)

| widy inecdenites | Inflection (incluyendo bacteriai, virai, fungica, no-especifica)   |
|------------------|--|
| Frecuentes       | Neumonía (incluyendo bacterial, viral y fúngica), infecciones/inflamación<br>del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes (incluyendo<br>citomegalovirus - CMV), enterocolitis, sepsis (incluyendo casos poco<br>frecuentes con desenlace mortal) |
| No conocida      | Reactivación del virus de la hepatitis B   |
| Trastornos de    | la sangre y el sistema linfático   |
| Muy frecuentes   | Mielosupresión (incluyendo anemia, neutropenia, trombocitopenia)   |
| Frecuentes       | Neutropenia febril   |
| Poco frecuente   | Linfadenopatía, linfopenia   |
| Raras            | Aplasia pura de serie roja   |
| Trastornos del   | sistema inmunológico   |
| Poco frecuente   | Hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)  |
| Raras            | Shock anafiláctico   |
| Trastornos en    | dócrinos   |
| Poco frecuentes  | Hipotiroidismo   |
| Raras            | Hipertiroidismo, tiroiditis  |
| Trastornos del   | metabolismo y de la nutrición  |
| Frecuentes       | Alteraciones del apetito <sup>a</sup> , hiperuricemia  |
| Poco frecuentes  | Síndrome de lisis tumoral, deshidratación, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia  |
| Raras            | Diabetes mellitus  |
| Trastornos psi   | quiátricos   |
| Frecuentes       | Depresión, insomnio  |
| Poco             | Ansiedad, estado confusional, alteración de la carga emocional,  |
| frecuentes       | disminución de la líbido   |
|                  | sistema nervioso   |
| Muy frecuentes   |  |
| Frecuentes       | Neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia  |
| Poco frecuentes  | Sangrados SNC*b, síncope, temblores, amnesia, alteración del equilibrio  |
| Raras            | Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsión, neuritis óptica, parálisis del nervio VII par, demencia, ataxia   |
| Trastornos ocu   | ulares   |
| Frecuentes       | Desórdenes visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), sequedad de ojo.   |
|                  | Insuficiencia visual, conjuntivitis, fotofobia, incremento del lagrimeo  |
|                  | oído y laberinto   |
|                  | Tinnitus   |
| Trastornos car   | Pérdida de audición, vértigo   |
|                  | ralacos<br> Falla cardíaca congestiva/disfunción cardíaca*c. Derrame pericárdica*.   |
|                  |  |

arritmia, (incluyendo taquicardia), palpitaciones.

Infarto de miocardio. (incluyendo desenlace mortal)\*, electrocardiograma

| frecuentes   | Ot prolongado*, pericarditis, arritmia ventricular, (incluyendo taqui<br>ventricular), angina de pecho, cardiomegalia, electrocardiograma<br>jonda T anormal, incremento de la tropina   |
|--|--|
| Raras  | Cor pulmonale, miocarditis, síndrome agudo coronario, parada ca<br>electrocardiograma con prolongación del intervalo PR, enfermeda<br>arterial coronaria, pleuropericarditis   |
| No conocida  | Fibrilación atrial/flutter auricular   |
| Trastornos vas   |  |
| Muy frecuentes   |  |
| Frecuentes   | Hipertensión, rubor  |
|  | Hipotensión, tromboflebitis, trombosis   |
| Raras  | Trombosis venosa profunda), embolismo, lívedo reticularis  |
| No conocida  | Microangiopatía trombótica   |
|  | spiratorios, torácicos y mediastínicos   |
| Frecuentes   | Derrame pleural*, disnea  Edema pulmonar*, hipertensión pulmonar*, infiltración pulmonar, neumonitis, tos  |
| Poco frequentes  | Hipertensión arterialpulmonar, broncoespasmo, asma, quilotórax   |
| Raras  | Embolismo pulmonar, síndrome distrés respiratorio agudo  |
| Desconocido  | Enfermedad intersticial, pulmonar  |
|  | strointestinales   |
|  | Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal   |
| Frecuentes   | Sangrados gastrointestinales*, colitis (incluyendo colitis neutropé gastritis, inflamación de la mucosa, (incluyendo mucosis/estomati dispepsia, distensión abdominal, constipación, desórdenes del tejido   |
| Poco frecuentes  | Pancreatitis, (incluyendo pancreatitis aguda), úlcera del tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis*, fisura anal, disfagia, enfermedad por reflujo gastroesofágico  |
| Raras  | Gastroenteropatía de pérdida de proteína, íleo, fístula anal   |
| No conocida  | Hemorragia gastrointestinal fatal*   |
| Trastornos he  |  |
|  | Hepatitis, colecistitis, colestasis  |
|  | piel y del tejido subcutáneo   |
|  |  |
| Muy frecuente  | Rash cutáneo° Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda  |
| Muy frecuente<br>Frecuente<br>Poco común   | Rash cutáneo <sup>s</sup><br>Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda<br>piel, urticaria, hiperhidrosis.<br>Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmer<br>paniculitis, údera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodis  |
| Muy frecuente<br>Frecuente<br>Poco común   | Rash cutáneo®<br>Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedar<br>piel, urticaria, hiperhidrosis.<br>Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmer<br>paniculitis, úlcera de la piel, ampollas cutáneas, síndrome eritrodis<br>palmar-plantar, alteración del cabello  |
| Muy frecuente Frecuente Poco común Raras   | Rash cutáneo <sup>e</sup> Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda<br>piel, urticaria, hiperhidrosis.<br>Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigme<br>paniculitis, úlcera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodis<br>palmar-plantar, alteración del cabello<br>Yasculitis leucocitoclástica, fibrosis cutánea   |
| Muy frecuente Frecuente Poco común Raras No conocida   | Rash cutáneo® Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedar piel, urticaria, hiperhidrosis.  Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmer paniculitis, úlera de la piel, ampollas cutáneas, síndrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello  Vasculitis leucocitoclástica, fibrosis cutánea Síndrome de Stevens-Johnson¹  |
| Muy frecuente Frecuente Poco común Raras No conocida Trastornos mu   | Rash cutáneo <sup>e</sup> Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda<br>piel, urticaria, hiperhidrosis.<br>Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigme<br>paniculitis, úlcera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodis<br>palmar-plantar, alteración del cabello<br>Yasculitis leucocitoclástica, fibrosis cutánea   |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente  | Rash cutáneo® Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda piel, urticaria, hiperhidrosis.  Dermatosis neurofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigme paniculitis, úlcera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello Vasculitis leucocitociástica, fibrosis cutánea Síndrome de Stevens-Johnson' isculoesqueléticos y del tejido conectivo Dolor musculoesqueléticos?  Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular  |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente   | Rash cutáneo® Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda piel, urticaria, hiperhidrosis.  Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmer paniculitis, úlorea de la piel, ampollas cutáneas, síndrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello  Vascultis le sucocitociástica, fibrosis cutánea Sindrome de Stevens-Johnson'  sculoesqueléticos y del tejido conectivo Dolor musculoesqueléticos Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular Rabdomólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, art   |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Raras   | Rash cutáneo* Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda piel, urticaria, hiperhidrosis.  Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmer panicultis, tidera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello Vascultis leucocitociástica, hibrosis cutánea Sindrome de Stevens-Johnson' seculosqueléticos y del tejido conectivo Dolor musculoesqueléticos' Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculosquelética, espasmo muscular Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, arti- Fusión epifisaria retardada', retraso en el crecimiento'  |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Raras Trastornos ren  | Rash cutáneo° Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda- piel, urticaria, hiperhidrosis.  Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmer paniculitis, úlcera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello Vasculitis leucocitoclástica, librosis cutánea Sindrome de Stevens-Johnson' sculoesqueléticos y del tejido conectivo Dolor musculoesquelético Atrafaja, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, art Fusión epifisariar retardada", retraso en el crecimiento' alt y urinarios  |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Raras Trastornos rer Poco frecuente   | Rash cutáneo* Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda piel, urticaria, hiperhidrosis. Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmer paniculitis, dicera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello Yascullitis leucocitociálstica, librosis cutánea Sindrome de Stevens-Johnson' seculosequeléticos y del tejido conectivo Dolor musculoesqueléticos y del tejido conectivo Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, arti- Fusión epfilsaria retardada', retraso en el crecimiento' al y urinarios Falla renal, (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria  |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Raras Trastornos ren Poco frecuente Roras Trastornos ren Poco frecuente No conocida   | Rash cutáneo° Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda piel, urticaria, hiperhidrosis.  Dermatosis neurofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigme paniculitis, úlcera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello  Vasculitis leucocitociástica, fibrosis cutánea Síndrome de Stevens-Johnson' issculoesqueléticos y del tejido conectivo  Dolor musculoesqueléticos' Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, art Fusión epifisaria relatradada', retraso en el crecimiento'n la y urinarios Falla renal, (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria Síndrome nefrótico  |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Raras Trastornos rer Poco frecuente No conocida Embarazo, pue   | Rash cutáneo* Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda piel, urticaria, hiperhidrosis. Dermatosis, neutróflica, totosensibilidad, desórdenes en la pigmei paniculitis, úlcera de la piel, ampollas cutáneas, síndrome eritrodipanimerplantar, alteración del cabello Vasculitis leucocitociástica, fibrosis cutánea Sindrome de Stevenes-Johnson* Siculoesqueléticos y del tejido conectivo Dolor musculoesqueléticos* Arratgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética espasmo muscular Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, art. Fusión epifisaria retardada*, retraso en el crecimiento* at y urinarios Falia renal, (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria Sindrome nefrólico   |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Raras Trastornos rea Trastornos rea Raras Trastornos rea Raras  | Rash cutáneo* Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda piel, urticaria, hiperhidrosis.  Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmei panicultis, tidera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello Vascultis leucociocidistica, hibrosis cutánea Sindrome de Stevens-Johnson' issculoesqueléticos y del tejido conectivo Dolor musculoesqueléticos' Artralgia, miagia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética espasmo muscular Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, art Fusión epifisaria retardada*, retraso en el crecimiento* al y urinarios Falia renal, (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria Sindrome nefrótico erperío y alteraciones perinatales Aborto   |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Raras Trastornos rer Poco frecuente Su conocida Embarazo, pue Raras Trastornos del  | Rash cutáneo° Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda piel, urticaria, hiperhidrosis.  Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmer paniculitis, úlcera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello  Vascullitis leucocitociástica, fibrosis cutánea Sindrome de Stevens-Johnson'  sculoesqueléticos y del tejido conectivo  Dolor musculoesqueléticoº Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular  Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, art Fusión epifisaria retardada'n, retraso en el crecimiento'  lal y urinarios Falla renal, (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria Sindrome nefrótico  erperio y alteraciones perinatales  Aborto  la aparato reproductor y de la mama   |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Raras Trastornos ren Poco frecuente No conocida Embarazo, pue Raras Trastornos del Poco frecuente   | Rash cutáneo* Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda piel, urticaria, hiperhidrosis.  Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigme paniculitis, tidera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello Yascullitis leucocitocidistica, liftorosis cutánea Sindrome de Stevens-Johnson' Insculoesqueléticos y del tejido conectivo Dolor musculoesqueléticos y del tejido conectivo Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética espasmo muscular Fusión epífisaria retardada", retraso en el crecimiento' al y urinarios Falia renal, (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria Sindrome nefrótico reperio y alteraciones perinatales Aborto aparato reproductor y de la mama Ginecomastia, menstruación irregular   |
| Muy frecuente Frecuente Poco común Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Raras Trastornos rer Poco frecuente No conocida Embarazo, pue Raras Trastornos de Poco frecuente Trastornos de Trastornos de Trastornos de Trastornos de   | Rash cutáneo° Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda piel, urticaria, hiperhidrosis.  Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmer paniculitis, úlcera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello  Vascullitis leucocitociástica, fibrosis cutánea Sindrome de Stevens-Johnson'  sculoesqueléticos y del tejido conectivo  Dolor musculoesqueléticoº Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular  Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, art Fusión epifisaria retardada'n, retraso en el crecimiento'  lal y urinarios Falla renal, (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria Sindrome nefrótico  erperio y alteraciones perinatales  Aborto  la aparato reproductor y de la mama   |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Raras Trastornos rer Poco frecuente No conocida Embarazo, pue Raras Trastornos de Poco frecuente Trastornos de Poco frecuente Trastornos ge Muy frecuente   | Rash cutáneo° Alopecia, demastitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda piel, urticaria, hiperhidrosis.  Dermatosis neutrollicia, fotosensibilidad, desórdenes en la pigme paniculitis, tidera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello  Vasculitis leucocitociástica, librosis cutánea Síndrome de Stevens-Johnson'  isculosaqueléticos y del tejido conectivo  Dolor musculoesqueléticos'  Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular  Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, art Fusión epifisaria retardada", retraso en el crecimiento"  al y urinarios  Falla renal, (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria Sindrome nefrótico  erperío y alteraciones perinatales  Aborto  aparato reproductor y de la mama  Ginecomastia, menstruación irregular  errates y alteraciones nel lugar de administración  |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Raras Trastornos recuente No conocida Embarazo, pu Raras Trastornos de Muy frecuente Trastornos ge Muy frecuente Trecuente Trecuente  | Rash cutáneo" Alopecia, dematitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda piel, urticaria, hiperhidrosis. Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigme panicultis, tidera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodi: palmar-plantar, alteración del cabello Yascullitis leucoetoclosistica, librosis cutánea Sindrome de Stevens-Johnson' sesculosqueléticos y del tejido conectivo Dolor musculoesqueléticos y del tejido conectivo Arratgia, malgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética espasmo muscular Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, art Fusión epifisaria retardada", retraso en el crecimiento'al y urinarios Falla renal, (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria Sindrome nefrótico preprio y alteraciones perinatales Aborto aparato reproductor y de la mama Ginecomastia, menstruación irregular nerales y alteraciones en el lugar de administración Edema perifético/, fatiga, pirsua, edema facial   |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Raras Trastornos recuente Raras Trastornos recuente No conocida Embarazo, pue Raras Trastornos del Muy frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Poco frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Raras   | Rash cutáneo* Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda piel, urticaria, hiperhidrosis.  Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigme paniculitis, tidera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello Yascullitis leucocitocidistica, fibrosis cutánea Sindrome de Stevens-Johnson' Issculoesqueléticos y del tejido conectivo Dolor musculoesqueléticos y del tejido conectivo Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular Flasión epífisaria retardada", retraso en el crecimiento' al y urinarios Falia renal, (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria Sindrome nefrótico aparato reproductor y de la mama Ginecomastia, menstruación irregular nerales y alteraciones en el lugar de administración Edema periférico, fatiga, pirexia, edema facial' Astenia, dolor, dolor de pecho, edema generalizado's, escalofrios Malestar, otros edemas superficiales' Alteraciones de la marcha   |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Raras Trastornos rer Poco frecuente No conocida Embarazo, pue Raras Trastornos de Poco frecuente Poco frecuente Frecuente Poco Frecuente Raras  | Rash cutáneo* Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda piel, urticaria, hiperhidrosis.  Dermatosis neurofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmei paniculitis, tidera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello  Vasculitis leucocitoclástica, fibrosis cutánea Sindrome de Stevens-Johnson'  seculosaqueléticos y del tejido conectivo  Dolor musculoesqueléticos'  Dolor musculoesqueléticos'  Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética espasmo muscular  Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, art  Fusión epifisaria retardada", retraso en el crecimiento'a  tal y urinarios  Falla renal, (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria Sindrome nefrótico  aparato reproductor y de la mama  Ginecomastia, menstruación irregular  merales y alteraciones en el lugar de administración  Edema periférico; fatiga, pirexia, edema facial  Astenia, dolor, dolor de pecho, edema generalizado**, escalofríos  Malestar, otros edemas superficiales'  Alteraciones de la marcha  complementarias   |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Raras Trastornos rer Poco frecuente No conocida Embarazo, pue Raras Trastornos de Poco frecuente Trastornos de Poco frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Poco Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente  | Rash cutáneo* Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedar piel, urticaria, hiperhidrosis.  Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmer peniculitis, dicera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello Yascullitis leucocitociástica, librosis cutánea Sindrome de Stevens-Johnson' seculosequeléticos y del tejido conectivo Dolor musculoesqueléticos Artralgia, malgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular Rabdomiófilisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, arti- Fusión epífisaria retardada", retraso en el crecimiento' al y urinarios Falla renal, (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria Sindrome nefrótico reperio y alteraciones perinatales Aborto aparato reproductor y de la mama Ginecomastia, menstruación irregular nerales y alteraciones en el lugar de administración Edema perifico, fatiga, pirsua, edema facial Astenia, dolor, dolor de pecho, edema generalizado**, escalofrios Malestar, otros edemas superficiales' Alteraciones de la marcha Complementarias  |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Raras Trastornos recuente No conocida Embarazo, pue Raras Trastornos del Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Trastornos del Muy frecuente Trastornos del Frecuente Frecuente Poco Frecuente  | Rash cutáneo* Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda piel, urticaria, hiperhidrosis.  Dermatosis neurofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigme paniculitis, úlcera de la piel, ampollas cutáneas, síndrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello Vasculitis leucocitociástica, hibrosis cutánea Sindrome de Stevens-Johnson' Issculoesqueléticos y del letido conectivo Dolor musculoesqueléticos' Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasimo muscular Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, arti- Fusión epifisaria retardada*, retraso en el crecimiento* al y urinarios Falla renal, (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria Sindrome nefrótico erperío y alteraciones perinatales Aborto aparato reproductor y de la mama Ginecomastia, menstruación irregular nerales y alteraciones en el lugar de administración Edema periférico, fatiga, pirexia, edema facial Astenia, dolor, dolor de pecho, edema generalizado**, escalofrios Malestar, otros edemas superficiales' Alteraciones de la marcha complementarias Perdida de peso, aumento de peso Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre, aumento de la gam   |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Raras Trastornos rer Poco frecuente No conocida Trastornos rer Boco frecuente No conocida Trastornos rer Bubarazo, pue Raras Trastornos de Poco frecuente Trastornos ge Poco frecuente Frecuente Poco Frecuente Raras Exploraciones Frecuente Poco Frecuente  | Rash cutáneo* Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedar piel, urticaria, hiperhidrosis. Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmer panicultis, tidera de la piel, ampollas cutáneas, sindrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello Yascullitis leucocitociástica, librosis cutánea Sindrome de Stevens-Johnson' sesculosequeléticos y del tejido conectivo Dolor musculoesqueléticos y del tejido conectivo Todor musculoesqueléticos y del tejido conectivo Arratgia, malgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, artifusión epifisaria retardada', retraso en el crecimiento's al y urinarios Falla renal, (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria Sindrome nefrótico preprio y alteraciones perinatales Aborto aparato reproductor y de la mana Ginecomastia, menstruación irregular nerales y alteraciones en el lugar de administración Edema periferior, fatiga, priexia, edema facial Astenia, dolor, dolor de pecho, edema generalizado's, escalofrios Malestar, otros edemas superficiales' Alteraciones de la marcha complementarias Perdida de peso, aumento de peso Aumento de la creatifiofosoquinasa en sangre, aumento de la gam glutamil transfersas. |
| Muy frecuente Frecuente Poco común  Raras No conocida Trastornos mu Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Raras Trastornos reu Poco frecuente No conocida Embarazo, pue Raras Trastornos del Muy frecuente Fr | Rash cutáneo* Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequeda piel, urticaria, hiperhidrosis.  Dermatosis neurofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigme paniculitis, úlcera de la piel, ampollas cutáneas, síndrome eritrodis palmar-plantar, alteración del cabello Vasculitis leucocitociástica, hibrosis cutánea Sindrome de Stevens-Johnson' Issculoesqueléticos y del letido conectivo Dolor musculoesqueléticos' Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasimo muscular Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, arti- Fusión epifisaria retardada*, retraso en el crecimiento* al y urinarios Falla renal, (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria Sindrome nefrótico erperío y alteraciones perinatales Aborto aparato reproductor y de la mama Ginecomastia, menstruación irregular nerales y alteraciones en el lugar de administración Edema periférico, fatiga, pirexia, edema facial Astenia, dolor, dolor de pecho, edema generalizado**, escalofrios Malestar, otros edemas superficiales' Alteraciones de la marcha complementarias Perdida de peso, aumento de peso Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre, aumento de la gam   |

hematoma extradural, hemorragia intracraneal, derrame cerebral, hemorragia subaracnoidea hematoma subdural y hemorragia subdural.

Incluye aumento dei péptido natriunétoo cerebral, insuficiencia ventricular, insuficiencia ventricula zuquierda, insuficiencia ventricular derecha, fallo cardiaco, insuficiencia cardiaca, aguda, insuficiencia ventricular derecha, fallo cardiaco, insuficiencia cardiaca, aguda, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva, nsuficiencia diastólica, descenso de la fracción de eyección y fallo ventricular; insuficiencia ventricular ziguienda, insuficiencia ventricular derecha e hipoquinesia ventricular; ventricular izquierda, insuficiencia ventricular derecha e hipoquinesía ventricular.

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

\*Incluye erupción medicamentosa, eritema, eritema multiforme, eritrosis, erupción cutánea exfoliativa, eritema generalizado, erupción genital miliaria, milio, psoriasis pustular miliaria, erupción, erupción erupción erupción erupción erupción erupción peneralizada, erupción maculopapulosa, erupción papulosa, erupción pruriginosa, erupción pustular, erupción vesicular, exfoliación cutánea, irritación de la piel erupción cutánea tóxica, urritcaria vesiculosa y erupción yasculitica.

exfoliación cutánea, irrifación de la piel erupción cutánea tóxica, urticaria vesiculosa y erupción vasculítica.

¹ Se han reportado casos individuales de sindrome Stevens-Johnson en la fase de postcomercialización. No se pudo determinar si estas reacciones adversas mucocutáneas fueron directamente relacionadas com Dasatiniò o con medicamento concomitante.

⁵ Polor musculosequelético reportado durante o después de la interrupción del tratamiento.

⁵ Frecuencia reportada como común en estudios pediátricos publicados.

⁵ Edema gestacional, edema localizado, edema periférico.

⁵ Edema conjuntival, edema ocular, tumefacción coular, edema palpebral, edema facial, edema labial, edema mante dema comitante dema posterior de la periférica, edema (retención de líquidos, edema gastrointestinal, edema generalizado, hinchazón periférica, edema, edema debido a enfermedad cardiaca, derrame perinéfico, edema posterior a un procedimiento, edema visceral.

¹ Tumefacción genita, edema en el lugar de la incisión, edema genital, edema peneano, tumefacción peneana, edema escrotal, tumefacción cutánea, tumefacción testicular, tumefacción vulvovaginal.

⁺ Para detalles adicionales, ver Advertencias y Precauciones.

# Anormalidades de Laboratorio

Anomalidades de Laboratorio (Mematológicas)

Las siguientes anormalidades de laboratorio grado 3 ó 4 fueron reportadas luego de un mínimo de 12 meses de tratamiento: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%) y anemia (10%). Luego de un mínimo de 60 meses, las tasas acumulativas de neutropenia, trombocitopenia y anemia fueron 29%, 22% y 13 % respectivamente.

En pacientes con LMC 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 acumulada 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 matinib, citopenias fueron hallazgos constantes. De todos modos, la ocurrencia de citopenias fue dependiente del estadio de la enfermedad. La frecuencia de anormalidades 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. | Fase crónica | Fase acelerada | Fase mieloide | Fase linfoide | blástica | blástica y ALL Ph+ Parámetro hematológico Porcentaje (%) de Pacientes Neutropenia 3
Trombocitopenia 2

Grados de citopenias: neutropenia (Grado 3 ≥ 0,5 - <1,0x10<sup>9</sup>/l, Grado 4 < 0,5x10<sup>9</sup>/l);

# Trombocitopenia (Grado 3 $\ge$ 25 - < 50x10°/l, Grado 4 < 25 x10°/l); Anemia (hemoglobina Grado 3 $\ge$ 65 - < 80g/l, Grado 4 < 65 g/l) En los pacientes que experimentaron mielosupresión severa, la recupera-

ción generalmente ocurrió después de la interrupción o reducción de la dosis; la discontinuación permanente del tratamiento ocurrió en el 5% de los pacientes. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento sin posterior evidencia de mielosupresión. Bioquímicos

Bioquímicos
En pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se han reportado hipofosfatemia grado 3 ó 4 en un 4% de los pacientes tratados, elevaciones transaminasas en grado 3 ó 4, elevación de creatinina y bilirrubina se reportaron en ≤ 1% de los pacientes, luego de un mínimo de 12 meses de seguimiento. Luego de un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa acumulativa de hipofosfatemia grado 3 ó 4 fue del 7%, elevación de creatinina grado 3 ó 4 y bilirrubina fue de 1% y elevaciones de transaminasas grado 3 ó 4 permanecieron en menos de 1%.
El tratamiento con Dasatinib no fue discontinuado debido a estos parámetros bioquímicos.
Se reportaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 en ≥ 1% de los pacientes con LMC en fase crónica (resistente o intolegrante a

parámetros bioquímicos. Se reportaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 en <1% de los pacientes con LMC en fase crónica, (resistente o intolerante a imatinib), pero se reportaron elevaciones con frecuencias más elevadas del 1 al 7% de los pacientes con fases avanzadas de LMC y LLA Ph+. Habitualmente se controlaron mediante reducción de la dosis o suspensión del tratamiento. Fueron reportados elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 en ≤ 1% de los pacientes con incidencia baja similar en pacientes con LMC en fase crónica. En pacientes en fase avanzada de LMC y LLA Ph+ fueron reportadas elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 en ≤ 1% de los pacientes de los grupos tratados. Aproximadamente un 5% de los pacientes tratados con Dasatinib, que tenían niveles basales normales de calcio, experimentaron hipocalcemia transitoria grado 3 ó 4 en algún momento. En general, no se asoció la disminución de calcio con síntomas clínicos. Los pacientes que desarrollaron hipocalcemia grado 3 ó 4 en algún momento. En general, no se asoció la disministración de suplementos orales. En pacientes con todas las fases de LMC se reportaron casos de hipofosfatemia, hipocalcemia e hipopotasemia grado 3 ó 4 pero se detectó un incremento de la frecuencia en los pacientes con LMC en crisis blástica mieloide o crisis blástica linfolde y LLA Ph+. Aumentos de la creatinina grado 3 ó 4 se reportaron en < 1% de los pacientes con LMC en fase crónica con un aumento de la frecuencia del 1 al 4% en los pacientes con LMC en fase crónica con un aumento de la frecuencia del 1 al 4% en los pacientes con LMC en fase crónica con un aumento de la frecuencia del 1 al 4% en los pacientes con LMC en fase crónica con un aumento de la frecuencia del 1 al 4% en los pacientes con LMC en fase crónica con un aumento de la frecuencia del 1 al 4% en los pacientes con LMC en fase crónica con un aumento de la frecuencia del 1

al 4% en los pacientes con LMC en fase avanzada.

Población pediátrica
El perfil de seguridad de Dasatinib administrado como tratamiento único en pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica, fue comparable al perfil de seguridad en adultos. El perfil de seguridad de Dasatinib administrado en combinación con quimioterapia en pacientes pediátricos con LLA Ph+ fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Dasatinib en adultos y los efectos esperados de la quimioterapia, con la excepción de una tasa baja de derrame pleural en pacientes pediátricos en comparación con los adultos. En estudios pediátricos publicados de LMC, la tasa de anomalías de laboratorio fue consistente con el perfil conocido de parámetros de laboratorio en adultos. En estudios pediátricos publicados de LLA, la tasa de anomalías de laboratorio fue consistente con el perfil conocido de parámetros de laboratorio rue consistente con el perfil conocido de parámetros de laboratorio en adultos, dentro del contexto de un paciente con leucemia aguda que está recibiendo un régimen de quimioterapia.

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

SOBREDOSIS

La experiencia de sobredosis de Dasatinib en estudios se limita a casos aislados. Se informó casos de sobredosis de 280 mg por día durante 1 semana en dos pacientes y ambos desarrollaron un descenso significativo en el recuento de plaquetas. Debido a que Dasatinib está asociado a la mielosupresión severa (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones adversas), los pacientes que ingieran más de la dosificación recomendada deben supervisarse de cerca por si presentan mielosupresión y se les debe proporcionar el tratamiento complementario adecuado. En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI) Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767 SOBREDOSIS

4606-2050/4601-7707 Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO

Envases conteniendo 30 ó 60 comprimidos recubiertos.

Todo medicamento cuyo principio activo sea Dasatinib es susceptible de producir los efectos aquí mencionados. El Leunib debe ser administrado únicamente por un médico oncólogo MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

En Argentina: Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A. Buenos Aires, Argentina. Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farma VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

En Ecuador: Importado y distribuido por: Varifarma Ecuador S.A. VENTA BAJO RECETA MEDICA Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

En Argentina: "Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234" Fecha última revisión: Octubre 2023

