



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-16348054- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-16348054- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición DI-2022-9632-APN-ANMAT#MS por la cual se autorizaron nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad medicinal denominada LEUNIB / DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DASATINIB 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg; aprobado por Certificado N° 57.390.

Que los errores detectados recaen en el Artículo 1° en el prospecto e información para el paciente autorizados.

Que dichos errores se consideran subsanables, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. – Rectifíquese el error material detectado en el ARTÍCULO 1º de la Disposición DI-2022-9632-APN-ANMAT#MS; apruebanse y sustitúyanse el prospecto por el obrante en el documento IF-2023-112849217-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente por el obrante en el documento IF-2023-112849233-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2º. –Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 57.390 consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2023-16348054- -APN-DGA#ANMAT

Mb

rl

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.10.17 10:23:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.17 10:23:32 -03:00



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE PROSPECTO

LEUNIB

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

Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:	20mg	50 mg	70 mg	100 mg
Dasatinib	20 mg	50 mg	70 mg	100 mg
Lactosa monohidrato	27 mg	67,5 mg	94,5 mg	135 mg
Celulosa microcristalina	27 mg	67,5 mg	94,5 mg	135 mg
Croscarmelosa sódica	3,2 mg	8,0 mg	11,2 mg	16 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,4 mg	6,0 mg	8,4 mg	12 mg
Estearato de magnesio	0,4 mg	1,0 mg	1,4 mg	2 mg
Alcohol polivinílico	1,3 mg	3,2 mg	4,5 mg	6,4 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	2,0 mg	2,8 mg	4,0 mg
Polietilenglicol	0,6 mg	1,6 mg	2,3 mg	3,2 mg
Talco	0,5 mg	1,2 mg	1,7 mg	2,4 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Inhibidor de la proteína tirosina 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+).
- 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 linfóide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12157 N.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

1

Página 1 de 55



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 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 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 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 quinasas de la familia de SRC (LYN, HCK) y la sobreexpresión del gen (mdr) de resistencia múltiple. Además, Dasatinib inhibe las quinasas de la familia SRC a concentraciones subnanomolares.

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

Farmacocinética

Absorción

Dasatinib se absorbe rápidamente en pacientes después de la administración oral, alcanzándose concentraciones máximas entre 0,5 - 3 horas. Después de la administración oral, el aumento de la

2

RE-2023-59415965-APN-DTD-#JG
Dr. J. G. M. A. Gosis
M.N. 1235 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 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 aclaramiento (30% y 32% 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% 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%

Biotransformación

Dasatinib es extensamente metabolizado en humanos con múltiples enzimas, implicando la generación de metabolitos. La principal enzima responsable del metabolismo de Dasatinib es CYP3A4. La concentración plasmática y actividad in vitro medida, 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 [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.

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12157 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

3

Página 3 de 35



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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. En comparación con los sujetos con función hepática normal, los pacientes con disfunción hepática moderada tuvieron disminución en los valores $C_{m\acute{a}x}$ y AUC normalizados según la dosis de 47% y 8%, respectivamente. Los pacientes con disfunción hepática grave tuvieron una disminución en los valores de $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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.

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_{avg} , C_{min} y $C_{m\acute{a}x}$) 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 $T_{m\acute{a}x}$ media entre 0,5 y 6 horas y una semivida media que oscila desde 2 a 5 horas 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 $C_{m\acute{a}x}$, de dosis normalizada de Dasatinib AUC_(0-T), y AUC_(INF), parecieron ser similares entre niños y adolescentes a niveles de dosis diferentes.

POSOLOGÍA 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 mieloblástica 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)

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12157 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 en pacientes pediátricos

Peso corporal (Kg)	Dosis diaria (mg)
De 30 a menos de 45 Kg	70 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 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 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.

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM

Farm. Silvina A. Gosis
D.N.I. 22157 M.P. 14605
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Página 5 de 85

5



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 con LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día)	RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none">1. Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 50 x 10⁹/l.2. Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original3. Si las plaquetas < 25 x 10⁹/l y/o un nuevo descenso del RAN < 0,5 x 10⁹/l 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).
---	--	---

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12157 M.P. 14606
Directora Técnica
Página 6 de 5
Laboratorio Varifarma S.A.

6



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

**DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

<p>Adultos con LMC en acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg, Una vez al día)</p>	<p>RAN < 0,5 x 10⁹/l y/o plaquetas < 10 x 10⁹/l</p>	<p>1. Descartar que la citopenia esté relacionada 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 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/l y reanudar a la dosis inicial original. 3. Ante un nuevo episodio de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio). 4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 180 mg una vez al día.</p>
---	---	---

RAN: Recuento absolutos de neutrófilos

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

<p>1. Si persiste la citopenia más de 3 semanas, se debe revisar si está relacionada con la leucemia (aspirado de médula o biopsia) 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 x 10⁹/l y reanudar a la dosis inicial original o a una dosis reducida. 3. Si la citopenia es recurrente, repetir el aspirado de médula/biopsia y reanudar el tratamiento a una dosis reducida.</p>	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 ocurre 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

RE-2023-39413983-APP-91D#JGM



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 $RAN > 500/\mu L$ ($0,5 \times 10^9/L$), 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.

Derrame pleural

Si un derrame pleural es diagnosticado, interrumpir Dasatinib hasta que el paciente este asintomático o haya retornado al estado basal. Si el episodio no mejora dentro de una semana aproximadamente, considerar el uso de diuréticos, corticoides o ambos administrados concomitantemente. 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.

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

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM

Farm. Silvina A. Góssis
M.N. 12157 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Página 8 de 35



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

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

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 el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM

Farm. Silvina A. Gosis
C.I. 14606
Página 9 de 15
Dirección Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

9



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

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

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 crónica. En pacientes adultos 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.

10


Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12157 M.P. 14605
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 trombocitopenia 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.

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

11

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM

Fern. Silvina A. Gosis
M.N. 12157 N.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Página 11 de 35



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 en pacientes que presentan derrame pleural. Algunos 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 síntomas 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 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 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

RE-2023-59415065-APN-DPD#JGM
Farm. Silvina A. Gosis
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Se han reportado reacciones cardíacas, las cuales son insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, arritmias, palpitaciones, prolongación del intervalo QT e infarto de miocardio (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 monitoreados 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 Dasatinib.

Dasatinib puede reintroducirse a la dosis original si las reacciones adversas fueron leves/moderadas (\leq grado 2) y reintroducirse a una dosis reducida si las reacciones adversas fueron graves (\geq grado 3). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitorizados periódicamente.

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 hígado o a un desenlace mortal. Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con 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 pacientes 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.

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM

Página 13 de 35
Firma: Silvina A. Gosis
Código: P. 14605
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

13



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

**DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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 y 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 tratados con Dasatinib. Se recomienda la monitorización del crecimiento y desarrollo óseo en pacientes pediátricos.

Lactosa

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

RE-2023-59415965-APP-017-DT#JGM

M.N. 12757 M.F. 14605
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

14



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de 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, telitromicina, 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 Dasatinib

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 antagonistas 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-H₂ 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_{máx} del 58%.

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM

Farm. Silvina A. Gótsis
M.N. 12157 M.P. 14806
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

15

Página 15 de 35



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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, 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

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.

RE-2023-59415965-ABN-DTD#JGM 16

Farm. Silvina A. Abn
M.N. 12157 N.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Página 16 de 35



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

**DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

Las siguientes reacciones adversas, son presentadas por Sistema de Clasificación de Órganos y por frecuencia. Las frecuencias son definidas como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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.

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección (incluyendo bacteriana, viral, fúngica, no-específica)
Frecuentes	Neumonía (incluyendo bacteriana, viral y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes (incluyendo citomegalovirus - CMV), enterocolitis, sepsis (incluyendo casos poco 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 endócrinos	
Poco frecuentes	Hipotiroidismo
Raras	Hipertiroidismo, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM

Página 17 de 35

Farm. Silvinia A. Gosis
M.N. 12757 H.º 14605
Dirección Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

17



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

**DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Frecuentes	Alteraciones del apetito ^a , hiperuricemia
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, deshidratación, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia
Raras	Diabetes mellitus
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión, insomnio
Poco frecuentes	Ansiedad, estado confusional, alteración de la carga emocional, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia.
Poco frecuentes	Sangrados SNC ^{a,b} , síncope, temblores, amnesia, alteración del equilibrio
Raras	Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsión, neuritis óptica, parálisis del nervio VII par, demencia, ataxia
Trastornos oculares	
Frecuentes	Desórdenes visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), sequedad de ojo.
Poco frecuentes	Insuficiencia visual, conjuntivitis, fotofobia, incremento del lagrimeo
Trastornos del oído y laberinto	
Frecuente	Tinnitus
Poco frecuente	Pérdida de audición, vértigo
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Falla cardíaca congestiva/disfunción cardíaca ^c , Derrame pericárdica ^a , arritmia, (incluyendo taquicardia), palpitaciones.
Poco frecuentes	Infarto de miocardio, (incluyendo desenlace mortal)*, electrocardiograma Qt prolongado*, pericarditis, arritmia ventricular, (incluyendo taquicardia ventricular), angina de pecho, cardiomegalia, electrocardiograma con onda T anormal, incremento de la tropina
Raras	Cor pulmonale, miocarditis, síndrome agudo coronario, parada cardíaca, electrocardiograma con prolongación del intervalo PR, enfermedad arterial coronaria, pleuropericarditis
Noconocida	Fibrilación atrial / flutter auricular
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hemorragia ^d
Frecuentes	Hipertensión, rubor
Poco frecuentes	Hipotensión, tromboflebitis, trombosis

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM

Página 18 de 35
Ferm. Silvina A. Gosis
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

**DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Raras	Trombosis venosa profunda), embolismo, lívido reticularis
No conocida	Microangiopatía trombótica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Derrame pleural*, disnea
Frecuentes	Edema pulmonar*, hipertensión pulmonar*, infiltración pulmonar, neumonitis, tos
Poco frecuentes	Hipertensión arterial pulmonar, broncoespasmo, asma, quilotórax.
Raras	Embolismo pulmonar, síndrome distrés respiratorio agudo
Desconocido	Enfermedad intersticial, pulmonar
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, desórdenes del tejido bucal.
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 hepato biliares	
Poco frecuentes	Hepatitis,colecistitis, colestasis
Trastornos la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuente	Rash cutáneo ^e
Frecuente	Alopecia, dermatitis, (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de la piel, urticaria, hiperhidrosis.
Poco común	Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmentación, paniculitis, úlcera de la piel, ampollas cutáneas, síndrome eritrodisestesia palmar-plantar, alteración del cabello
Raras	Vasculitis leucocitoclástica, fibrosis cutánea
No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson ^f

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM¹⁹

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12357 M.P. 14606
Página 19 de 35
Laboratorio Varifarma S.A.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Raras	Alteraciones de la marcha
Exploraciones complementarias	
Frecuente	Pérdida de peso, aumento de peso
Poco frecuente	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre, aumento de la gamma-glutamil transferasa.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuente	Contusión

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

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

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

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

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

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

^g Dolor musculoesquelético reportado durante o después de la interrupción del tratamiento.

^h Frecuencia reportada como común en estudios pediátricos publicados

ⁱ Edema gestacional, edema localizado, edema periférico.

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

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

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

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM

* Para detalles adicionales, ver Advertencias y Precauciones.

Farm. Silvina A. Gosis
Página 21 de 351, P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Anormalidades de Laboratorio

Hematológicas

Las siguientes anomalías 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 imatinib, citopenias fueron hallazgos constantes. De todos modos, la ocurrencia de citopenias fue dependiente del estadio de la enfermedad. La frecuencia de anomalías hematológicas es presentada en la Tabla 5.

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

Diarrea	Fase crónica	Fase acelerada	Fase mieloide blástica	Fase linfocítica blástica y ALL Ph+
Parámetro hematológico	Porcentaje (%) de Pacientes			
Neutropenia	36	58	77	76
Trombocitopenia	23	63	78	74
Anemia	13	47	74	44
Grados de citopenias: neutropenia (Grado 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9 / l$, Grado 4 $< 0,5 \times 10^9 / l$); Trombocitopenia (Grado 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9 / l$, Grado 4 $< 25 \times 10^9 / l$); Anemia (hemoglobina Grado 3 $\geq 65 - < 80 g/l$, Grado 4 $< 65 g/l$)				

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

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 $\leq 1\%$ 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

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 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 \leq 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 el 1% al 5% 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 con frecuencia se recuperaban con la administración 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 linfoide 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 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 en adultos, dentro del contexto de un paciente con leucemia aguda que está recibiendo un régimen de quimioterapia.

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM

Farm. Silvina A. Gosis
D.N.I. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

23



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Poblaciones 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 del apetito y mayor probabilidad de experimentar reacciones adversas menos frecuentemente notificadas 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO

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

PRESENTACIÓN

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.390

RE-2023-59416965-APN-DTD#JGM

Firmado digitalmente por
M.N. 12157 N.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Página 24 de 35

24



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

RE-2023-59415965-ARNDTD#JGM

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12157 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo


Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. LEUNIB EX-2023-16348054- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.24 10:32:48 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.24 10:32:49 -03:00

 LABORATORIO VARIFARMA S.A.	LEUNIB
DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	

Proyecto de información para el paciente

LEUNIB

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

Comprimidos Recubiertos

Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es LEUNIB y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar LEUNIB
3. Cómo tomar LEUNIB
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de LEUNIB
6. Contenido del envase e información adicional


1. Qué es LEUNIB y para qué se utiliza

LEUNIB contiene el principio activo Dasatinib. Este medicamento se utiliza para tratar la leucemia mieloide crónica (LMC) en adultos, adolescentes y niños de al menos 1 año de edad. La leucemia es un tipo de cáncer de los glóbulos blancos. Estos glóbulos blancos habitualmente ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones. En pacientes con LMC, un tipo de glóbulos blancos

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM
1

Farm. Silvana A. Gosis
M. N. 12157 N.º 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Página 26 de 35

 LABORATORIO VARIFARMA S.A.	LEUNIB
DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	

denominados granulocitos comienzan a multiplicarse de forma descontrolada. LEUNIB inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

LEUNIB también se utiliza para tratar la leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en adultos, adolescentes y niños de al menos 1 año de edad y LMC blástica linfocida en adultos que no obtienen beneficios de tratamientos previos adultos. En pacientes con LLA, un tipo de glóbulos blancos denominados linfocitos se multiplican demasiado rápido y viven demasiado tiempo. LEUNIB inhibe el crecimiento de estas células leucémicas.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar LEUNIB

LEUNIB sólo se lo recetará un médico con experiencia en el tratamiento de la leucemia.

No tome DASATINIB

Si es alérgico a Dasatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar LEUNIB

- Si está tomando **medicamentos para hacer la sangre más fluida** o prevenir los trombos (ver "Uso de LEUNIB con otros medicamentos")
- Si tiene o ha tenido algún problema de hígado o corazón
- Si empieza **a tener dificultades para respirar, dolor en el pecho o tos** mientras toma LEUNIB: esto puede ser un signo de retención de líquido en los pulmones o en el pecho (que puede ser más frecuente en pacientes con 65 años o más) o debido a cambios en los vasos sanguíneos que suministran sangre a los pulmones.
- Si alguna vez ha tenido o podría tener en este momento una infección por el virus de la hepatitis B. Esto se debe a que LEUNIB podría hacer que la hepatitis B se volviese activa de nuevo, lo que puede resultar mortal en algunos casos. El médico deberá comprobar atentamente si hay signos de esta infección antes de comenzar el tratamiento.

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM
2

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 H.6. 14606
Diplomada Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Página 27 de 35



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

LEUNIB

DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Si experimenta moretones, sangrado, fiebre, fatiga y confusión al tomar LEUNIB, comuníquese con su médico. Esto puede ser un signo de daño en los vasos sanguíneos conocido como microangiopatía trombótica (MAT).

Su médico vigilará periódicamente su estado para comprobar si LEUNIB tiene el efecto deseado. También se le harán análisis de sangre periódicamente mientras esté recibiendo LEUNIB.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños menores de un año. La experiencia con el uso de Dasatinib en este grupo de edad es limitada. En niños que tomen LEUNIB se debe vigilar de cerca el crecimiento y el desarrollo óseo.

Otros medicamentos y LEUNIB

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

LEUNIB se transforma principalmente por el hígado. Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de LEUNIB cuando se toman juntos.

Los siguientes medicamentos no deben usarse durante el tratamiento con LEUNIB:

- Ketoconazol, itraconazol – **medicamentos para los hongos**
- Eritromicina, claritromicina, telitromicina – **antibióticos**
- Ritonavir – un **medicamento antiviral**
- Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital – tratamientos para la **epilepsia**
- Rifampicina – un tratamiento para la **tuberculosis**
- Famotidina, omeprazol – medicamentos que **bloquean las secreciones ácidas del estómago**
- Hierba de San Juan - un medicamento a base de plantas que se adquiere sin receta para el tratamiento de la **depresión** y otras enfermedades (también conocido como Hypericum perforatum)


No tome medicamentos que neutralizan los ácidos del estómago (**antiácidos** como hidróxido de aluminio/ hidróxido de magnesio) en las **2 horas antes o 2 horas después de tomar LEUNIB**.

Informe a su médico si está tomando **medicamentos para hacer la sangre más fluida** o prevenir los trombos.

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM
3

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12157 N.º 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Página 28 de 35

 LABORATORIO VARIFARMA S.A.	LEUNIB
DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	

Toma de LEUNIB con alimentos y bebidas

No tome LEUNIB con pomelo o zumo de pomelo.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o cree que podría estarlo, **informe inmediatamente a su médico. LEUNIB no se debe usar durante el embarazo** a menos que sea claramente necesario. Su médico le informará del riesgo potencial de tomar LEUNIB durante el embarazo.

Se recomienda tanto a los varones como a las mujeres que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Dasatinib.

Si está en período de lactancia, informe a su médico. Debe interrumpir la lactancia mientras esté tomando LEUNIB.

Conducción y uso de máquinas

Tenga especial cuidado al conducir o usar máquinas si experimenta efectos adversos como mareos o visión borrosa.

LEUNIB contiene lactosa.

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar LEUNIB

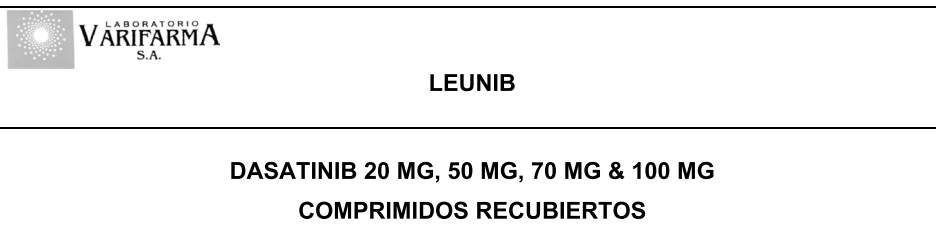
LEUNIB solamente se le recetará por un médico con experiencia en el tratamiento de la leucemia. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. LEUNIB se receta para adultos y niños de al menos 1 año de edad.

La dosis inicial recomendada para pacientes adultos con LMC en fase crónica es de 100 mg una vez al día.

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM
4

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12157 M.P. 14606
Página 29 de 35
Sector Técnico
Laboratorio Varifarma S.A.



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

Pauta de administración en niños con LMC en fase crónica o LLA Ph+ en base al peso corporal LEUNIB se administra por vía oral una vez al día. No se recomienda Dasatinib en pacientes que pesen menos de 10kg y en pacientes que no puedan tragar los comprimidos. Su médico decidirá la formulación y la dosis correctas según su peso, los efectos secundarios y la respuesta al tratamiento. En niños, la dosis de inicio de Dasatinib se calcula según el peso corporal como se muestra abajo:

Peso corporal (Kg)	Dosis diaria (mg)
De 30 a menos de 45 Kg	70 mg
Al menos 45 Kg	100 mg

No hay recomendación de dosis para Dasatinib en niños de menos de 1 año de edad.

Dependiendo de cómo responda al tratamiento, su médico podrá recetarle una dosis mayor o menor, o incluso interrumpir brevemente el tratamiento. Para tomar dosis mayores o menores usted puede necesitar tomar combinaciones de comprimidos de distintas concentraciones.

Cómo tomar LEUNIB

Tome los comprimidos a la misma hora cada día. Trague los comprimidos enteros. No los triture, fraccione o mastique. No tome los comprimidos disueltos. No se puede asegurar de que recibirá la dosis correcta si tritura, corta, mastica o dispersa los comprimidos. Pueden tomarse con o sin alimentos.

Instrucciones especiales de manipulación de LEUNIB

Es poco probable que los comprimidos de LEUNIB se rompan, pero si se rompen las personas que no sean los pacientes, deben usar guantes al manipular LEUNIB.

Durante cuánto tiempo tomar LEUNIB

Tome LEUNIB diariamente hasta que su médico le indique que interrumpa el tratamiento.


Asegúrese de tomar LEUNIB durante el tiempo que se le ha recetado.

Si toma más LEUNIB del que debe

Si accidentalmente se toma demasiados comprimidos, consulte con su médico **inmediatamente**.

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM
5

Farm. Silvana A. Gosis
C.E.N. 12157 / N.º 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

 LABORATORIO VARIFARMA S.A.	LEUNIB
DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	

Puede necesitar atención médica.

Si olvidó tomar LEUNIB

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis prevista en el momento habitual.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes pueden ser signos de efectos adversos graves:

- si tiene dolor en el pecho, dificultad para respirar, tos y desmayos
- si tiene una **hemorragia inesperada o formación de moretones** sin lesionarse
- si observa sangre en vómitos, heces o en orina o tiene heces negras
- si desarrolla **síntomas de infección**, como fiebre, escalofríos intensos
- si tiene fiebre, dolor en la boca o en la garganta, escozor o descamación de la piel y/o de las mucosas

Contacte con su médico inmediatamente si aprecia cualquiera de los anteriores.


Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- **Infecciones** (causadas por bacterias, virus y hongos)
- **Corazón y pulmones:** dificultad para respirar
- **Problemas digestivos:** diarrea, sensación de malestar (náuseas, vómitos)
- **Piel, cabello, ojos, generales:** erupción cutánea, fiebre, hinchazón en la cara, en las manos y en los pies, dolor de cabeza, cansancio o debilidad, hemorragias
- **Dolor:** dolor muscular (durante o después de interrumpir el tratamiento), dolor abdominal (de tripa)
- **Análisis de Laboratorio:** recuento bajo de plaquetas, recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia), anemia, líquido alrededor de los pulmones

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM
6

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12157 N.º 14606
Diplomada en Control de Calidad
Laboratorio Varifarma S.A.

Página 31 de 35

 LABORATORIO VARIFARMA S.A.
LEUNIB
DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- **Infecciones:** neumonía, infección viral por herpes (incluyendo citomegalovirus – CMV), infección de las vías respiratorias superiores, infección grave de la sangre o tejidos (incluidos casos poco frecuentes con desenlace mortal).
- **Corazón y pulmones:** palpitaciones, latido cardíaco irregular, insuficiencia cardíaca congestiva, músculo cardíaco débil, presión sanguínea elevada, presión sanguínea elevada en los pulmones, tos
- **Problemas digestivos:** alteraciones del apetito, alteraciones del gusto, distensión o hinchazón de tripa (abdominal), inflamación del colon, estreñimiento, reflujo esofágico, ulceración bucal, pérdida de peso, aumento de peso, gastritis
- **Piel, cabello, ojos, generales:** hormigueos en la piel, picor, sequedad de piel, acné, inflamación de la piel, ruido persistente en los oídos, pérdida del cabello, sudoración excesiva, trastornos visuales (incluyendo visión borrosa y visión distorsionada), sequedad ocular, cardenales, depresión, insomnio, sofocos, mareos, contusiones (moretones), anorexia, somnolencia, edema generalizado
- **Dolor:** dolor en las articulaciones, debilidad muscular, dolor torácico, dolor en los pies y las manos, escalofríos, rigidez de los músculos y las articulaciones, espasmo muscular
- **Análisis de Laboratorio:** líquido alrededor del corazón, líquido en los pulmones, arritmias del corazón, neutropenia febril, deficiencia en todas las células sanguíneas, hemorragia gastrointestinal, niveles elevados de ácido úrico en la sangre

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- **Corazón y pulmones:** ataque al corazón (incluyendo desenlace mortal), inflamación de la membrana que rodea al corazón (bolsa fibrosa), ritmo cardíaco irregular, dolor en el pecho debido a la pérdida de aporte sanguíneo al corazón (angina), tensión arterial baja, estrechamiento de las vías respiratorias que podría causar dificultades respiratorias, asma, presión sanguínea elevada en las arterias (vasos sanguíneos) que van a los pulmones
- **Problemas digestivos:** inflamación del páncreas, úlcera péptica, inflamación del tubo digestivo, hinchazón del abdomen (barriga), desgarro en la piel del canal anal, dificultad al tragar, inflamación de la vesícula biliar, bloqueo de los conductos biliares, reflujo gastro-esofágico (el ácido y otros contenidos del estómago vuelven a la garganta)
- **Piel, pelo, ojos, general:** reacciones alérgicas incluyendo sensibilidad, bultos rojos en la piel (eritema nodoso), ansiedad, confusión, altibajos emocionales, impulso sexual bajo, desmayos,

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM

7

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12157 H.P. 14666
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Página 32 de 35

**DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**


temblor, inflamación del ojo que puede causar enrojecimiento o dolor, enfermedad de la piel caracterizada por sensibilidad, enrojecimiento, placas bien definidas con la aparición repentina de fiebre y recuento de glóbulos blancos elevado (dermatosis neutrofilica), pérdida de audición, sensibilidad a la luz, alteración visual, aumento de desgarros oculares, alteraciones en la coloración de la piel, inflamación del tejido graso bajo la piel, úlcera de la piel, ampollas en la piel, alteraciones en las uñas, alteración en el cabello, alteraciones en las manos y los pies, fallo renal, frecuencia urinaria, aumento del tamaño de las mamas en los hombres, menstruación irregular, debilidad general y malestar, función tiroidea baja, pérdida del equilibrio mientras se camina, osteonecrosis (una enfermedad donde se reduce el aporte sanguíneo a los huesos que puede causar pérdida y muerte ósea), artritis, hinchazón de la piel en cualquier lugar del cuerpo

- **Dolor:** inflamación de las venas que puede causar enrojecimiento, sensibilización e hinchazón, inflamación de los tendones
- **Cerebro:** pérdida de memoria
- **Exploraciones complementarias:** resultados anormales en análisis de sangre y posiblemente insuficiencia renal causada por productos de desecho del tumor en vías de curación (síndrome de lisis tumoral), niveles bajos de albúmina en sangre, niveles bajos de linfocitos (tipo de glóbulo blanco) en la sangre, niveles elevados de colesterol en sangre, hinchazón de los nódulos linfáticos, hemorragia cerebral, irregularidad de la actividad eléctrica del corazón, corazón dilatado, inflamación del hígado, proteínas en orina, creatinfosfoquinasa elevada (una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, cerebro y músculos del esqueleto), aumento de troponina (enzima que se encuentra principalmente en el corazón y en el músculo esquelético), gammaglutamil transferasa aumentada (enzima que se encuentra principalmente en el hígado), líquido de apariencia lechosa alrededor de los pulmones (quilotórax).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes)

- **Corazón y pulmones:** dilatación del ventrículo derecho del corazón, inflamación del músculo cardíaco, conjunto de síntomas producidos por el bloqueo del aporte sanguíneo al músculo cardíaco (síndrome coronario agudo), ataque al corazón (interrupción del aporte de sangre al corazón) enfermedad arterial coronaria (del corazón), inflamación del tejido que cubre el corazón y los pulmones, coágulos sanguíneos, coágulos de sangre en los pulmones
- **Problemas digestivos:** pérdida de nutrientes vitales como proteínas de su aparato digestivo, obstrucción intestinal, fístula anal (apertura anormal del ano a la piel que rodea el ano), insuficiencia de la función renal, diabetes

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM
8
Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12157 M.P. 14606
Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

 LABORATORIO VARIFARMA S.A.
LEUNIB
DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- **Piel, pelo, ojos, generales:** convulsión, inflamación del nervio óptico que puede causar una pérdida de visión completa o parcial, manchas azuladas a violáceas en la piel, función tiroidea anormalmente elevada, inflamación de la glándula tiroidea, ataxia (asociada a la pérdida de coordinación muscular), dificultad al caminar, aborto espontáneo, inflamación de la piel de los vasos sanguíneos, fibrosis cutánea
- **Cerebro:** derrame cerebral, episodio temporal de insuficiencia neurológica causada por la pérdida de flujo sanguíneo, parálisis del nervio facial, demencia
- **Sistema inmunológico:** reacciones alérgicas graves
- Tejido conectivo y musculoesquelético: fusión retrasada de los extremos redondeados que forman articulaciones (epifisis); crecimiento lento o retardado

Otros efectos adversos que se han notificado con una frecuencia no conocida (no se pueden estimar desde datos disponibles)

- Inflamación de los pulmones
- Sangrado en el estómago o en el intestino que puede causar la muerte
- Recurrencia (reactivación) de la infección por el virus de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado (una infección del hígado)
- Reacción con fiebre, ampollas en la piel, y ulceración de las mucosas
- Trastornos renales con síntomas tales como edema y resultados anormales de ensayos de laboratorio como proteínas en la orina y bajo nivel de proteínas en sangre
- Daño en los vasos sanguíneos conocido como microangiopatía trombótica (MAT), que incluye disminución del recuento de glóbulos rojos, disminución de plaquetas y formación de coágulos sanguíneos

Su médico examinará si tiene algunos de estos efectos durante su tratamiento.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de LEUNIB


Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM
9

Farm. Silvana A. Gosis
Méd. 22157 N.P. 14606
Página 34 de 35
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

 LABORATORIO VARIFARMA S.A.	LEUNIB
DASATINIB 20 MG, 50 MG, 70 MG & 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de LEUNIB

- El principio activo es Dasatinib. Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg de Dasatinib.
- Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: Lactosa Monohidrato (ver sección 2 "Qué necesita saber antes de tomar LEUNIB"); Celulosa Microcristalina; Croscarmelosa Sódica; Hidroxipropilcelulosa; Estearato de Magnesio y Opadry blanco.

Aspecto del producto y contenido del envase

LEUNIB 20 mg / 50mg / 70mg / 100 mg: Comprimidos recubiertos biconvexos de color blanco

Disponibles en Frascos de polietileno de alta densidad con tapa de seguridad, de 30 o 60 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° **57.390**

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK) – Buenos Aires – Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234"

RE-2023-59415965-APN-DTD#JGM

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12157 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

10

Página 35 de 35



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. LEUNIB EX-2023-16348054- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.24 10:33:07 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.24 10:33:08 -03:00