

## Prospecto Resumido

### DASAN

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

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada - Industria Argentina.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína tirosina quinasa.

Clasificación ATC: L01XE06

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

In vitro, dasatinib es activo en líneas celulares representativas de variantes de leucemia sensibles y resistentes a imatinib. Los estudios preclínicos demuestran que dasatinib puede superar la resistencia a imatinib resultante de la sobreexpresión de BCR-ABL, mutaciones del dominio de BCR-ABL kinasa, activación de las vías de señalización alternativas que afectan a las kinasas de la familia de SRC (LYN, HCK) y la sobreexpresión del gen (mdr) de resistencia múltiple. Además, dasatinib inhibe las kinasas 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.

### INDICACIONES

- DASAN está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el Mesilato de imatinib.

- DASAN está además indicado para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfóide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### POSOLÓGIA DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada de dasatinib para leucemia mieloide crónica (LMC) es de 100 mg administrado oralmente una vez al día, ya sea en la mañana o en la noche. La dosis inicial recomendada de dasatinib para leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada, leucemia mieloide crónica (LMC) en fase mieloblástica o linfoblástica, o LLA Ph+ es de 140 mg/día administrado oralmente en dos dosis divididas (70 mg dos veces al día, una a la mañana y una a la noche). No se deben partir o triturar los comprimidos recubiertos, se deben tomar enteros. Dasatinib puede tomarse con o sin alimento.

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

### Modificación de la dosis:

**Inductores concomitantes potentes de CYP3A4:** El uso de inductores concomitantes potentes de CYP3A4 puede reducir las concentraciones plasmáticas de dasatinib y su uso debe evitarse (por ej. dexametasona, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, rifabutina y fenobarbital). La hierba de San Juan (St. John's Wort) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib de forma impredecible y su uso debe evitarse. De acuerdo con los estudios farmacocinéticos, en caso que se deba coadministrar un inhibidor potente de CYP3A4, se debe considerar un aumento de la dosis de dasatinib. Si se aumenta la dosis de dasatinib, debe monitorizarse cuidadosamente al paciente para detectar toxicidad (Ver interacciones farmacológicas).

**Inhibidores concomitantes potentes de CYP3A4:** Los inhibidores de CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib. El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib y su uso debe evitarse.

Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con un potencial nulo o mínimo de inhibición de enzimas. Si se debe administrar dasatinib con un inhibidor de CYP3A4 potente, se debe considerar una disminución de la dosis hasta 20 mg diarios. Si no se toleran 20 mg/día, 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 - Prospecto Completo).

### Incremento gradual de la dosis:

En estudios clínicos de pacientes adultos con LMC y LLA Ph+, se permitió el incremento gradual de la dosis a 140 mg una vez al día (LMC en fase crónica) o 100 mg 2 veces al día (LMC en fase avanzada y la LLA Ph+) en pacientes que no habían alcanzado respuestas hematológicas o citogénicas a la dosis inicial recomendada.

### EMBARAZO Y LACTANCIA

#### Embarazo (categoría D):

Dasatinib puede ocasionar daño al feto al ser administrado a una mujer embarazada. En estudios no clínicos, a concentraciones plasmáticas inferiores a las observadas en seres humanos que reciben dosis terapéuticas de dasatinib, se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. En las ratas se observó muerte fetal. Tanto en ratas como en conejos, las dosis más bajas de dasatinib probadas (rata: 2,5 mg/Kg/día [15 mg/m<sup>2</sup>/día] y conejo: 0,5 mg/Kg/día [6 mg/m<sup>2</sup>/día]) generaron toxicidad embrio-fetal.

Estas dosis produjeron AUC materna de 105 ng-h/mL (0,3 veces la AUC humana en hembras a una dosis de 70 mg dos veces al día) y 44 ng-h/mL (0,1 veces la AUC humana) en ratas y conejos respectivamente. La toxicidad embrio-fetal incluyó malformaciones esqueléticas en múltiples sitios (omóplato, húmero, fémur, radio, costillas, clavícula), osificación reducida (esternón; vértebras torácicas, lumbares y sacras; falanges de las extremidades delanteras, pelvis y hueso hioides), edema y microhepatía.

Se debe advertir a las mujeres que existe un riesgo potencial para el feto y que deben evitar quedar embarazadas. Si se usa dasatinib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando dasatinib, la paciente debe ser advertida respecto del riesgo potencial para el feto.

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

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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 vehículo o manejen máquinas lo hagan con precaución.

### SOBREDOSIFICACION Y TRATAMIENTO

La experiencia referente a la sobredosis de dasatinib en los ensayos clínicos está limitada a casos aislados. Sobredosis de 280 mg por día durante una semana se notificaron en dos pacientes y ambos desarrollaron un descenso significativo en el recuento de plaquetas. Considerando que dasatinib se asocia con mielosupresión grado 3 o 4, los pacientes que hayan tomado una dosis mayor de la recomendada deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de mielosupresión y tratados con la terapia de soporte adecuada.

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar este medicamento a temperatura ambiente de hasta 30°, en su estuche original, al abrigo de la luz y la humedad.

### PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos de 20 mg.

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos de 50 mg.

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos de 70 mg.

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de 100 mg.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.



Laboratorios Aspen S.A. - Remedios 3439/43 C. P.: C1407HJC - C.A.B.A.

Teléfono: (54 11) 4637-6367 // Fax: (54 11) 4611-3637

farmacovigilancia@aspen-lab.com - www.aspen-lab.com



Nuestro Valor es la Salud



® Inhibe la actividad de la kinasa BCR-ABL y de las kinasas de la familia SRC junto con otras kinasas oncogénicas específicas, incluyendo c-KIT, los receptores de kinasa de las efrinas (EPH) y el receptor de la PDGF-B.

## INDICACIONES

- \* LMC Ph+, en fase crónica, recién diagnosticada.
- \* LMC Ph+, en fase crónica acelerada, o mieloblástica o linfoblástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.
- \* LLA Ph+, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. Considerar su uso en mutaciones BCR-ABL KD: Y253H, E255K/V, F359V/C/I.

## FARMACOCINÉTICA

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 0,5 a 6 hs luego de la administración oral. Dasan tiene un gran volumen de distribución, lo que sugiere que el fármaco se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. Dasan se metaboliza principalmente por la enzima 3A4 del citocromo P450, formando un metabolito activo. También participan en la formación de metabolitos las enzimas FMO-3 y UGT. Se elimina predominantemente por las heces y un pequeño porcentaje por orina, principalmente como metabolitos.

## POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- \* LMC Ph+, fase crónica: 100 mg día VO.
- \* LMC Ph+, fase acelerada, mieloblástica o linfoblástica; LLA Ph+: 140 mg día VO.

Los comprimidos recubiertos no deben partirse o triturarse, se deben tomar enteros. Puede tomarse con o sin alimentos, de mañana o de noche. Si se omite una dosis, tomar al día siguiente la dosis correspondiente, no el doble. El tiempo de tratamiento es hasta progresión o intolerancia.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## EFFECTOS ADVERSOS MAS FRECUENTES

- \* Mielosupresión.
- \* Retención de líquidos (efusión pleural, edema localizado superficial, edema generalizado).
- \* Diarrea.
- \* Dolor de cabeza.
- \* Dolor músculo esquelético.
- \* Erupción cutánea.
- \* Náuseas y/o vómitos.
- \* Prolongación del QT.
- \* ICC, disfunción ventricular e IAM.
- \* HTP.

## PRECAUCIONES

- \* **Pacientes pediátricos:** No se recomienda su uso en <18 años por carecer de estudios de seguridad y eficacia.
- \* **Pacientes de edad avanzada:** No se observaron diferencias de eficacia pero si mayor toxicidad en este grupo.
- \* **Insuficiencia hepática:** No se requiere ajuste de dosis, pero sí precaución en este grupo.
- \* **Insuficiencia renal:** No hay ensayos clínicos en dicho grupo.
- \* **Antagonistas H2 e inhibidores de la bomba de protones:** Reducen la exposición a dasatinib. Debe ser desalentado su uso y utilizar antiácidos 2 hs antes o posterior a la toma del dasatinib.
- \* **Embarazo:** Puede ocasionar daño al feto. Las mujeres que lo reciben deben evitar el embarazo.
- \* **Lactancia:** Se desconoce si dasatinib se excreta en la leche humana.
- \* **Intolerancia a la lactosa:** No deben tomarlo aquellas personas que la padezcan.
- \* **Efectos sobre la conducción o uso de máquinas de precisión:** No hay estudios al respecto. Es conveniente informar sobre los efectos adversos y la toma de precauciones.

## RESPUESTAS

Para el seguimiento considerar los lineamientos del NCCN.

- \* **Respuesta hematológica completa:**
  - ♦ Normalización completa del recuento de sangre periférica con recuento de leucocitos < 10000 x mm<sup>3</sup>
  - ♦ Recuento de plaquetas <450000 x mm<sup>3</sup>
  - ♦ Sin células inmaduras en sangre periférica
  - ♦ Sin señales ni síntomas de enfermedad con desaparición de esplenomegalia palpable
  - ♦ Respuesta citogenética: Completa: sin Ph+
  - ♦ Parcial: de 1% a 35% Ph+
  - ♦ Mayor: de 0% a 35% Ph+
  - ♦ Menor: >35% Ph+
  - ♦ Respuesta molecular: Completa: -ARNm BCR-ABL indetectable por RT-PCR
  - ♦ Mayor: reducción de 3 logaritmos en Escala Internacional
- \* **Recaída:**
  - ♦ Algún signo de pérdida de respuesta (definido como recaída hematológica o citogenética)
  - ♦ Incremento de 1 logaritmo con pérdida de respuesta molecular mayor

## AJUSTE DE DOSIS

<b>Inductores potentes CYP3A4</b>	Reducen las concentraciones plasmáticas de dasatinib (ej: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, etc). Debería incrementarse la dosis con control estricto de los efectos adversos.
<b>Inhibidores potentes CYP3A4</b>	Aumentan las concentraciones plasmáticas de dasatinib (ej: ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol, etc.). También el jugo de pomelo aumenta la concentración. Debería disminuirse la dosis 20 mg día, la cual se incrementará luego de una semana de suspendido el inhibidor. En caso de no tolerarse aun habiendo disminuido la dosis, suspender el inhibidor concomitante o el dasatinib hasta finalizar el tratamiento concomitante si es posible.
<b>Incremento gradual de la dosis</b>	En LMC fase crónica y LLA Ph+ a 140 mg día o en LMC fase acelerada y LLA Ph+ a 180 mg día, en caso de no alcanzar respuesta hematológica o citogenética, a la dosis inicial recomendada.
<b>Mielosupresión</b>	Tomando 100 mg día: neutrófilos <500xmm <sup>3</sup> y/o plaquetas <50000xmm <sup>3</sup> : suspender tratamiento. Reanudar a la misma dosis con recuperación antes de los 7 días o de 80 mg si la duración es > a 7 días. Plaquetas <25000xmm <sup>3</sup> y/o un segundo episodio como el anterior: suspender tratamiento. Reanudar a 80 mg día. En caso de un tercer episodio: suspender tratamiento. Reanudar a 50mg día. Evaluar continuación o suspensión del tratamiento.  Tomando 140 mg día: Neutrófilos <500xmm <sup>3</sup> y/o plaquetas <10000xmm <sup>3</sup> : controlar que la citopenia no esté dada por infiltración de la MO. En caso de no ser así, suspender dasatinib hasta que los neutrófilos >1000xmm <sup>3</sup> y/o plaquetas >20000xmm <sup>3</sup> y reiniciar a la misma dosis. En caso de un segundo episodio como el anterior: suspender tratamiento y reiniciar a 100 mg día. En caso de un tercer episodio : suspender tratamiento y reiniciar a 80 mg día. Evaluar continuación o suspensión del tratamiento. Si las citopenias están dadas por infiltración de la MO: considerar incremento gradual hasta 180 mg día.
<b>Reacciones adversas no hematológicas</b>	suspender la dosis hasta resolución del evento o mejoría. Reiniciar con reducción de dosis acorde a gravedad del evento.
<b>Incremento gradual de la dosis</b>	A 140 mg día en LMC fase crónica. A 180 mg día en LMC fase acelerada y LLA Ph+. Si no alcanzaron respuesta hematológica o citogenética a la dosis inicial recomendada.

## PRESENTACIÓN

- 20 mg Conteniendo 60 comprimidos recubiertos
- 50 mg Conteniendo 60 comprimidos recubiertos
- 70 mg Conteniendo 60 comprimidos recubiertos
- 100 mg Conteniendo 30 comprimidos recubiertos