



DASAN
DASATINIB 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Cada comprimido de 20 mg, contiene:

Dasatinib	20,00 mg
Celulosa microcristalina	27,00 mg
Lactosa monohidrato	27,00 mg
Hidroxiopropilcelulosa	2,40 mg
Croscarmelosa sódica	3,20 mg
Estearato de magnesio	0,40 mg
Opadry II	3,20 mg

Cada comprimido de 50 mg, contiene:

Dasatinib	50,00 mg
Celulosa microcristalina	67,50 mg
Lactosa monohidrato	67,50 mg
Hidroxiopropilcelulosa	6,00 mg
Croscarmelosa sódica	8,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Opadry II	7,00 mg

Cada comprimido de 70 mg, contiene:

Dasatinib	70,00 mg
Celulosa microcristalina	94,50 mg
Lactosa monohidrato	94,50 mg
Hidroxiopropilcelulosa	8,40 mg
Croscarmelosa sódica	11,20 mg
Estearato de magnesio	1,40 mg
Opadry II	8,40 mg

Cada comprimido de 100 mg, contiene:

Dasatinib	100,00 mg
Celulosa microcristalina	135,00 mg
Lactosa monohidrato	135,00 mg
Hidroxiopropilcelulosa	12,00 mg
Croscarmelosa sódica	16,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Opadry II	12,00 mg

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.

FARMACOCINÉTICA

Absorción:

Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de dasatinib se alcanzaron entre 0,5 a 6 horas (T_{max}) después de la administración oral. Dasatinib muestra aumentos del AUC proporcionales a la dosis y una cinética de eliminación lineal en un rango de dosis de 15 mg a 240 mg/día. La vida media terminal promedio de dasatinib es de 3-5 horas. Los datos de un estudio de 54 individuos sanos a los cuales se les administró una dosis única de 100 mg de dasatinib 30 minutos después de consumir una comida de alto contenido en grasa, mostraron un aumento del 14% en el AUC medio de dasatinib. Los efectos de la comida que se observaron no fueron clínicamente relevantes.

Distribución:

En pacientes, dasatinib tiene un volumen de distribución aparente muy grande (2.505 l), lo que sugiere que el fármaco se distribuye ampliamente por el espacio extravascular. Basándose en los resultados de ensayos in vitro la unión a proteínas plasmáticas de dasatinib a las concentraciones clínicas relevantes es del 93% al 96% y no fue dependiente de la concentración a lo largo del rango de 100-500 ng / ml.

Metabolismo:

Dasatinib es ampliamente metabolizado en humanos, principalmente por la enzima 3A4 del citocromo P450. La enzima CYP3A4 fue la principal responsable de la formación del metabolito activo. Las enzimas flavina 3-monooxigenasa (FMO-3) y uridina difosfatoglucoronosiltransferasa (UGT) también participan en la formación de metabolitos del dasatinib. En microsomas del hígado humano, el dasatinib fue un inhibidor tiempo dependiente débil de la CYP3A4. La exposición del metabolito activo, equipotente a dasatinib representa aproximadamente el 5% del AUC de dasatinib. Esto indica que es improbable que el metabolito activo de dasatinib tenga un papel importante en la farmacología observada de la droga. Dasatinib también tuvo otros metabolitos oxidativos inactivos.

Eliminación:

La eliminación se produce predominantemente por las heces, principalmente como metabolitos. Después de una dosis oral única de dasatinib marcado con [¹⁴ C], se recuperó 4% y 85% de la radioactividad en orina y heces, respectivamente. En 10 días la fracción inalterada de dasatinib representó el 0,1% y el 19% de la dosis en orina y heces, respectivamente, mientras que el resto de la dosis se eliminó como metabolitos.

Poblaciones especiales:

Los análisis farmacocinéticos de datos demográficos indican que no hay efectos clínicamente relevantes de la edad y el género en la farmacocinética de dasatinib. No se ha evaluado la farmacocinética de dasatinib en pacientes pediátricos.

Deterioro de la función hepática:

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

Deterioro de la función renal:

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

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 que inhiban de forma potente el CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) pueden 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) pueden reducir significativamente la exposición a dasatinib, incrementando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en pacientes que reciben dasatinib, deberá optarse por la coadministración con medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4. El uso simultáneo de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática del sustrato de CYP3A4. Por tanto, es obligado prestar especial atención a la coadministración de dasatinib con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides del cornezoel de 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 ó 2 horas después de la administración de dasatinib.

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 linfoides procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

POSOLOGÍA 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 cytogenic 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, fenitoína, 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 periodo de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis de dasatinib (Ver interacciones farmacológicas).

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.

Ajustes de la dosis para reacciones adversas

Mielosupresión:

En los estudios clínicos, se controló la mielosupresión mediante la interrupción o reducción de la dosis o la discontinuación de la terapia del estudio. Se ha usado el factor de crecimiento hematopoyético en pacientes con mielosupresión resistente. Las normas para las modificaciones de las dosis están resumidas en la Tabla 1

LMC en Fase Crónica (dosis inicial 100 mg una vez al día)	ANC* <0,5 x 10 ⁹ /l Plaquetas <50 x 10 ⁹ /l	1. Interrumpir dasatinib hasta que ANC ≥1,0 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥50 x 10 ⁹ /l 2. Reanudar el tratamiento con dasatinib a la dosis inicial original si la recuperación ocurre en ≤ 7 días. 3. Si las plaquetas son < 25 x 10 ⁹ /l u ocurre recurrencia de ANC <0,5 x 10 ⁹ /l durante >7 días, repetir el paso 1 y reanudar el dasatinib con una dosis reducida de 80 mg una vez al día (segundo episodio) o discontinuar (tercer episodio)
		1. Controlar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, interrumpir dasatinib hasta que ANC ≥1,0 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥20 x 10 ⁹ /l y reanudar a la dosis inicial original. 3. Si hay recurrencia de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar con dasatinib a una dosis reducida de 50 mg dos veces al día (segundo episodio) o 40 mg dos veces al día (tercer episodio) 4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considere la posibilidad de un incremento gradual de la dosis

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

Reacciones adversas no hematológicas:

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

Pacientes pediátricos: no está recomendado el uso de DASAN en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada: no se han observado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes relacionadas con la edad en estos pacientes. No es necesaria ninguna recomendación de dosis específica en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática: pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada. Sin embargo, dasatinib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: no se han realizado ensayos clínicos con dasatinib en pacientes con función renal reducida (en los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1,5 veces el límite superior del rango de normalidad). 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.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión:

El tratamiento con dasatinib se asocia a anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. Deberán realizarse hemogramas completos cada semana durante los 2 primeros meses, y posteriormente cada mes o con la frecuencia que le sea indicada clínicamente. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló interrumpiendo temporalmente la administración de dasatinib o reduciendo la dosis.

En un ensayo de Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica, se detectó mielosupresión grado 3 ó 4 con más frecuencia en los pacientes tratados con 70 mg dos veces al día que en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día.

Sangrado:

En todos los ensayos clínicos, se produjeron hemorragias en el sistema nervioso central (SNC) en < 1% de los pacientes. Nueve casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron, según los Criterios de Toxicidad Común (CTC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo hemorragia digestiva grado 3 o 4 en el 4% de los pacientes que generalmente requirieron interrupción del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 o 4 en el 2% de los pacientes. La mayoría de los sangrados relacionados fueron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 o 4. Adicionalmente, los estudios de función plaquetar in vivo e in vitro sugieren que el tratamiento con dasatinib afecta de modo reversible a la activación de plaquetas.

En los ensayos clínicos iniciales de dasatinib se excluyó a aquellos pacientes que tomaban medicamentos antiagregantes o anticoagulantes. En ensayos posteriores, se permitió el uso de anticoagulantes, ácido acetilsalicílico y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) junto con dasatinib si el recuento de plaquetas era > 50,000-75.000/mm³. Hay que tener precaución si los pacientes utilizan antiagregantes o anticoagulantes.

Retención de líquidos:

Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En todos los ensayos clínicos, se informó de una retención grado 3 o 4 en el 10% de los pacientes, e incluyó derrames pleural y pericárdico grado 3 o 4 en el 7% y el 1% de los pacientes respectivamente. En < 1% de los pacientes se notificó ascitis y edema generalizado grado 3 o 4. En el 1% de los pacientes se presentó edema pulmonar grado 3 o 4. Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de tórax. Los derrames pleurales graves pueden requerir toracocentesis y oxigenoterapia. La retención de líquidos se trató normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides. A pesar de que el perfil de seguridad de dasatinib en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar episodios de retención de líquidos y deben ser monitorizados cuidadosamente. La retención de líquidos se notificó menos frecuentemente en pacientes tratados con una pauta posológica de una vez al día comparados con pautas de dos veces al día en dos ensayos de fase III de optimización de dosis.

Prolongación de QT:

Los datos in vitro sugieren que dasatinib tiene capacidad de prolongar la polarización cardíaca ventricular (intervalo QT). En ensayos clínicos de fase II en 865 pacientes con leucemia, tratados con dasatinib, el cambio medio del intervalo QTc respecto a los valores basales, aplicando el método de Fridericia (QTcF) fue de 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg. De los 2.182 pacientes que recibieron dasatinib en los ensayos clínicos, 14 (< 1%) pacientes presentaron prolongación QTc como una reacción adversa. Veintiún pacientes (< 1%) tuvieron un QTcF > 500 mseg. Dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QTc. Esto incluye pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de QT largo, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que induzcan prolongación de QT y pacientes en tratamiento con dosis altas acumulativas de antracidinas. La hipopotasemia o hipomagnesemia debe corregirse antes de la administración de dasatinib. En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares importantes o no controladas.

Lactosa:

Este medicamento contiene 150 mg de lactosa en la dosis diaria de 100 mg y 210 mg de lactosa en una dosis diaria de 140 mg. 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.

Interacciones:

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib los estudios in vitro indican que dasatinib es un sustrato de CYP3A4. El uso simultáneo de dasatinib con medicamentos que pueden inhibir la CYP3A4 (p.ej.: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) puede aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, en pacientes que reciban dasatinib, no se recomienda la administración sistémica de inhibidores potentes de CYP3A4.

En base a los estudios in vitro, 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.

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de dasatinib Cuando se administró dasatinib durante 8 días por la tarde en combinación con 600 mg de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, el AUC de dasatinib disminuyó en un 82%. Otros medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4 (p.ej.: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contengan Hypericum perforatum, también conocida como Hierba de San Juan) pueden también aumentar el metabolismo y disminuir 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.

Antagonistas de receptores histamina-2 e inhibidores de la bomba de protones:

Es probable que la supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas-H2 o inhibidores de la bomba de protones (p. ej., famotidina y omeprazol) reduzca la exposición a dasatinib.

En un ensayo de dosis única en sujetos sanos, la administración de famotidina 10 horas antes de una dosis única de dasatinib redujo la exposición a dasatinib en un 61%. 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:

Los datos preclínicos demuestran que la solubilidad de dasatinib es pH-dependiente. En sujetos sanos, el uso simultáneo de antiácidos con hidróxido de aluminio/magnesio y dasatinib redujo el AUC de una dosis única de dasatinib un 55% y la C_{max} un 58%. Sin embargo, cuando los antiácidos se administraron 2 horas antes de una dosis única de dasatinib, no se observaron cambios relevantes en la concentración o la exposición a dasatinib. Así pues, los antiácidos deben administrarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de dasatinib.

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por dasatinib

El uso simultáneo de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un ensayo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de dasatinib aumentó el AUC y la C_{max} de la simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4 un 20% y 37% respectivamente.

No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de dasatinib. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina)) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo dasatinib. La información in vitro indica un riesgo potencial de interacción con sustratos CYP2C8, tales como glitazonas.

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/m²/día] y conejo: 0,5 mg/Kg/día [6 mg/m²/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 hioide), 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 coche o manejen máquinas lo hagan con precaución.

REACCIONES ADVERSAS

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a dasatinib en 2182 pacientes con leucemia en estudios clínicos (dosis inicial de 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día, o 70 mg 2 veces al día). La duración promedio del tratamiento fue de 11 meses (rango de 0,03 a 26 meses).

La mayoría de los pacientes tratados con dasatinib experimentaron reacciones adversas al fármaco en algún momento. Se discontinuó el uso del fármaco por las reacciones adversas al mismo en el 9% de los pacientes con LMC en fase crónica, 10% con LMC en fase acelerada, 15% con LMC en fase mieloblástica y 8% con LMC en fase linfoblástica o LLA Ph+. En un estudio de optimización de la dosis de fase III en pacientes con LMC en fase crónica, la tasa de interrupción debido a reacciones adversas fue inferior en pacientes tratados con 100 mg una vez por día que en pacientes tratados con 70 mg dos veces por día (4% y 12%, respectivamente).

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia (en 20% de los pacientes) incluyeron eventos de retención de líquido, diarrea, cefalea, erupción cutánea, náuseas, hemorragia, fatiga y disnea. Las reacciones adversas graves informadas con más frecuencia incluyeron derrame pleural (9%), pirexia (3%), neumonía (3%), infección (2%), neutropenia febril (4%), hemorragia gastrointestinal (4%), disnea(3%), sepsis (1%), diarrea (2%), insuficiencia cardíaca congestiva (2%), y derrame pericárdico (1%).

Todas las reacciones adversas (excepto las alteraciones de laboratorio) que se informaron en al menos un 10 % de los pacientes en los estudios de dasatinib se muestran en la Tabla 2:.

Tabla 2: Reacciones adversas informadas en ≥10% de todos los pacientes (todos los grados) en estudios clínicos.

Reacción adversa	Todos los pacientes (n=2182)		Fase crónica ^a		Fase acelerada ^a		Fase Mieloblástica y LLA Ph+ (n=250)	
	Todos los grados	Grados 3/4	(n=1150)		(n=502)		(n=280)	
	Porcentaje (%) de Pacientes		Grados 3/4	Grados 3/4	Grados 3/4	Grados 3/4	Grados 3/4	Grados 3/4
Retención de líquido	37	8	6	7	13	7		
Edema superficial localizado	20	<1	<1	1	1	<1		
Derrame Pleural	22	5	4	5	10	6		
Otro tipo de retención de líquido	10	3	3	3	6	2		
Edema generalizado	3	<1	<1	1	<1	1		
Insuficiencia cardíaca congestiva/ Disfunción cardíaca ^b	2	1	2	<1	2	1		
Derrame pericárdico	3	1	1	1	2	0		
Edema pulmonar	2	1	1	1	1	1		
Ascitis	<1	<1	0	0	1	<1		
Hipertensión pulmonar	1	<1	<1	0	1	1		
Diarrea	31	3	3	4	5	4		
Cefaleas	24	1	1	1	1	2		
Erupción cutánea ^c	22	1	1	1	1	1		
Náuseas	22	1	1	1	2	2		
Hemorragia	21	6	2	11	12	8		

Hemorragia gastrointestinal	7	4	1	8	9	5
Hemorragia en el sistema nervioso central	1	<1	0	<1	<1	2
Fatiga	21	2	2	3	1	2
Disnea	20	4	5	4	5	2
Dolor musculoesquelético	14	1	2	1	1	<1
Pirexia	13	1	1	2	3	1
Vómitos	13	1	1	1	1	2
Dolor abdominal	10	1	1	<1	1	2

^a Los datos de la fase crónica incluyen a los pacientes a quienes se recetó cualquier dosis de dasatinib. Para las diversas reacciones adversas en pacientes con LMC en fase crónica que reciben la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez por día, Ver Tabla 4.

^b Incluye disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, miocardiopatía congestiva, disfunción diastólica, fracción de eyección disminuida, e insuficiencia ventricular.

^c Incluye eritema, eritema multiforme, erupción exfoliativa, eritema generalizado, urticaria, milios, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustulosa, descamación cutánea, irritación de la piel, erupción del lupus eritematoso sistémico, urticaria vesiculosa, y erupción vesicular.

En un estudio aleatorizado de Fase II de LMC en fase crónica, 101 pacientes fueron tratados con dasatinib (dosis inicial de 70 mg dos veces por día) y 49 pacientes fueron tratados con imatinib (Dosificación inicial de 800 mg por día [400 mg dos veces por día]). En este estudio se permitieron grupos cruzados a la terapia alternativa. La duración media de la terapia antes de los grupos cruzados fue mayor para dasatinib (19 meses) que para imatinib (3 meses). Las reacciones adversas seleccionadas se presentan en la Tabla 3:

Tabla 3: Reacciones adversas seleccionadas en estudio aleatorizado de fase II (LMC en fase crónica).

Reacción adversa	Dasatinib ^a (n=101)		Imatinib ^a (n=49)	
	Todos los grados	Grados 3/4	Todos los grados	Grados 3/4
	Porcentaje (%) de Pacientes			
Diarrea	37	2	29	2
Retención de líquido	36	7	43	0
Derrame Pleural	23	5	0	0
Edema superficial localizado	17	1	41	0
Edema generalizado	2	0	4	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/ Disfunción cardíaca ^b	2	1	0	0
Derrame pericárdico	1	0	0	0
Edema pulmonar	3	2	0	0
Hipertensión pulmonar	1	0	0	0
Náuseas	24	0	33	0
Hemorragia	18	1	8	0
Hemorragia gastrointestinal	3	1	0	0
Vómitos	10	0	24	0

^a Dosis inicial: Dasatinib 70 mg dos veces al día, imatinib 800 mg diarios (400 mg dos veces al día).

^b Incluye disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, miocardiopatía congestiva, disfunción diastólica, fracción de eyección disminuida, e insuficiencia ventricular.

En el estudio de optimización de la dosis de Fase III en pacientes con LMC en fase crónica, la duración media de la terapia fue de aproximadamente de 12 meses (intervalo <1-20 meses). Las diversas reacciones adversas se muestran por dosificación en Tabla 4.

Tabla 4: Reacciones adversas seleccionadas informadas en el estudio de optimización de la dosis de fase III (LMC en fase crónica).

Reacción adversa	100 mg QD (n=165)	140 mg QD ^a (n=163)	50 mg BID ^a (n=167)	70 mg BID ^a (n=167)
	Todos los grados	Todos los grados	Todos los grados	Todos los grados
	Grados 3/4	Grados 3/4	Grados 3/4	Grados 3/4
Porcentaje(%) de Pacientes				
Diarrea	23	1	26	3
Retención de líquido	24	2	33	4
Edema superficial localizado	14	0	14	1
Derrame Pleural	10	2	20	2
Edema generalizado	2	0	3	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/ Disfunción cardíaca ^b	0	0	2	1
Derrame pericárdico	1	1	4	1
Edema pulmonar	0	0	0	1
Hipertensión pulmonar	0	0	0	0
Hemorragia	10	1	12	1
Hemorragia gastrointestinal	1	1	2	0

^a Dosis inicial de dasatinib no recomendada para LMC en fase crónica.

^b Incluye disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, miocardiopatía congestiva, disfunción diastólica, fracción de eyección disminuida, e insuficiencia ventricular.

Alteraciones de laboratorio

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

En los pacientes que experimentaron mielosupresión severa, la recuperación generalmente ocurrió después de la interrupción de la dosis o su reducción; la interrupción permanente del tratamiento ocurrió en el 1% de los pacientes. Se informaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina de Grado 3 o 4 e hipocalcemia e hipofosfatemia de Grado 3 o 4 en pacientes con cualquiera de las fases de LMC pero se informaron con una mayor frecuencia en pacientes con LMC en fase mieloblástica o linfoblástica y LLA Ph+. Las elevaciones en transaminasas o bilirrubina usualmente se manejaron con una reducción o interrupción de la dosis.

Los pacientes con desarrollo de hipocalcemia de Grado 3 o 4 durante el curso de la terapia con dasatinib a menudo se recuperaron con un suplemento de calcio por vía oral. En el estudio aleatorizado de Fase II, la frecuencia de neutropenia de Grado 3 o 4, trombocitopenia y anemia fue de 63%, 56% y 19%, respectivamente, en el grupo de dasatinib y 39%, 14% y 8%, respectivamente, en el grupo de imatinib. La frecuencia de hipocalcemia de Grado 3 ó 4 fue 4% en el grupo de dasatinib y 0% en el grupo de imatinib. Las alteraciones de laboratorio informadas en el estudio de optimización de la dosis de Fase III en pacientes con LMC en fase crónica se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Alteraciones de laboratorio de grados 3/4 CTC en estudios clínicos.

Reacción adversa	Fase Crónica ^a (n=1150)	Fase Acelerada (n=502)	Fase mieloblástica (n=280)	Fase Linfoblástica y LLA Ph+ (n=250)
	Porcentaje (%) de Pacientes			
Parámetros Hematológicos				
Neutropenia	46	68	80	78
Trombocitopenia	41	71	81	78
Anemia	18	55	75	45
Parámetros Bioquímicos				
Hipofosfatemia	10	12	19	20
Hipocalcemia	2	7	16	11
Transaminasa glutámico pirúvica sérica elevada (serum glutamic pyruvic transaminase, SGPT) (ALT)	1	3	6	7
Transaminasa glutámico oxalacética sérica elevada (serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGOT) (AST)	1	1	4	5
Bilirrubina elevada	1	1	4	5
Creatinina elevada	1	2	3	1

Los datos de la fase crónica incluyen a los pacientes a quienes se le recetó cualquier dosis de dasatinib. Para anomalías de laboratorio en pacientes con LMC en fase crónica que reciben la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez por día, ver Tabla 6. Grados CTC: neutropenia (Grado 3 > 0,5-1,0 x 10⁹/L, Grado 4 < 0,5 x 10⁹ /L); trombocitopenia (Grado 3 > 10-50 x 10⁹/L, Grado 4 < 10 x 10⁹ /L); anemia (hemoglobina > 65-80 g/L, Grado 4 < 65 g/L); creatinina elevada (Grado 3 > 3-6 x límite superior del rango normal (upper limit normal, ULN), Grado 4 > 6 x ULN); bilirrubina elevada (Grado 3 > 3-10 x ULN, Grado 4 >10 x ULN); SGOT o SGPT elevadas (Grado 3 > 5-20 x ULN, Grado 4 > 20 x ULN); hipocalcemia (Grado 3 < 7,0-6,0 mg/dL, Grado 4 <6,0 mg/dL); hipofosfatemia (Grado 3 < 2,0-1,0 mg/dL, Grado 4 <1,0 mg/dL).

Tabla 6: Anomalías de laboratorio de Grados 3/4 en estudio de optimización de la dosis de Fase III (LMC en Fase crónica).

Reacción adversa	100 mg QD (n=165)	140 mg QD ^a (n=163)	50 mg BID ^a (n=167)	70 mg BID ^a (n=167)
	Porcentaje (%) de Pacientes			
Parámetros Hematológicos				
Neutropenia	34	43	46	43
Trombocitopenia	22	40	34	38
Anemia	10	19	18	17
Parámetros Bioquímicos				
Hipofosfatemia	8	6	7	7
Hipocalcemia	2	3	1	2
Transaminasa glutámico pirúvica sérica elevada (serum glutamic pyruvic transaminase, SGPT) (ALT)	0	1	1	1
Transaminasa glutámico oxalacética sérica elevada (serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGOT) (AST)	1	1	0	0
Bilirrubina elevada	1	2	0	1
Creatinina elevada	0	1	0	1

Dosificación inicial de dasatinib no recomendada para LMC en fase crónica.

Grados CTC: neutropenia (Grado 3 > 0,5-1,0 x 10⁹/L, Grado 4 < 0,5 x 10⁹ /L); trombocitopenia (Grado 3 > 10-50 x 10⁹/L, Grado 4 < 10 x 10⁹/L); anemia (hemoglobina > 65-80 g/L, Grado 4 < 65 g/L); creatinina elevada (Grado 3 > 3-6 x límite superior del rango normal (upper limit normal, ULN), Grado 4 > 6 x ULN); bilirrubina elevada (Grado 3 >3-10 x ULN, Grado 4 >10 x ULN); SGOT o SGPT elevadas (Grado 3 >5-20 x ULN, Grado 4 >20 x ULN); hipocalcemia (Grado 3 < 7,0-6,0 mg/dL, Grado 4 <6,0 mg/dL); hipofosfatemia (Grado 3 <2,0-1,0 mg/dL, Grado 4 <1,0 mg/dL).

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.

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

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

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

-Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar este medicamento a temperatura ambiente de hasta 30°C, 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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No : 57.570

Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43, C.A.B.A.

Dirección Técnica: Lorena Durante, Farmacéutica

Elaborado en: - Laprida 43, Avellaneda - Buenos Aires.

- Virgilio 844/856, C.A.B.A.