

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DASAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

DASAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

DASAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 70 mg

DASAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib (como monohidrato) 100 mg

Excipientes (c.s): Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hiprolosa, lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco, dióxido de titanio, GMCC Tipo 1/ésteres de ácidos grasos de glicerol, lauril sulfato de sodio.

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib (como monohidrato) 70 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hiprolosa, lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco, dióxido de titanio, GMCC Tipo 1/ésteres de ácidos grasos de glicerol, lauril sulfato de sodio.

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib (como monohidrato) 50 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hiprolosa, lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco, dióxido de titanio, GMCC Tipo 1/ésteres de ácidos grasos de glicerol, lauril sulfato de sodio.

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib (como monohidrato) 20 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hiprolosa, lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco, dióxido de titanio, GMCC Tipo 1/ésteres de ácidos grasos de glicerol, lauril sulfato de sodio.

1 INDICACIONES Y USO

Dasatinib comprimidos está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente.
- LMC Ph+ crónica, acelerada o en crisis blástica mieloide o linfoide con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.
- leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

Dasatinib está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1 año de edad o más con:

-
- LMC Ph+ en fase crónica.
- LLA Ph+ recientemente diagnosticada en combinación con quimioterapia.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología de dasatinib comprimidos en pacientes adultos

La dosis inicial recomendada de dasatinib comprimidos para la LMC en fase crónica en adultos es de 100 mg por vía oral una vez al día. La dosis inicial recomendada de dasatinib comprimidos para la LMC en fase acelerada, la LMC en crisis blástica mieloide o linfoide, o la LLA Ph+ en adultos es de 140 mg por vía oral una vez al día. No se deberán triturar, cortar ni masticar los comprimidos; deberán tragarse enteros. Dasatinib comprimidos puede tomarse con o sin las comidas, ya sea por la mañana o por la noche.

Población pediátrica (LMC en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo y LLA cromosoma Filadelfia positivo)

La dosis en niños y adolescentes se basa en el peso corporal (ver Tabla 1). 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; el polvo para suspensión oral se debe utilizar para estos pacientes. 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 de Dasatinib comprimidos recubiertos en pacientes pediátricos se encuentra en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis de Dasatinib comprimidos para pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica o LLA Ph+	
Peso corporal (Kg)*	Dosis diaria (mg)
De 10 a menos de 20 Kg	40 mg
De 20 a menos de 30 Kg	60 mg
De 30 a menos de 45 Kg	70 mg
Al menos de 45 Kg	100 mg

*No se recomiendan los comprimidos en pacientes que pesen menos de 10 Kg, se debe usar polvo para suspensión oral en estos pacientes.

Duración del tratamiento

En ensayos clínicos, 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, 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.

Para alcanzar la dosis recomendada, Dasatinib está disponible como comprimidos recubiertos de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg y 100 mg. Se recomienda el incremento o la reducción de la dosis en base a la respuesta del paciente y a la tolerabilidad.

Aumento de la dosis en adultos con LMC y LLA Ph+

En pacientes adultos con LMC y LLA Ph+, considerar un aumento de la dosis a 140 mg una vez al día (LMC en fase crónica) o 180 mg una vez al día (LMC en fase avanzada y LLA Ph+) en los pacientes que no logren una respuesta hematológica o citogenética con la dosis inicial recomendada.

Los siguientes aumentos de la dosis, mostrados en la Tabla 2, se recomiendan en pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica que no han obtenido una respuesta hematológica, citogenética y molecular en los puntos de tiempo recomendados, según las pautas de tratamiento actuales y que toleren el tratamiento.

Tabla 2: Aumento de la dosis para pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica		
	Dosis (dosis máxima diaria)	
	Dosis de inicio	Aumento
Comprimidos	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

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

Ajuste de la dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

En los estudios clínicos, la mielosupresión se trató con interrupción de la dosis, reducción de la dosis o discontinuación del tratamiento del estudio. En pacientes con mielosupresión resistente se utilizó un factor de crecimiento hematopoyético. Las pautas de modificación de la dosis en pacientes adultos se resumen en la Tabla 3 y en pacientes

pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica en la Tabla 4. Las pautas para los pacientes pediátricos con LLA Ph+ tratados en combinación con quimioterapia se encuentran a continuación de las tablas.

Tabla 3:		Ajuste de la dosis por neutropenia y trombocitopenia en adultos
LMC en fase crónica (dosis inicial 100 mg una vez al día)	$\text{RAN}^* < 0,5 \times 10^9/\text{L}$ o $\text{Plaquetas} < 50 \times 10^9/\text{L}$	1. Interrumpir dasatinib comprimidos hasta que el RAN sea $\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$ y las plaquetas $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$. 2. Reanudar el tratamiento con dasatinib comprimidos a la dosis inicial original si se observa recuperación en ≤ 7 días. 3. En caso de plaquetas $< 25 \times 10^9/\text{L}$ o reaparición de $\text{RAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$ durante > 7 días, repetir el Paso 1 y reanudar dasatinib comprimidos a una dosis reducida de 80 mg una vez al día para un segundo episodio. En caso de un tercer episodio, volver a reducir a la dosis de 50 mg una vez al día (para pacientes con diagnóstico reciente) o discontinuar dasatinib comprimidos (para pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el imatinib).
LMC en fase acelerada y crisis blástica LLA Ph+ (Dosis inicial de 140 mg, una vez al día)	$\text{RAN}^* < 0,5 \times 10^9/\text{L}$ o $\text{Plaquetas} < 10 \times 10^9/\text{L}$	1. Descartar 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 $\text{RAN} \geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 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.

RAN*: Recuento absoluto de neutrófilos

Tabla 4: Ajuste de dosis para pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica que padecen neutropenia y trombocitopenia.

	Dosis (dosis máxima diaria)			
		Dosis original de inicio	Un nivel de reducción de dosis	Dos niveles de reducción de dosis
1. Si persiste la citopenia más de 3 semanas, se debe revisar si está relacionada con leucemia (aspirado de médula o biopsia).	Comprimidos	40 mg	20 mg	*
		60 mg	40 mg	20 mg
2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$ y reanudar a la dosis inicial original o a una dosis reducida.		70 mg	60 mg	50 mg
		100 mg	80 mg	70 mg
3. Si la citopenia es recurrente, repetir el aspirado de médula/biopsia y reanudar el tratamiento a una dosis reducida.				

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

*Dosis más baja de comprimido no disponible.

Para pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica, se debe interrumpir el tratamiento con Dasatinib 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 días, Dasatinib 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 Dasatinib hasta RAN >500/ μL ($0,5 \times 10^9/L$),

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 Dasatinib.

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.

Posteriormente, si es conveniente, el tratamiento puede reanudarse, a una dosis reducida, dependiendo de la gravedad inicial de la reacción adversa. Para pacientes con LMC en fase crónica que hayan recibido 100 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 80 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional desde 80 mg una vez al día hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario. Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) que hayan recibido 140 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 100 mg una vez al día con una reducción de dosis adicional hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario. En pacientes pediátricos con LMC en fase crónica con reacciones adversas no hematológicas, se deben seguir las recomendaciones de reducción de dosis para reacciones adversas hematológicas descritas anteriormente. En pacientes pediátricos con LLA Ph+ con reacciones adversas no hematológicas, se debe seguir, si es necesario, un nivel de reducción de la dosis, de acuerdo con las recomendaciones de reducción de la dosis para las reacciones adversas hematológicas que se describen anteriormente.

Derrame pleural

Si se diagnostica un derrame pleural, el tratamiento con dasatinib se debe interrumpir hasta que el paciente sea examinado, sea asintomático o haya retornado a su estado basal. Si el episodio no mejora dentro de aproximadamente una semana, se debe considerar un tratamiento con diuréticos o corticosteroides o ambos al mismo tiempo.

Una vez resuelto el primer episodio, se debe reintroducir dasatinib al mismo nivel de dosis.

Tras la resolución de un episodio posterior, se debe reintroducir dasatinib con un nivel de dosis reducido. Una vez resuelto un episodio grave (grado 3 ó 4), el tratamiento puede continuarse como proceda a un nivel de dosis reducido dependiendo de la gravedad inicial de la reacción adversa.

Reducción de la dosis para el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4

Evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes de CYP3A4 y jugo de pomelo. De ser posible, se recomienda seleccionar una medicación concomitante alternativa con potencial de inducción enzimática mínimo o nulo. Si dasatinib comprimidos recubiertos debe administrarse con un inhibidor potente de CYP3A4, considerar una reducción de la dosis a:

- 40 mg al día para pacientes que toman 140 mg diarios de dasatinib comprimidos
- 20 mg al día para pacientes que toman 100 mg diarios de dasatinib comprimidos.
- 20 mg al día para pacientes que toman 70 mg diarios de dasatinib comprimidos.

Para los pacientes que toman 60 mg o 40 mg diarios de dasatinib comprimidos, considerar la interrupción de dasatinib comprimidos hasta la discontinuación del inhibidor. Dejar un período de lavado de aproximadamente 1 semana después de interrumpir el uso del inhibidor antes de reiniciar dasatinib comprimidos.

Se prevé que estas dosis reducidas de dasatinib comprimidos ajustarán el área bajo la curva (AUC) al rango observado sin los inhibidores de CYP3A4; sin embargo, no se dispone de datos clínicos con estos ajustes de dosis en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4. En caso de intolerancia a dasatinib comprimidos después de la reducción de la dosis, discontinuar el inhibidor potente de CYP3A4 o interrumpir la administración de dasatinib comprimidos hasta discontinuar el inhibidor. Dejar un período de lavado de aproximadamente 1 semana después de interrumpir el uso del inhibidor antes de aumentar la dosis de dasatinib comprimidos.

Aumento de la dosis para el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4

Evitar el uso simultáneo de inductores potentes de CYP3A4 y hierba de San Juan. Si se debe administrar a los pacientes un inductor potente de CYP3A4 concomitantemente, considerar un aumento de la dosis de dasatinib comprimidos. Si se aumenta la dosis de dasatinib comprimidos, controlar cuidadosamente al paciente para detectar toxicidad.

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

DASAVAL está disponible en comprimidos recubiertos de 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

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 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 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 con trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (grado 3 ó 4 según NCI CTCAE), las cuales ocurren más tempranamente y con más frecuencia en los pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ ALL que en los pacientes con LMC en fase crónica CML.

En pacientes con LMC en fase crónica, realizar hemogramas completos (HC) cada 2 semanas durante 12 semanas y luego cada 3 meses o según indicación clínica. En pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+, realizar HC semanales durante los primeros 2 meses y luego mensuales o según indicación clínica.

En general, la mielosupresión se revierte y suele manejarse suspendiendo temporalmente la administración de dasatinib y/o reduciendo su dosis.

Hemorragia

El dasatinib puede causar hemorragia grave y fatal. En todos los estudios clínicos de LMC o LLA Ph+ hubo hemorragias en el sistema nervioso central (SMC) de grado ≥ 3 , incluyendo casos incluidas las fatales, que ocurrieron en el $<1\%$ de los pacientes que recibían dasatinib. La incidencia de hemorragia de grado 3/4 en pacientes adultos fue del 5,8% y en general se requirió interrupción del tratamiento y transfusiones. La incidencia de hemorragia de grado 5 en pacientes adultos fue del 0,4%. El sitio de hemorragia más frecuente fue el aparato digestivo. En su mayoría, los sangrados en los estudios clínicos estuvieron asociados con trombocitopenia grave. Además de causar trombocitopenia en humanos, el dasatinib causó disfunción plaquetaria in vitro.

Los medicamentos concomitantes que inhiben la función plaquetaria o los anticoagulantes pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Retención de líquidos

El dasatinib puede causar retención de líquidos. Después de 5 años de seguimiento en el estudio aleatorizado en adultos con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica (n=258), se informó retención de líquidos de grado 3 ó 4 en el 5% de los pacientes, que incluyó 3% de los pacientes con derrame pleural de grado 3 ó 4. En pacientes adultos con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente o con resistencia o intolerancia al imatinib, se observó retención de líquidos de grado 3 ó 4 en el 6% de los pacientes tratados con dasatinib en la dosis recomendada (n=548). En pacientes adultos con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ tratados con dasatinib en la dosis recomendada (n=304) se informó retención de líquidos de grado 3 ó 4 en el 8% de los pacientes, incluyendo derrame pleural de grado 3 ó 4 informado en el 7% de los pacientes.

Los pacientes que desarrollen síntomas de derrame pleural o retención de líquidos de otro tipo, como aparición o agravamiento de disnea con el ejercicio o en reposo, dolor torácico pleurítico, o tos seca deberán ser evaluados de inmediato con una radiografía de tórax u otro estudio de diagnóstico por imágenes según corresponda. En general, los eventos de retención de líquidos se trataron con medidas de apoyo que pueden incluir diuréticos o ciclos cortos de corticoides. El derrame pleural grave puede requerir toracocentesis y oxigenoterapia. Considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Toxicidad cardiovascular

El dasatinib puede causar disfunción cardíaca. Después de 5 años de seguimiento en el estudio aleatorizado en adultos con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica (n=258) se observaron las siguientes reacciones adversas cardíacas: eventos cardíacos isquémicos (3,9% dasatinib vs. 1,6% imatinib), retención de líquidos por causas cardíacas (8,5% dasatinib vs. 3,9% imatinib), y trastornos de la conducción, con mayor frecuencia arritmia y palpitaciones (7,0% dasatinib vs. 5,0% imatinib). Hubo dos casos (0,8%) de enfermedad arterial periférica oclusiva con imatinib y 2 (0,8%) ataques isquémicos transitorios con dasatinib. Controlar a los pacientes para detectar signos o síntomas compatibles con disfunción cardíaca y tratar apropiadamente.

Hipertensión arterial pulmonar

El dasatinib puede aumentar el riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos en cualquier momento después de iniciado el tratamiento, incluso después de más de 1 año de tratamiento. Las manifestaciones incluyen disnea, fatiga, hipoxia, y retención de líquidos. La HAP puede revertirse tras la discontinuación del dasatinib. Evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar y durante el tratamiento con dasatinib. Si se confirma HAP interrumpir permanentemente el uso de dasatinib.

Prolongación del QT

El dasatinib puede aumentar el riesgo de prolongación del QTc en los pacientes, incluyendo aquéllos con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome de QT largo congénito, pacientes que toman antiarrítmicos u otros medicamentos que causan

prolongación del QT, y tratamiento acumulado con antraciclinas en dosis altas. Corregir la hipopotasemia o la hipomagnesemia antes de y durante la administración de dasatinib.

Reacciones cutáneas graves

Se informaron casos de reacciones mucocutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, en pacientes tratados con dasatinib. Interrumpir permanentemente en pacientes que experimenten una reacción mucocutánea grave durante el tratamiento si no se identifica otra etiología.

Síndrome de lisis tumoral

Se informó síndrome de lisis tumoral en pacientes con resistencia al tratamiento previo con imatinib, principalmente en la enfermedad en fase avanzada. Debido al potencial de síndrome de lisis tumoral, mantener una hidratación adecuada, corregir los niveles de ácido úrico antes de iniciar el tratamiento con dasatinib, y controlar los niveles de electrolitos. Los pacientes con enfermedad en estadio avanzado y/o con una elevada carga tumoral pueden tener mayor riesgo y deberán ser controlados con mayor frecuencia.

Toxicidad embriofetal

Sobre la base de los escasos datos en humanos, el dasatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se informaron efectos farmacológicos adversos del dasatinib que incluyeron hidropesía fetal, leucopenia fetal, y trombocitopenia fetal con la exposición materna al dasatinib. Recomendar a las mujeres en edad fértil y a los hombres con parejas en edad fértil que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con dasatinib y hasta 30 días después de la última dosis.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Los inhibidores de tirosina quinasa BCR-ABL se han asociado a microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo informes de casos individuales para Dasatinib. Si se asocian hallazgos de laboratorio o clínicos con MAT en un paciente que recibe Dasatinib, se debe interrumpir el tratamiento con Dasatinib 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.

Efectos en el crecimiento y desarrollo de los pacientes pediátricos

En ensayos pediátricos de Dasatinib 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 notificaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento asociados al crecimiento y desarrollo óseo en 6 (4,6%) 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 de Dasatinib en combinación con quimioterapia en pacientes pediátricos con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico después de un máximo de 2 años de tratamiento, se notificaron 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.

En los ensayos clínicos, 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.

Excipientes

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa o galactosa deben ser monitorizados por el médico tratante y evaluar el riesgo-beneficio en su administración.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de otros medicamentos sobre el dasatinib

Inhibidores potentes de CYP3A4

La coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones de dasatinib. El aumento de las concentraciones de dasatinib puede incrementar el riesgo de toxicidad. Evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4. Si no puede evitarse la administración concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4, considerar una reducción de la dosis de dasatinib.

Inductores potentes de CYP3A4

La coadministración de dasatinib e inductores potentes de CYP3A4 puede reducir las concentraciones de dasatinib. La disminución de las concentraciones de dasatinib puede reducir su eficacia. Considerar otros medicamentos con menor potencial de inducción enzimática. Si no puede evitarse la administración concomitante de un inductor potente de CYP3A4, considerar un aumento de la dosis de dasatinib.

Medicamentos que reducen el ácido gástrico

La coadministración de DASATINIB y un medicamento que reduce el ácido gástrico puede disminuir las concentraciones de dasatinib. La disminución de las concentraciones de dasatinib puede reducir su eficacia.

No administrar agonistas H2 ni inhibidores de la bomba de protones con dasatinib.

Considerar el uso de antiácidos en lugar de antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones. Administrar el antiácido al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de dasatinib. Evitar la administración simultánea de dasatinib con antiácidos.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Resumen de riesgos

Sobre la base de los escasos datos en humanos, el dasatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se informaron efectos farmacológicos adversos que incluyeron hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal con la exposición materna al dasatinib. En los estudios de reproducción en ratas se demostró elevada mortalidad durante la organogénesis, el período fetal, y en neonatos. Se observaron malformaciones esqueléticas en algunos embriones de rata y conejo sobrevivientes. Estos hallazgos ocurrieron con concentraciones plasmáticas de dasatinib por debajo de las observadas en humanos que recibían dosis terapéuticas de dasatinib. Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

En la población general estadounidense, el riesgo hereditario de defectos congénitos mayores es del 2% al 4% y el de aborto espontáneo es del 15% al 20% de los embarazos confirmados clínicamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Se informó transferencia transplacentaria del dasatinib. Se midieron concentraciones de dasatinib en plasma fetal y líquido amniótico comparables a las observadas en el plasma materno. Se informaron hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal con la exposición materna al dasatinib. Estos efectos farmacológicos adversos en el feto son similares a las reacciones adversas observadas en pacientes adultos y pueden causar daño fetal o muerte neonatal.

Datos

Datos en humanos

Sobre la base de la experiencia en humanos, se sospecha que el dasatinib causa malformaciones congénitas, incluidos defectos del tubo neural, y efectos farmacológicos nocivos en el feto cuando se administra durante el embarazo.

Datos en animales

En los estudios preclínicos se observó toxicidad embriofetal en ratas y conejos con concentraciones plasmáticas por debajo de las observadas en pacientes que reciben dosis

terapéuticas de dasatinib. Se observó muerte fetal en ratas. Tanto en ratas como en conejos, las dosis mínimas evaluadas de dasatinib (rata: 2,5 mg/kg/día [15 mg/m²/día] y conejo: 0,5 mg/kg/día [6 mg/m²/día]) causaron toxicidad embriofetal. Estas dosis produjeron AUC maternos de 105 ng•h/mL y 44 ng•h/mL (0,1 veces el AUC en humanos) en ratas y conejos, respectivamente. La toxicidad embriofetal incluyó malformaciones esqueléticas en diferentes sitios (escápula, húmero, fémur, radio, costillas, y clavícula), redujo la osificación (esternón, vértebras torácicas, lumbares y sacras, falanges de las patas delanteras, pelvis, y hueso hioides), edema, y microhepatía. En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, la administración de dasatinib desde el día de gestación (DG) 16 hasta el día de lactancia (DL) 20, desde el DG 21 hasta el DL 20, o desde el DL 4 hasta el DL 20 produjo una elevada mortalidad de las crías con exposiciones maternas que estaban por debajo de las exposiciones en pacientes tratadas con dasatinib a la dosis recomendada en el etiquetado.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles sobre la presencia de dasatinib en la leche materna, los efectos del fármaco en el lactante, ni los efectos del fármaco en la producción de leche materna. Sin embargo, el dasatinib está presente en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial de reacciones adversas serias del dasatinib en niños amamantados, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con dasatinib y hasta 2 semanas después de la última dosis.

Mujeres y hombres en edad fértil

El dasatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Anticoncepción

Recomendar a las mujeres en edad fértil y a los hombres con parejas en edad fértil que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con dasatinib y hasta 30 días después de la última dosis.

Infertilidad

Sobre la base de los datos en animales, el dasatinib puede causar daño en los tejidos reproductivos femeninos y masculinos.

Uso en ancianos

De los 2712 pacientes de los estudios clínicos de dasatinib, 617 (23%) tenían 65 años de edad y más, y 123 (5%) tenían 75 años de edad y más. No se observaron diferencias en la respuesta citogenética completa confirmada (RCCc) y la RMM entre pacientes ancianos y jóvenes. Si bien el perfil de seguridad del dasatinib en la población anciana fue similar al observado en la población joven, los pacientes de 65 años de edad y mayores tienen mayor probabilidad de experimentar las reacciones adversas comúnmente informadas de fatiga, derrame pleural, diarrea, disnea, tos, hemorragia digestiva baja y alteración del apetito, y tienen mayor probabilidad de experimentar las reacciones adversas informadas con menos frecuencia de distensión abdominal, mareos, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca

congestiva, hipertensión, edema pulmonar y pérdida de peso, y deberán ser controlados cuidadosamente.

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.

Resumen del perfil de seguridad

Los datos descritos abajo reflejan la exposición de Dasatinib como tratamiento único a todas las dosis evaluadas en los ensayos clínicos (N=2.900) incluyendo 324 pacientes adultos de nuevo diagnóstico con LMC en fase crónica, 2.388 pacientes adultos con LMC de fase avanzada o crónica resistentes o intolerantes a imatinib o LLA Ph+, y 188 pacientes pediátricos.

En los 2712 pacientes adultos tanto con LMC en fase crónica o en fase avanzada como con LLA Ph+, la media de duración del tratamiento fue de 19,2 meses (rango de 0 a 93,2 meses). En un ensayo aleatorizado en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico la mediana de duración del tratamiento fue de 60 meses, aproximadamente. La mediana de la duración del tratamiento en 1.618 pacientes adultos con LMC en fase crónica fue de 29 meses (rango de 0 a 92,9 meses). La mediana de la duración del tratamiento en 1.094 pacientes adultos con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ fue de 6,2 meses (rango de 0 a 93,2 meses). Entre 188 pacientes en estudios pediátricos, la mediana de duración del tratamiento fue de 26,3 meses (rango de 0 a 99,6 meses). En el subconjunto de 130 pacientes pediátricos con LMC en fase crónica tratados con Dasatinib, la mediana de duración del tratamiento fue de 42,3 meses (rango de 0,1 a 99,6 meses).

La mayoría de los pacientes tratados con Dasatinib experimentaron reacciones adversas en algún momento. En la población global de 2.712 pacientes adultos tratados con Dasatinib, 520 (19%) experimentaron reacciones adversas que condujeron a la suspensión del tratamiento.

El perfil de seguridad global de Dasatinib en la población pediátrica con LMC Ph+ en fase crónica fue similar al de la población de adultos, con independencia de la formulación, con la excepción de que no se notificó derrame pericárdico, derrame pleural, edema pulmonar o hipertensión pulmonar en la población pediátrica. De los 130 pacientes pediátricos tratados con Dasatinib con LMC en fase crónica, 2 (1,5%) experimentaron reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, excluyendo anomalías de laboratorio, se notificaron en pacientes tratados con Dasatinib utilizado como tratamiento único en ensayos clínicos y la experiencia postcomercialización (Tabla 5). Estas reacciones se presentan clasificadas por

órganos y frecuencias. Se definen las frecuencias como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); no conocida (no puede estimarse de los datos post-comercialización disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5: Tabla de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuente	Infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no-específica)
Frecuentes	Neumonía (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes (incluyendo citomegalovirus – CMV), enterocolitis, sepsis (incluyendo casos poco frecuentes con desenlaces mortales)
No conocida	Reactivación del virus de la hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Mielosupresión (incluyendo anemia, neutropenia, trombocitopenia)
Frecuentes	Neutropenia febril
Poco frecuentes	Linfadenopatía, linfopenia
Raras	Aplasia pura de serie roja
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)
Raras	Shock anafiláctico
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes	Hipotiroidismo
Raras	Hipertiroidismo, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Alteraciones del apetito ^a , hiperuricemia.
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, deshidratación, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia.
Rara	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	Sangrado del SNC ^{*b} , síncope, temblor, amnesia, alteraciones del equilibrio.
Raras	Accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, neuritis óptica, parálisis del VII par, demencia, ataxia

Trastornos oculares	
Frecuentes	Alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco
Poco frecuentes	Insuficiencia visual, conjuntivitis, fotofobia, incremento del lagrimeo
Trastornos del oído y el laberinto	
Frecuentes	Tinnitus
Poco frecuentes	Pérdida de audición, vértigo
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca* ^c , derrame pericárdico*, arritmia (incluyendo taquicardia), palpitaciones
Poco frecuentes	Infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal)*, electrocardiograma con intervalo QT prolongado*, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina de pecho, cardiomegalia, electrocardiograma con onda T anormal, incremento de la troponina.
Raras	Cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo, parada cardíaca electrocardiograma con prolongación del intervalo PR, enfermedad arterial coronaria, pleuropericarditis.
No conocida	Fibrilación auricular/flutter auricular
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hemorragia* ^d
Frecuentes	Hipertensión, rubor
Poco frecuentes	Hipotensión, tromboflebitis, trombosis
Raras	Trombosis venosa profunda, embolismo, livedo reticularis
No conocidas	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 de distrés respiratorio agudo
No conocidas	Enfermedad intersticial pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal
Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal*, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, alteraciones de la mucosa oral
Poco frecuentes	Pancreatitis (incluyendo pancreatitis aguda), úlcera del tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis*fisura anal, disfagia, enfermedad por reflujo gastroesofágico
Raras	Gastroenteropatía con pérdida de proteínas, íleo, fistula anal
No conocidas	Hemorragia gastrointestinal mortal*
Trastornos hepatobiliares	

Poco frecuentes	Hepatitis, colecistitis, colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción cutánea ^e
Frecuentes	Alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de la piel, urticaria, hiperhidrosis
Poco frecuentes	Dermatosis neutrofílica, fotosensibilidad, alteraciones de la pigmentación, paniculitis, úlcera cutánea, ampollas cutáneas, alteraciones en las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, alteraciones del cabello
Raras	Vasculitis leucocitoclástica, fibrosis cutánea
Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson ^f
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Dolor musculo esquelético ^g
Frecuentes	Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculo esquelética, espasmo muscular
Poco frecuentes	Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, artritis
Raras	Fusión epifisaria retardada ^h , retraso en el crecimiento ^h
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Insuficiencia renal (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria
No conocida	Síndrome nefrótico
Embarazo, puerperio y alteraciones perinatales	
Raras	Aborto
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Ginecomastia, alteraciones de la menstruación
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Edema periférico ⁱ , fatiga, pirexia, edema facial ^j
Frecuentes	Astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizado ^{*k} , escalofríos
Poco frecuentes	Malestar, otros edemas superficiales ^l
Raras	Alteraciones de la marcha
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Pérdida de peso, aumento de peso
Poco frecuentes	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre aumento de la gamma-glutamyl transferasa
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Contusión

^aIncluye disminución del apetito, saciedad temprana, aumento del apetito.

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

^cIncluye 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.

^dExcluye 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.

^eIncluye 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.

^fSe han notificado 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.

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

^hFrecuencia notificada como común en estudios pediátricos.

ⁱEdema gestacional, edema localizado, edema periférico.

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

^kSobrecarga 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.

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

* Para detalles adicionales, ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

El tratamiento con Dasatinib se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Su incidencia es más temprana y más frecuente en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica.

Sangrado

Se han notificado hemorragias relacionadas con el tratamiento en pacientes que tomaban Dasatinib, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC grado 3 ó 4.

Retención de líquidos

Reacciones adversas variadas como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como “retención de líquidos”. En un ensayo con pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico tras un seguimiento mínimo de 60 meses, la retención de líquidos relacionada con dasatinib incluyó derrame pleural (28%), edema superficial (14%), hipertensión pulmonar (5%), edema generalizado (4%) y derrame pericárdico (4%).

Fallo cardíaco congestivo/insuficiencia cardíaca y edema pulmonar se notificaron en < 2% de pacientes.

La tasa acumulativa de derrame pleural relacionado con dasatinib (todos los grados) a lo largo del tiempo fue del 10% a 12 meses, 14% a 24 meses, 19% a 36 meses, 24% a 48 meses y 28% a 60 meses.

Un total de 46 pacientes tratados con dasatinib tuvieron derrame pleural recurrente.

Diecisiete pacientes tuvieron 2 reacciones adversas separadas, 6 tuvieron 3 reacciones adversas, 18 tuvieron de 4 a 8 reacciones adversas y 5 tuvieron > 8 episodios de derrame pleural.

La mediana del tiempo del primer derrame pleural relacionado con dasatinib, grado 1 o 2 fue de 114 semanas (rango: 4 a 299 semanas). Menos del 10% de los pacientes tuvieron derrame pleural grave (grado 3 o 4) relacionado con dasatinib. La mediana del tiempo hasta la primera incidencia de derrame pleural de grado ≥ 3 relacionado con dasatinib fue de 175 semanas (rango: 114 a 274 semanas). La mediana de duración del derrame pleural relacionado con dasatinib (todos los grados) fue 283 días (~ 40 semanas).

El derrame pleural fue generalmente reversible y se manejó suspendiendo el tratamiento con Dasatinib y utilizando diuréticos u otras medidas de soporte adecuadas.

Entre los pacientes tratados con dasatinib con derrame pleural relacionado con él, (n=73), 45 (62%) tuvieron interrupciones de la dosis y 30 (41%) tuvieron reducciones de dosis. Adicionalmente, 34 (47%) recibieron diuréticos, 23 (32%) recibieron corticosteroides y 20 (27%) recibió ambos corticosteroides y diuréticos. A nueve (12%) de pacientes se les realizó una toracocentesis terapéutica.

Seis por ciento de pacientes tratados con dasatinib interrumpieron el tratamiento debido a derrame pleural relacionado.

El derrame pleural no impidió a los pacientes obtener una respuesta. Entre los pacientes tratados con dasatinib con derrame pleural, un 96% alcanzó una RCyC, un 82% alcanzó RMM y un 50% alcanzó una RM4,5 a pesar de las interrupciones y ajustes de dosis.

Se han notificado 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 (HTPA)

Se han notificado casos de hipertensión pulmonar arterial precapilar (HTPA) confirmada por cateterismo derecho asociados al tratamiento con dasatinib. En estos casos, la HTPA se notificó después del inicio del tratamiento con dasatinib, incluyendo pacientes en tratamiento de más de un año de duración. En estas notificaciones, los pacientes con HTPA estaban tomando con frecuencia medicamentos concomitantes o tenían otras comorbilidades además de la patología maligna de base.

En algunos pacientes con HTPA se ha observado mejoría en los parámetros clínicos y hemodinámicos tras suspender el tratamiento con dasatinib.

Prolongación QT

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, un paciente (< 1%) de los pacientes tratados con Dasatinib tuvieron un QTcF > 500 mseg tras un seguimiento mínimo de 12 meses. No se notificó un QTcF > 500 mseg en ningún paciente adicional tras un seguimiento mínimo de 60 meses.

En 5 estudios Fase II, en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se obtuvieron repetidamente ECGs en condiciones basales y a tiempos pre-especificados durante el tratamiento de 865 pacientes que recibieron 70 mg de Dasatinib dos veces al día. Estos ECGs fueron valorados de forma centralizada. El intervalo QT se corrigió por la frecuencia cardíaca mediante el método Fridericia. Para todos los valores post-administración recogidos durante el día 8, el cambio medio respecto a los valores basales del intervalo QTcF estuvo entre 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, en 15 (1%) pacientes se notificó como reacción adversa la prolongación QTc informado como una reacción adversa. Veintiún pacientes (1%) presentaron un QTcF > 500 mseg.

Reacciones adversas cardíacas

Los pacientes con factores de riesgo o con historial de enfermedad cardíaca deben ser monitorizados cuidadosamente para los signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca y deberán ser evaluados y tratados adecuadamente.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Leucemia mieloide crónica (LMC)

En la Tabla 6 se observan las reacciones adversas (sin incluir alteraciones de laboratorio) que se informaron en por lo menos el 10% de los pacientes adultos con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica y en las Tablas 8 y 10 para pacientes con LMC que presentaron resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.

Tabla 6:	Reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ de los pacientes adultos con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica (seguimiento mínimo de 60 meses)			
	Todos los grados		Grado 3/4	
	Dasatinib (n = 258)	Imatinib (n = 258)	Dasatinib (n = 258)	Imatinib (n = 258)
Reacción adversa	Porcentaje (%) de pacientes			
Retención de líquidos	38	45	5	1
Derrame pleural	28	1	3	0
Edema superficial localizado	14	38	0	<1
Hipertensión pulmonar	5	<1	1	0
Edema generalizado	4	7	0	0
Derrame pericárdico	4	1	1	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/disfunción cardíaca ^a	2	1	<1	<1
Edema pulmonar	1	0	0	0
Diarrea	22	23	1	1
Dolor musculoesquelético	14	17	0	<1
Erupción ^b	14	18	0	2
Cefalea	14	11	0	0
Dolor abdominal	11	8	0	1
Fatiga	11	12	<1	0
Náuseas	10	25	0	0
Mialgia	7	12	0	0
Artralgia	7	10	0	<1
Hemorragia ^c	8	8	1	1
Sangrado digestivo	2	2	1	0
Otro sangrado ^d	6	6	0	<1
Sangrado en el SNC	<1	<1	0	<1
Vómito	5	12	0	0
Calambres	5	21	0	<1

a Incluye insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, insuficiencia diastólica, disminución de la fracción de eyección, e insuficiencia ventricular izquierda.

b Incluye eritema, eritema multiforme, erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción papular, erupción pustulosa, exfoliación de la piel, y erupción vesicular.

c Reacción adversa de especial interés con una frecuencia <10%.

d Incluye hemorragia conjuntival, hemorragia en el oído, equimosis, epistaxis, hemorragia ocular, sangrado gingival, hematoma, hematuria, hemoptisis, hematoma intraabdominal, petequias, hemorragia de la esclerótica, hemorragia uterina, y hemorragia vaginal.

En la Tabla 7 se observa una comparación de las tasas acumuladas de reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con un seguimiento mínimo de 1 y 5 años en un ensayo aleatorizado de pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica tratados con dasatinib.

Tabla 7:	Reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ de los pacientes adultos con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica en la rama tratada con dasatinib (n = 258)			
	Mínimo de 1 año de seguimiento		Mínimo de 5 años de seguimiento	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Reacción adversa	Porcentaje (%) de pacientes			
Retención de líquidos	19	1	38	5
Derrame pleural	10	0	28	3
Edema superficial localizado	9	0	14	0
Hipertensión pulmonar	1	0	5	1
Edema generalizado	2	0	4	0
Derrame pericárdico	1	<1	4	1
Insuficiencia cardíaca congestiva/disfunción cardíaca ^a	2	<1	2	<1
Edema pulmonar	<1	0	1	0
Diarrea	17	<1	22	1
Dolor musculoesquelético	11	0	14	0
Erupción ^b	11	0	14	0
Cefalea	12	0	14	0
Dolor abdominal	7	0	11	0
Fatiga	8	<1	11	<1
Náuseas	8	0	10	0

a Incluye insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, insuficiencia diastólica, reducción de la fracción de eyección, e insuficiencia ventricular izquierda.

b Incluye eritema, eritema multiforme, erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción papular, erupción pustulosa, exfoliación de la piel, y erupción vesicular.

A los 60 meses, hubo 26 muertes en el grupo tratado con dasatinib (10,1%) y 26 muertes en el grupo tratado con imatinib (10,1%); el investigador consideró que 1 muerte de cada grupo estaba relacionada con el tratamiento del estudio.

Tabla 8:	Reacciones adversas informadas en $\geq$ 10% de los pacientes adultos con LMC crónica que presentaron resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib (seguimiento mínimo de 84 meses)	
	100 mg una vez al día	
	Crónica (n = 165)	
	Todos los grados	Grado 3/4
Reacción adversa	Porcentaje (%) de pacientes	
Retención de líquidos	48	7
Edema superficial localizado	22	0
Derrame pleural	28	5
Edema generalizado	4	0
Derrame pericárdico	3	1
Hipertensión pulmonar	2	1
Cefalea	33	1
Diarrea	28	2
Fatiga	26	4
Disnea	24	2
Dolor musculoesquelético	22	2
Nauseas	18	1
Erupción cutánea ^a	18	2
Mialgia	13	0
Artralgia	13	1
Infección (bacteriana, viral, fúngica y no especificada)	13	1
Dolor abdominal	12	1
Hemorragia	12	1
Sangrado digestivo	2	1
Prurito	12	1
Dolor	11	1
Estreñimiento	10	1

a Incluye erupción medicamentosa, eritema, eritema multiforme, eritrosis, erupción exfoliativa, eritema generalizado, erupción genital, erupción por calor, milia, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, irritación de la piel, urticaria vesiculosa, y erupción vesicular.

En la Tabla 9 se presentan las tasas acumuladas de determinadas reacciones adversas informadas en el tiempo en los pacientes tratados con la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez al día en el ensayo aleatorizado de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia al imatinib.

Tabla 9:	Reacciones adversas seleccionadas informadas en el ensayo de optimización de la dosis en adulto (LMC en fase crónica con intolerancia o resistencia al imatinib)^a					
	Seguimiento mínimo de 2 años		Seguimiento mínimo de 5 años		Seguimiento mínimo de 7 años	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Reacción adversa	Porcentaje (%) de pacientes					
Diarrea	27	2	28	2	28	2
Retención de líquidos	34	4	42	6	48	7
Edema superficial	18	0	21	0	22	0
Derrame pleural	18	2	24	4	28	5
Edema generalizado	3	0	4	0	4	0
Derrame pericárdico	2	1	2	1	3	1
Hipertensión pulmonar	0	0	0	0	2	1
Hemorragia	11	1	11	1	12	1
Sangrado digestivo	2	1	2	1	2	1

^a Resultados del ensayo aleatorizado de optimización de la dosis informados en la población tratada con la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez al día (n=165).

Tabla 10:	Reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ de los pacientes adultos con LMC en fase avanzada con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib					
	140 mg una vez al día					
	Acelerada (n = 157)		Blástica mieloide (n = 74)		Blástica linfóide (n = 33)	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Reacción adversa	Porcentaje (%) de pacientes					
Retención de líquidos	35	8	34	7	21	6
Edema superficial localizado	18	1	14	0	3	0
Derrame pleural	21	7	20	7	21	6
Edema generalizado	1	0	3	0	0	0
Derrame pericárdico	3	1	0	0	0	0

Insuficiencia cardíaca congestiva/ disfunción cardíaca ^a	0	0	4	0	0	0
Edema pulmonar	1	0	4	3	0	0
Cefalea	27	1	18	1	15	3
Diarrea	31	3	20	5	18	0
Fatiga	19	2	20	1	9	3
Disnea	20	3	15	3	3	3
Dolor musculoesquelético	11	0	8	1	0	0
Nauseas	19	1	23	1	21	3
Erupción cutánea ^b	15	0	16	1	21	0
Artralgia	10	0	5	1	0	0
Infección (bacteriana, viral, fúngica y no especificada)	10	6	14	7	9	0
Hemorragia	26	8	19	9	24	9
Sangrado digestivo	8	6	9	7	9	3
Sangrado en el SNC	1	1	0	0	3	3
Vómitos	11	1	12	0	15	0
Pirexia	11	2	18	3	6	0
Neutropenia febril	4	4	12	12	12	12

a Incluye disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, miocardiopatía congestiva, disfunción diastólica, reducción de la fracción de eyección, e insuficiencia ventricular.

b Incluye erupción medicamentosa, eritema, eritema multiforme, eritrosis, erupción exfoliativa, eritema generalizado, erupción genital, erupción por calor, milia, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, exfoliación de la piel, irritación de la piel, urticaria vesiculosa, y erupción vesicular.

Además, hubo dos estudios en un total de 161 pacientes pediátricos con LLA Ph+ en los que se administró Dasatinib en combinación con quimioterapia. En el estudio pivotal, 106 pacientes 21 pediátricos recibieron Dasatinib en combinación con quimioterapia en un régimen de dosificación continua. En un estudio de soporte, de 55 pacientes pediátricos, 35 recibieron Dasatinib en combinación con quimioterapia en un régimen de dosificación discontinua (dos semanas de tratamiento seguido de una a dos semanas de descanso) y 20 recibieron Dasatinib en combinación con quimioterapia en un régimen de dosificación continua. Entre los 126 pacientes pediátricos con LLA Ph+ tratados con Dasatinib en régimen de dosificación continua, la duración media de la terapia fue de 23,6 meses (rango de 1,4 a 33 meses).

De los 126 pacientes pediátricos con LLA Ph+ en régimen de dosificación continua, 2 (1,6%) experimentaron reacciones adversas que llevaron a la interrupción del tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas en estos dos estudios pediátricos con una frecuencia de $\geq 10\%$ en pacientes con un régimen de dosificación continua se muestran en la Tabla 11. Cabe destacar que el derrame pleural se notificó en 7 (5,6%) pacientes en este grupo y, por lo tanto, no se incluye en la tabla.

Tabla 11:	Reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ de los pacientes pediátricos con LLA Ph+ tratados con Dasatinib en un régimen de dosificación continuo en combinación con quimioterapia (N=126)^a	
	Porcentaje (%) de pacientes	
	Todos los grados	Grado 3/4
Reacción adversa		
Neutropenia febril	27,0	26,2
Nauseas	20,6	5,6
Vómitos	20,6	4,8
Dolor abdominal	14,3	3,2
Diarrea	12,7	4,8
Pirexia	12,7	5,6
Cefalea	11,1	4,8
Apetito disminuido	10,3	4,8
Fatiga	10,3	0

^aEn el estudio pivotal, entre un total de 106 pacientes, 24 pacientes recibieron polvo para suspensión oral al menos una vez, 8 de los cuales recibieron polvo para suspensión oral exclusivamente.

Alteraciones de laboratorio

Se informó mielosupresión frecuentemente en todas las poblaciones de pacientes. La frecuencia de neutropenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 ó 4 fue mayor en los pacientes con LMC en fase avanzada que en los pacientes con LMC en fase crónica (Tablas 12 y 13). Se informó mielosupresión en pacientes con valores de laboratorio iniciales normales, así como también en pacientes con alteraciones de laboratorio preexistentes. Los pacientes que experimentaron mielosupresión grave generalmente se recuperaron después de la interrupción o reducción de la dosis; el tratamiento se discontinuó permanentemente en el 2% de los pacientes adultos con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica y en el 5% de los pacientes adultos con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.

Se informaron aumentos de las transaminasas o de la bilirrubina de grado 3 ó 4 e hipocalcemia, hipopotasemia e hipofosfatemia de grado 3 ó 4 en los pacientes con LMC en todas las fases, aunque con mayor frecuencia en los pacientes con LMC en crisis blástica mieloide o linfóide. En general, los aumentos de las transaminasas o la bilirrubina se trataron con reducción o interrupción de la dosis. Los pacientes que desarrollaron

hipocalcemia de grado 3 ó 4 durante el tratamiento con dasatinib frecuentemente se recuperaron con suplementos orales de calcio.

Las alteraciones de laboratorio informadas en pacientes adultos con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica se presentan en la Tabla 12. No hubo discontinuaciones del tratamiento con dasatinib en esta población de pacientes debido a los parámetros bioquímicos de laboratorio.

Tabla 12:	Alteraciones de laboratorio de grado ≥ 3 de los CTC en pacientes adultos con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica (seguimiento mínimo de 60 meses)	
	Dasatinib (n = 258)	Imatinib (n = 258)
	Porcentaje (%) de pacientes	
Parámetros hematológicos		
Neutropenia	29	24
Trombocitopenia	22	14
Anemia	13	9
Parámetros bioquímicos		
Hipofosfatemia	7	31
Hipopotasemia	0	3
Hipocalcemia	4	3
Aumento de la SGPT (ALT)	<1	2
Aumento de la SGOT (AST)	<1	1
Aumento de la bilirrubina	1	0
Aumento de la creatinina	1	1

Grados CTC: 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); aumento de la creatinina (grado 3 $> 3 - 6 \times$ límite superior normal (LSN), grado 4 $> 6 \times$ LSN); aumento de la bilirrubina (grado 3 $> 3 - 10 \times$ LSN, grado 4 $> 10 \times$ LSN); aumento de SGOT o SGPT (grado 3 $> 5 - 20 \times$ LSN, grado 4 $> 20 \times$ LSN); 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); hipopotasemia (grado 3 $< 3,0 - 2,5$ mmol/L, grado 4 $< 2,5$ mmol/L).

En la Tabla 12 se presentan las alteraciones de laboratorio informadas en pacientes con LMC que presentaron resistencia o intolerancia al imatinib y recibieron las dosis iniciales recomendadas de dasatinib por fase de la enfermedad.

Tabla 13: Alteraciones de laboratorio de grado ≥ 3 de los CTC en los ensayos clínicos de LMC en adultos: resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.

	LMC en fase crónica 100 mg una vez al día (n=165)	LMC en fase avanzada 140 mg una vez al día		
		Fase acelerada (n=157)	Crisis blástica mieloide (n=74)	Crisis blástica linfoide (n=33)
Porcentaje (%) de pacientes				
Parámetros hematológicos*				
Neutropenia	36	58	77	79
Trombocitopenia	24	63	78	85
Anemia	13	47	74	52
Parámetros bioquímicos				
Hipofosfatemia	10	13	12	18
Hipopotasemia	2	7	11	15
Hipocalcemia	<1	4	9	12
Aumento de la SGPT (ALT)	0	2	5	3
Aumento de la SGOT (AST)	<1	0	4	3
Aumento de la bilirrubina	<1	1	3	6
Aumento de la creatinina	0	2	8	0

Grados CTC: 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); aumento de la creatinina (grado 3 $> 3 - 6 \times$ límite superior normal (LSN), grado 4 $> 6 \times$ LSN); aumento de la bilirrubina (grado 3 $> 3 - 10 \times$ LSN, grado 4 $> 10 \times$ LSN); aumento de la SGOT o la SGPT (grado 3 $> 5 - 20 \times$ LSN, grado 4 $> 20 \times$ LSN); 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); hipopotasemia (grado 3 $< 3,0 - 2,5$ mmol/L, grado 4 $< 2,5$ mmol/L).

* Los parámetros hematológicos para la dosis de 100 mg una vez al día en la LMC en fase crónica reflejan un seguimiento mínimo de 60 meses.

En los pacientes adultos con LMC en fase crónica que presentaron resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, las citopenias de grado 3 ó 4 acumuladas fueron similares a los 2 y 5 años e incluyeron: neutropenia (36% vs. 36%), trombocitopenia (23% vs. 24%), y anemia (13% vs. 13%).

Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (Ph+ ALL) en adultos

En total, 135 pacientes adultos con LLA Ph+ recibieron tratamiento con dasatinib en los estudios clínicos. La mediana de duración del tratamiento fue de 3 meses (rango 0,03–31 meses). El perfil de seguridad de los pacientes con LLA Ph+ fue similar al de los pacientes con LMC en crisis blástica linfoide. Las reacciones adversas informadas con más frecuencia incluyeron retención de líquidos, como derrame pleural (24%) y edema superficial (19%), y trastornos gastrointestinales como diarrea (31%), náuseas (24%), y vómitos (16%). También se informaron con frecuencia hemorragia (19%), pirexia (17%), erupción (16%), y disnea (16%). Las reacciones adversas serias informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron derrame pleural (11%), sangrado digestivo (7%), neutropenia febril (6%), e infección (5%).

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 de LMC, la tasa de anomalías de laboratorio fue consistente con el perfil conocido de parámetros de laboratorio en adultos.

En estudios pediátricos 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.

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 notificada como distensión abdominal, mareos, derrame pericárdico, fallo cardíaco congestivo y disminución de peso, por lo que deben monitorizarse cuidadosamente.

SOBREDOSIS

La experiencia de sobredosis con dasatinib en los estudios clínicos se limita a casos aislados. La mayor sobredosis, de 200 mg por día durante 1 semana, se informó en dos pacientes y ambos desarrollaron mielosupresión grave y hemorragia. Debido a que el dasatinib está asociado con mielosupresión grave, controlar cuidadosamente a los pacientes que tomen una dosis superior a la recomendada para detectar mielosupresión y administrar el tratamiento de apoyo apropiado.

La sobredosis aguda en animales estuvo asociada con cardiotoxicidad. La evidencia de cardiotoxicidad incluyó necrosis ventricular y hemorragia valvular/ventricular/auricular con

dosis únicas ≥ 100 mg/kg (600 mg/m²) en roedores. Se observó una tendencia al aumento de la presión arterial sistólica y diastólica en monos con dosis únicas ≥ 10 mg/kg (120 mg/m²).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Dasatinib es un **inhibidor de la tirosina cinasa** (agente antineoplásico o citostático). En concentraciones nanomolares, el dasatinib inhibe las siguientes quinasas: BCR-ABL, familia SRC (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2, y PDGFR β . Sobre la base de los estudios de modelado, se prevé que el dasatinib se unirá a varias conformaciones de la quinasa ABL.

In vitro, el dasatinib demostró actividad en líneas celulares de leucemia que representaban variantes de la enfermedad sensibles y resistentes al mesilato de imatinib. El dasatinib inhibió el crecimiento de líneas celulares de leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia linfoblástica aguda (LLA) con sobreexpresión de BCR-ABL. En las condiciones de los ensayos, el dasatinib pudo vencer la resistencia al imatinib causada por mutaciones del dominio quinasa de BCR-ABL, activación de vías de señalización alternativas que involucran quinasas de la familia SRC (LYN, HCK), y sobreexpresión de genes multirresistentes.

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

De 2440 pacientes tratados con dasatinib con todas las dosis evaluadas en los ensayos clínicos, en 16 pacientes (<1%) se informó prolongación del QTc como reacción adversa. Veintidós pacientes (1%) experimentaron QTcF > 500 ms. En 865 pacientes con leucemia tratados con dasatinib 70 mg BID en cinco estudios de fase 2, el cambio máximo medio en el QTcF (límite superior del IC del 90%) desde el inicio varió de 7 ms a 13,4 ms.

Un análisis de los datos de cinco estudios de fase 2 en pacientes (70 mg BID) y un estudio de fase 1 en sujetos sanos (dosis única de 100 mg) indica que existe un aumento máximo de 3 a 6 milisegundos en el intervalo QTc corregido por Fridericia desde el inicio en sujetos tratados con dosis terapéuticas de dasatinib, con límites superiores del intervalo de confianza del 95% asociado <10 mseg.

Farmacocinética

Bioequivalente: este producto ha demostrado su equivalencia terapéutica.

La farmacocinética del dasatinib presenta aumentos proporcionales a la dosis en el AUC y características de eliminación lineal en el rango de dosis de 15 mg/día (0,15 veces la dosis mínima recomendada aprobada) a 240 mg/día (1,7 veces la dosis máxima recomendada aprobada).

Con 100 mg QD, la concentración máxima en estado de equilibrio (C_{máx}) es de 82,2 ng/mL (CV% 69%), el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) es de 397 ng/mL*h (CV% 55%). La eliminación de dasatinib no varía en el tiempo. Cuando se

administra a sujetos adultos sanos en forma de comprimidos disueltos en jugo, la relación de las medias geométricas ajustada fue de 0,97 (IC del 90%: 0,85; 1,10) para la $C_{m\acute{a}x}$ y de 0,84 (IC del 90%: 0,78; 0,91) para el AUC en comparación con los comprimidos intactos.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) del dasatinib se observan entre 0,5 horas y 6 horas ($T_{m\acute{a}x}$) después de la administración oral.

Efecto de los alimentos

Una comida rica en grasas aumentó un 14% la media del AUC del dasatinib después de una sola dosis de 100 mg. El contenido calórico total de la comida rica en grasas era de 985 kcal. Las calorías derivadas de grasas, carbohidratos y proteínas de la comida rica en grasas eran del 52%, 34%, y 14%.

Distribución

El volumen aparente de distribución es de 2505 L (CV% 93%).

La unión del dasatinib a proteínas plasmáticas humanas in vitro fue aproximadamente del 96% y la de su metabolito activo fue del 93%, independientemente de la concentración en el rango de 100 ng/mL a 500 ng/mL.

El dasatinib es un sustrato de la P-gp in vitro.

Eliminación

La vida media de eliminación terminal promedio del dasatinib es de 3 horas a 5 horas. La media de la depuración total aparente es de 363,8 L/h (CV% 81,3%).

Metabolismo

En humanos, el dasatinib es metabolizado principalmente por la CYP3A4. La CYP3A4 es la principal enzima responsable de la formación del metabolito activo. Las enzimas flavina monooxigenasa 3 (FMO-3) y uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) también participan en la formación de los metabolitos del dasatinib.

La exposición del metabolito activo, que es equipotente al dasatinib, representa aproximadamente el 5% del AUC del dasatinib. Es improbable que el metabolito activo del dasatinib desempeñe un papel importante en la farmacología observada del medicamento. El dasatinib también tiene varios otros metabolitos oxidativos inactivos.

Excreción

Se elimina principalmente en las heces. Después de una sola dosis oral radiomarcada de dasatinib, el 4% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y el 85% en las heces dentro de los 10 días. El dasatinib sin cambios representó el 0,1% de la dosis administrada eliminada en la orina y el 19% de la dosis administrada eliminada en las heces, y el resto se eliminó en forma de metabolitos.

Poblaciones específicas

La edad (15 a 86 años), el sexo y la insuficiencia renal (depuración de creatinina de 21,6 mL/min a 342,3 mL/min estimada mediante Cockcroft Gault) no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del dasatinib.

Pacientes con insuficiencia hepática

En comparación con los sujetos con función hepática normal, los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) tuvieron disminuciones del 47% en la media de la $C_{m\acute{a}x}$ y del 8% en la media del AUC. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) tuvieron disminuciones del 43% en la media de la $C_{m\acute{a}x}$ y del 28% en la media del AUC, en comparación con los sujetos con función hepática normal.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, se administraron dosis orales de 0,3, 1 y 3 mg/kg/día de dasatinib a ratas. La dosis máxima dio lugar a un nivel de exposición plasmática al fármaco (AUC) aproximadamente del 60% de la exposición en humanos con 100 mg una vez al día. El dasatinib indujo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas y papilomas de células escamosas en el útero y el cuello de útero de las hembras que recibieron dosis altas y adenoma de próstata en los machos tratados con dosis bajas.

El dasatinib fue clastogénico cuando se evaluó in vitro en células de ovario de hámster chino, con y sin activación metabólica. El dasatinib no fue mutagénico cuando se evaluó en un ensayo de células bacterianas in vitro (prueba de Ames) y no fue genotóxico en el estudio de micronúcleos de rata in vivo.

El dasatinib no afectó el apareamiento ni la fertilidad de ratas macho y hembra con una exposición plasmática al fármaco (AUC) similar a la exposición en humanos con 100 mg diarios. En los estudios de dosis repetidas, la administración de dasatinib dio lugar a menor tamaño y secreción de las vesículas seminales, y próstata, vesículas seminales y testículos inmaduros. La administración de dasatinib causó inflamación y mineralización uterina en monos, y ovarios quísticos e hipertrofia de los ovarios en roedores.

Condición de almacenamiento

Almacenar a no más de 25°C

Mantener en su envase original y fuera del alcance de los niños

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.