

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	LEUNIB® (Dasatinib)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	100 mg
Presentación:	Estuche por un frasco de PEAD con 30 comprimidos recubiertos.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIO VARIFARMA S.A., Buenos Aires, Argentina.
Fabricante, país:	LABORATORIO VARIFARMA S.A., Buenos Aires, Argentina.
Número de Registro Sanitario:	036-19D2
Fecha de Inscripción:	26 de abril de 2019
Composición:	Cada comprimido recubierto contiene: Dasatinib 100,0 mg Lactosa monohidratada 135,0 mg
Plazo de validez:	24 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30° C.

Indicaciones terapéuticas:

Dasatinib está indicado para el tratamiento de:

Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica recién diagnosticada.

Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica, acelerada o mieloblástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.

Leucemia linfoblástica aguda con cromosomas Philadelphia positivo (LLA Ph+) y con resistencia o intolerancia a tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a dasatinib o a cualquier otro componente de Leunib.

Precauciones:

Prolongación del Intervalo QT

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

Hipertensión pulmonar arterial (HPA)

HPA ha sido reportada en asociación con el tratamiento de dasatinib en reportes de post-comercialización. En estos casos HPA fue reportada luego del inicio de la terapia, incluyendo después de un año o más.

Los pacientes deben ser evaluados por signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar la terapia con dasatinib. Un ecocardiograma debería ser realizado al inicio del tratamiento en cada paciente que presenta síntomas de enfermedad cardíaca o pacientes con factores de riesgo para enfermedades cardíacas o pulmonares. Pacientes que desarrollan disnea y fatiga luego del comienzo de la terapia, deben ser evaluados para etiologías comunes como derrame pleural, edema pulmonar, anemia o infiltración pulmonar. De acuerdo a las recomendaciones del manejo de las Reacciones Adversas no hematológicas, la dosis de dasatinib debe ser reducida o interrumpida. Si no se encuentra explicación, y no hay mejora durante la interrupción o disminución de la dosis, se debe considerar HPA. Si se confirma el diagnóstico de HPA, el dasatinib debe ser discontinuado permanentemente.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Disfunción Ventricular izquierda e infarto de Miocardio

Se han reportado caso de insuficiencia cardíaca congestiva, falla cardíaca e infarto de miocardio fatal.

Eventos adversos cardíacos fueron más frecuentes en pacientes con factores de riesgo o antecedentes de enfermedad cardíaca. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos o síntomas correspondientes a disfunción cardíaca.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de dasatinib en pacientes menores de 18 años de edad no se ha establecido.

Uso Geriátrico

No se observaron diferencias en la eficacia en los pacientes mayor o menor de edad. Aunque el perfil de seguridad del dasatinib en la población geriátrica fue similar al de la población de los más jóvenes, los pacientes de 65 años de edad o más tienen más probabilidades de presentar eventos de retención de líquido y disnea.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

No se han publicado estudios con dasatinib en pacientes con función renal reducida. Como el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos representa <4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

Lactosa

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

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Mielosupresión

El tratamiento con dasatinib está asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (Criterio de toxicidad común (CTC) del NIC Grado 3 ó 4). Su frecuencia es mayor en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en los pacientes con resistencia o

intolerancia a tratamiento previo con imatinib y con LMC en fase crónica, se informó mielosupresión de Grado 3 ó 4 con menor frecuencia en pacientes tratados con 100 mg una vez por día que en pacientes tratados con otros regímenes posológicos.

En pacientes resistentes o intolerantes al imatinib, los recuentos completos de sangre deben realizarse semanalmente durante los primeros dos meses y mensualmente de ahí en adelante, o según esté clínicamente indicado. En pacientes con LMC recientemente diagnosticada, los recuentos completos sanguíneos deben realizarse cada 2 semanas por las primeras 6 semanas, cada 3 meses durante 2 años y luego cada 6 meses.

La mielosupresión generalmente fue reversible y habitualmente manejada suspendiendo dasatinib temporalmente o reduciendo la dosis (Ver Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas).

Eventos Relacionados con Sangrado

Dasatinib, además de causar trombocitopenia en sujetos humanos, generó disfunción plaquetaria in vitro. Se reportaron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SCN), incluso algunas fatales, en < 1% de los pacientes que recibieron Dasatinib.

Se reportaron hemorragias gastrointestinales grave, incluso algunas fatales, en el 4% de los pacientes y generalmente requirieron interrumpir el tratamiento y transfusiones. Otros casos de hemorragia grave ocurrieron en el 2% de los pacientes. La mayoría de los eventos de sangrado estuvieron asociados con trombocitopenia grave (grado 3 ó 4).

Se debe tener precaución con los pacientes que reciben medicamentos que inhiben la función plaquetaria o anticoagulantes.

Retención de Líquido

Dasatinib se asocia con la retención de líquido. Se reportaron casos de retención de líquidos grave en el 10% de los pacientes como máximo, casos de ascitis y edema generalizado en <1% de los pacientes y edema pulmonar grave en el 1% de los pacientes.

Los pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de derrame pleural como disnea o tos seca deben ser evaluados mediante radiografía de tórax. El derrame pleural grave puede requerir toracocentesis y terapia de oxígeno. Los eventos de retención de líquidos generalmente se manejaron con medidas de atención complementaria que incluyen diuréticos o tratamientos cortos con esteroides. En los estudios de optimización de la dosis, se informaron eventos de retención de líquidos con menor frecuencia en el régimen de dosis de una vez por día que con los otros regímenes posológicos.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas más comunes incluyen retención de fluido, desórdenes gastrointestinales, retención de fluidos severa que puede resultar en efusión pleural y pericárdica, edema pulmonar y ascitis. Se han reportado hemorragias severas del SNC, algunas veces fatales, que pueden requerir interrupción del tratamiento y transfusiones.

La mielosupresión, manifestada como neutropenia, trombocitopenia, o anemia, ocurren más frecuentemente en pacientes con Leucemia mieloide crónica o leucemia linfoblástica aguda que en pacientes en fase crónica. La recuperación ocurre luego de la interrupción del tratamiento y/o reducción de la dosis.

Otros efectos adversos incluyen dolor de cabeza, pirexia, dolor músculo esquelético, fatiga, rash cutáneo, escalofríos y prurito. Se han reportado infecciones, incluyendo pneumonia. También pueden ocurrir falla cardíaca y arritmias. Dasatinib tiene el potencial de prolongar el intervalo QT, por lo que debe ser dado con precaución en pacientes con riesgo, como por ejemplo pacientes con hipocalcemia, hipomagnesemia y aquellos con terapia antiarrítmica o que recibieron altas dosis de antraciclinas.

Las principales siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

Mielosupresión (Advertencias y Precauciones)

Eventos relacionados con sangrado (Ver Advertencias y Precauciones).

Retención de líquidos (Ver Advertencias y Precauciones).

Prolongación del intervalo QT (Ver Advertencias y Precauciones).

Insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda e infarto de miocardio (Ver Advertencias y Precauciones).

Hipertensión Pulmonar Arterial (Ver Advertencias y Precauciones).

Infecciones e infestaciones	
Muy Común	Infección (incluyendo bacteriana, viral, fúngica)
Común	Pneumonía, infecciones del tracto respiratorio superior/inflamación, infección por virus de herpes, sepsis (incluyendo desenlace fatal)
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)	
Poco común	Síndrome de lisis tumoral
Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático	
Común	Neutropenia febril, pancitopenia
Raro	Aplasia medular de células rojas
Desórdenes del sistema inmune	
Poco común	Hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)
Desórdenes metabólicos y de nutrición	
Común	Anorexia, desórdenes del apetito, hiperuricemia
Poco Común	Hipoalbuminemia
Desórdenes psiquiátricos	
Común	Depresión, insomnio
Poco Común	Ansiedad, estado confusional, labilidad afectiva, disminución libido.
Desórdenes Sistema nervioso	
Muy común	Dolor de cabeza
Común	Neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgresia, somnolencia.
Poco Común	Sangrados SNC **, síncope, temblores, amnesia
Raro	Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsión, neuritis óptica, parálisis del nervio VII
Desórdenes Oculares	
Común	Desórdenes visuales (molestia visual, visión borrosa, agudeza visual reducida), sequedad de ojo.
Poco Común	Conjuntivitis
Raro	Daño visual
Desórdenes del oído y laberinto	
Común	Tinnitus
Poco común	Vértigo

Estas reacciones son presentadas por Sistema de Clasificación de Órganos y por frecuencia. Las frecuencias son definidas como: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles de post comercialización).

Tabla 2. Tabla resumiendo las Reacciones Adversas.

Desórdenes cardíacos	
Común	Falla cardíaca congestiva/disfunción cardíaca ^b , efusión pericárdica ^a , arritmia, palpitaciones.
Poco común	Infarto de miocardio*, electrocardiograma Qt prolongado*, pericarditis, arritmia ventricular, angina pectoris, cardiomegalia
Raro	Cor pulmonale, miocarditis, síndrome agudo coronario
Desconocido	Fibrilación atrial / aleteo atrial
Desórdenes vasculares	
Muy común	Hemorragia ^c
Común	Hipertensión, sofocos
Poco común	Hipotensión, tromboflebitis
Raro	Livedo reticularis
Desconocido	Trombosis / embolismo (incluyendo embolia pulmonar y trombosis venosa profunda)
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy común	Efusión pleural*, disnea, tos
Común	Edema pulmonar*, hipertensión pulmonar*, infiltración pulmonar, neumonitis
Poco común	Broncoespasmo, asma
Raro	Síndrome distress respiratorio agudo
Desconocido	Enfermedad pulmonar intersticial, Hipertensión pulmonar arterial
Desórdenes gastrointestinales	
Muy común	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Común	Sangrados gastrointestinal*, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa, dispepsia, distensión abdominal, constipación, desórdenes del tejido bucal.
Poco común	Pancreatitis, úlcera gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis*, fisura anal, disfagia
Raro	Gastroenteropatía de pérdida de proteína, íleo
Desconocido	Hemorragia gastrointestinal fatal*
Desórdenes hepatobiliares	
Poco Común	Hepatitis, colecistitis, colestasis
Desórdenes cutáneos y subcutáneos	
Muy común	Rash cutáneo ^d
Común	Alopecia, dermatitis, pruritus, acné, sequedad de piel, urticaria, hiperhidrosis.
Poco común	Dermatosis neutrofílica febril aguda, fotosensibilidad, desórdenes en la pigmentación, panniculitis, úlcera de la piel, desórdenes de uñas, síndrome eritrodisestesia palmar-plantar
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Muy común	Dolor musculoesquelético
Común	Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular
Poco común	Rabdomiólisis, inflamación muscular
Desórdenes renal y urinarios	
Poco común	Falla renal, frecuencia urinaria, proteinuria
Desórdenes sistema reproductivo y mamarios	
Poco común	Ginecomastia, menstruación irregular
Desórdenes generales	
Muy común	Retención de fluidos*, fatiga, edema superficial ^a , pirexia
Común	Astenia, dolor, dolor de pecho, edema generalizado*, escalofríos, aumento de peso, disminución de peso
Poco común	Malestar, intolerancia a la temperatura, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea

a Incluye hematoma cerebral, hemorragia cerebral, hematoma extradural, hemorragia intracraneal, shock hemorrágico, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural y hemorragia subdural.

b Incluye disfunción ventricular, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva, disfunción diastólica, disminución de la fracción de eyección y falla ventricular.

c Excluye sangrado gastrointestinal y sangrado de SNC, se encuentran descritos en los sistemas respectivos.

D Incluye eritema, eritema multiforme, eritrosis, rash exfoliativo, eritema generalizado, erupción genital, mili, rash eritematoso, rash generalizado, rash máculo-papular, rash prurítico, rash vascular, exfoliación cutánea, irritación y urticaria vesiculosa.

* Para detalles adicionales, ver Advertencias y Precauciones.

Hematológicas

Las siguientes anormalidades de laboratorio grado 3 ó 4 fueron reportadas luego de un mínimo de 12 meses de tratamiento: neutropenia (12%), trombocitopenia (19%) y anemia (10%). Luego de un mínimo de 36 meses, las tasas acumulativas de neutropenia, trombocitopenia y anemia fueron 24%, 19% y 12 % respectivamente.

En pacientes con LMC con resistencia o intolerancia a terapias previas con imatinib, citopenias fueron hallazgos constantes. De todos modos, la ocurrencia de citopenias fueron dependientes del estadio de la enfermedad. La frecuencia de anormalidades hematológicas son presentadas en la Tabla 3.

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

Diarrea	Fase crónica	Fase acelerada	Fase mieloide blástica	Fase linfoblástica y ALL Ph+
Parámetro hematológico	Porcentaje (%) de Pacientes			
Neutropenia	48	69	80	79
Trombocitopenia	42	72	82	78
Anemia	19	55	75	46
Grados de citopenias: neutropenia (Grado 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9 / l$, Grado 4 $< 0,5 \times 10^9 / l$); Trombocitopenia (Grado 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9 / l$, Grado 4 $< 25 \times 10^9 / l$); Anemia (hemoglobina Grado 3 $\geq 65 - < 80 g/l$, Grado 4 $< 65 g/l$)				

En los pacientes que experimentaron mielosupresión severa, la recuperación generalmente ocurrió después de la interrupción o reducción de la dosis; la discontinuación permanente del tratamiento ocurrió en el 5% de los pacientes con LMC en fase crónica recientemente previo con imatinib (Ver Advertencias y precauciones). La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento sin posterior evidencia de mielosupresión.

Bioquímicos

En pacientes con LMC en fase crónica, se han reportado hipofosfatemia grado 3 ó 4 en un 4% de los pacientes tratados, elevaciones de las transaminasas en grado 3 ó 4, creatinina y bilirrubina en $\leq 1\%$ de los pacientes, luego de un mínimo de 12 meses de seguimiento. Luego de un mínimo de 36 meses de seguimiento, la tasa acumulativa de hipofosfatemia grado 3 ó 4 fue del 7%, elevación de creatinina grado 3 ó 4 y bilirrubina fue de 1% y elevaciones de transaminasas grado 3 ó 4 permanecieron en menos de 1%.

El tratamiento con dasatinib no fue discontinuado debido a estos parámetros bioquímicos.

Posología y modo de administración:

La dosis inicial recomendada para la leucemia mieloide crónica (LMC) es de 100 mg administrado oralmente una vez al día. La dosis inicial recomendada para leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada, leucemia mieloide crónica (LMC) en fase mieloblástica o linfoblástica, o LLA Ph+ es de 140 mg administrado oralmente una vez al día. No se deben partir o triturar los comprimidos recubiertos; deben tragarse enteros. Puede tomarse con o sin alimentos, ya sea en la mañana o en la noche.

Modificación de la dosis

Inductores potentes de CYP3A4 concomitantes:

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. En caso que se deba coadministrar un inductor potente de CYP3A4, se debe considerar un aumento de la dosis. Si se aumenta la dosis, debe monitorizarse cuidadosamente al paciente para detectar toxicidad (ver Interacciones Farmacológicas).

Inhibidores potentes de CYP3A4 concomitantes:

Los inhibidores de CYP3A4 (por ej, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y variconazol) 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, si es posible, la selección de una medicación concomitante alternativa con un potencial nulo o mínimo de inhibición de enzimas. Si se debe administrar dasatinib con un inhibidor de CYP3A4 potente, se debe considerar una disminución de la dosis hasta 20 mg diarios. No obstante, no hay datos clínicos sobre estos ajustes de dosis obtenidos de pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4. Si no se tolera dasatinib después de la disminución de la dosis, el uso de inhibidores potentes de CYP3A4 debe interrumpirse, o bien dasatinib debe suspenderse hasta que el tratamiento con el inhibidor haya terminado. Cuando se interrumpa el uso de los inhibidores potentes, debe permitirse un período de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis de dasatinib. (Ver Interacciones Farmacológicas)

Incremento gradual de la dosis

De acuerdo a datos publicados, se permitió el incremento gradual 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 pacientes adultos con LMC y LLA Ph+, que no habían alcanzado una respuesta hematológica o citogénica a la dosis inicial recomendada.

Ajustes de la dosis para reacciones adversas

Mielosupresión

La mielosupresión puede controlarse mediante la interrupción o reducción de la dosis o la discontinuación de la terapia. Se ha utilizado el factor de crecimiento hematopoyético en pacientes con mielosupresión resistente. Las normas para las modificaciones de la dosis están resumidas en la Tabla 1.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Neutropenia y Trombocitopenia *RAN: Recuento absoluto de neutrófilos (absolute neutrophil count, ANC)

LMC en Fase Crónica (dosis inicial de 100 mg una vez al día)	RAN* <0,5 x 10 ⁹ /L O Plaquetas <50x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpir Dasatinib hasta que RAN ≥ 1,0 x 10⁹/L y plaquetas ≥ 50⁹/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 10⁹/L u ocurre recurrencia de RAN <0,5 x 10⁹/L durante > 7 días, repetir el Paso 1 y reanudar el Dasatinib con una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir adicionalmente la dosis a 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir dasatinib (para pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo, incluyendo imatinib).
LMC en Fase Acelerada, LMC en Fase Blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg una vez al día)	RAN* <0,5 x 10 ⁹ /L O Plaquetas < 10 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobar 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 RAN ≥ 1,0 x 10⁹/L y plaquetas ≥20 x 10⁹/L y reanudar el tratamiento a la dosis inicial original. 3. Si hay recurrencia de citopenia, repetir el Paso 1 y reanudar con Dasatinib 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 relacionado con la leucemia, considere un incremento gradual de la dosis hasta 180 mg una vez al día.

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 recomponer el tratamiento de la manera apropiada con una dosis reducida que depende de la gravedad inicial del evento.

Derrame pleural

Si un derrame pleural es diagnosticado, interrumpir dasatinib hasta que el paciente este asintomático o haya retornado al estado basal. Si el episodio no mejora dentro de una semana aproximadamente, considerar el uso de diuréticos, corticoides o ambos administrados concomitantemente. Luego de la resolución del primer episodio, considerar la reintroducción de dasatinib al mismo nivel de dosis.

Luego de la resolución de otro episodio posterior, reintroducir dasatinib con un nivel de reducción de dosis. Luego de un episodio severo (grado 3 ó 4), el tratamiento debe restablecerse con una reducción de dosis de acuerdo a la severidad del cuadro.

Pacientes pediátricos

No está recomendado el uso de dasatinib 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 publicado estudios con dasatinib en pacientes con función renal reducida. Como el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos representa <4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib

El uso concomitante de dasatinib y los fármacos que inhiben CYP3A4 pueden aumentar la exposición a dasatinib y debería evitarse. En pacientes que reciben tratamiento con dasatinib, se debe considerar la monitorización meticulosa para detectar toxicidad y una reducción de la dosis de dasatinib si no puede evitarse una administración sistemática de un potente inhibidor de CYP3A4 ver ajuste de Dosis (Posología y Forma de Administración).

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib

Inductores de CYP3A4, tales como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína y rifampicina, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de dasatinib. Se deben considerar agentes alternativos con menor potencial de inducción enzimática. Si se debe administrarse Dasatinib con un inductor CYP3A4, debe considerarse un aumento de la dosis de Dasatinib (ver Posología y Forma de Administración).

Antiácidos

Dado que la solubilidad de dasatinib depende del pH. Cuando se administra hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio en forma concomitante con una dosis de 50 mg de Dasatinib, se observa una reducción en la ABC de dasatinib del 55% y una reducción de la Cmax del 58%.

La administración simultánea de Dasatinib con antiácidos debe evitarse. Si se requiere tratamiento con antiácidos, la dosis de antiácidos debe administrarse al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de Dasatinib.

Antagonistas H2/Inhibidores de la Bomba de Protones

La supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones (por ej. Famotidina y omeprazol) probablemente reduzca la exposición a Dasatinib. No se recomienda el uso concomitante de antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones con Dasatinib.

Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por dasatinib

Dasatinib es sustrato del citocromo P450, por lo cual puede alterar las concentraciones plasmáticas de otras drogas que son sustratos de dicha enzima.

Por lo tanto, los sustratos de CYP3A4 que tienen un índice terapéutico estrecho como alfentanil, astemizol, terfenadina, cisaprida, ciclosporina, fentanilo, pimozina, quinidina, sirolimus, tacrolimus, o alcaloides de la ergotamina (ergotamina, dihidroergotamina) deben ser administrados con cuidado en pacientes que reciben Dasatinib.

Uso en 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 recibieron dosis terapéuticas de dasatinib, se observó toxicidad embrio-fetal, incluyendo malformaciones esqueléticas, en ratas y conejos. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de dasatinib en mujeres embarazadas.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con dasatinib.

Lactancia

No hay suficiente información sobre la excreción en leche materna en humanos o animales. De todos modos la posibilidad de excreción de dasatinib no debe ser descartada. Durante el tratamiento con dasatinib, se debe suspender la lactancia.

Fertilidad

El efecto del dasatinib sobre el esperma es desconocido, por lo tanto los hombres y mujeres deben tomar medidas contraceptivas durante el tratamiento.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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.

Sobredosis:

La experiencia de sobredosis de dasatinib en estudios se limita a casos aislados. Se informó casos de sobredosis de 280 mg por día durante 1 semana en dos pacientes y ambos desarrollaron mielosupresión severa y hemorragia. Debido a que dasatinib está asociado a la mielosupresión severa (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones adversas), los pacientes que ingieran más de la dosificación recomendada deben supervisarse de cerca por si presentan mielosupresión y se les debe proporcionar el tratamiento complementario adecuado.

La sobredosis aguda en animales se asoció con la cardiotoxicidad.

Entre la evidencia de cardiotoxicidad se observó necrosis ventricular y hemorragia valvular/ventricular/auricular en dosis únicas ≥ 100 mg/kg (600 mg/m²) en roedores. Hubo una tendencia a un aumento de presión arterial sistólica y diastólica en monos con dosis únicas de ≥ 10 mg/kg (120 mg/m²).

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Centro Nacional de Toxicología.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01XE06

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores directos de la proteín quinasa.

Dasatinib a concentraciones normales, inhibe las siguientes quinasas:

BCR-ABL familia SRC (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2, y PDGFR β . Se predice que dasatinib se une a múltiples conformaciones de la quinasa ABL.

In vitro, dasatinib resultó activo en las líneas de células leucémicas lo que representa variantes de la enfermedad sensible y resistente al mesilato de imatinib. Dasatinib inhibió el crecimiento de líneas de células de leucemia mieloide crónica, LMC, y leucemia linfoblástica aguda (LLA), con sobre expresión de BCR-ABL. Dasatinib supera la resistencia a imatinib originada a partir de las mutaciones de los dominios BCR-ABL quinasa, activación de vías alternativas de señalización con participación de la quinasas de la familia SRC (LYN, HCK), y sobre expresión de genes de resistencia a fármacos múltiples.

Datos preclínicos de seguridad

El perfil de seguridad preclínico de dasatinib fue valorado en una batería de estudios in vitro e in vivo en ratones, ratas, monos y conejos. Las principales formas de toxicidad se presentaron en el sistema gastrointestinal, hematopoyético y linfoide.

La toxicidad gastrointestinal fue dosis limitante en ratas y monos, siendo el intestino el órgano diana de forma consistente. En las ratas, descensos mínimos o leves en los parámetros eritrocitarios, se acompañaron de cambios en la médula ósea; en los monos se detectaron cambios similares pero con una incidencia menor. La toxicidad linfoide observada

en ratas consistió en depleción linfóide de los ganglios linfáticos, el bazo y el timo, y disminución del peso de los órganos linfoides. Los cambios en el sistema gastrointestinal, hematopoyético y linfóide fueron reversibles después de la suspensión del tratamiento.

Se observaron cambios renales en monos tratados hasta 9 meses y se limitaron a un aumento de la mineralización renal de fondo. Se observó hemorragia cutánea en un estudio de toxicidad aguda, de dosis única oral en monos, pero no se observó en estudios de dosis repetidas en monos o ratas. En ratas, dasatinib inhibió la agregación plaquetaria in vitro y prolongó el tiempo de hemorragia in vivo, pero no provocó hemorragias espontáneas.

La actividad in vitro de dasatinib en los ensayos hERG y fibras de Purkinje sugería un potencial de prolongación de la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT). Sin embargo, en un estudio in vivo de dosis únicas en monos conscientes monitorizados a distancia, no hubo cambios en el intervalo QT ni en la forma de la onda del ECG.

Dasatinib no fue mutagénico en ensayos de células bacterianas in vitro (test de Ames) y no fue genotóxico en un estudio de micronúcleos de la rata in vivo. Fue clastogénico in vitro en la división de las células de ovario de hámster (COH) chino.

Dasatinib no afectó a la fertilidad tanto de machos como de hembras en un estudio convencional de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, pero provocó letalidad embrionaria a niveles de dosis que se aproximan a la exposición clínica en humanos. Asimismo en estudios de desarrollo embrionofetal, dasatinib provocó letalidad embrionaria asociada con disminución en el tamaño de las ratas recién nacidas y también alteraciones esqueléticas en el feto tanto en las ratas como en las conejas. Estos efectos aparecieron a dosis que no producían toxicidad materna e indica que dasatinib es un tóxico reproductivo selectivo desde la implantación hasta que se completa la organogénesis.

En ratones, dasatinib produjo inmunodepresión relacionada con la dosis y controlada eficazmente mediante reducción de la dosis y/o cambios en la pauta posológica. Dasatinib tuvo potencial fototóxico en un estudio de fototoxicidad de captación de rojo neutro in vitro en fibroblastos de ratón. Se consideró que dasatinib no era fototóxico in vivo después de una única administración por vía oral a ratones hembra sin pelo con un nivel de exposición de hasta 3 veces la exposición en humanos después de la administración de las dosis terapéuticas recomendadas (basadas en el área bajo la curva, AUC).

En un estudio de carcinogenicidad a dos años, las ratas recibieron dasatinib a dosis orales de 0,3, 1 y 3 mg/kg/día. La dosis más alta dió como resultado un nivel plasmático (AUC) generalmente equivalente a la exposición humana correspondiente al rango de dosis iniciales recomendadas desde 100 mg a 140 mg diarios. Se advirtió un incremento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas celulares escamosos y papilomas en útero y cervix en hembras a dosis altas y de adenomas de próstata en machos a dosis bajas. No se conoce la relevancia de los hallazgos de estudios de carcinogenicidad de ratas en los humanos.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Las concentraciones máximas en plasma ($C_{máx}$) de dasatinib se observan dentro 0,5 y 3 horas ($T_{máx}$) después de la administración oral. Dasatinib muestra aumentos proporcionales a la dosis en el Área Bajo la Curva (ABC) y características de eliminación lineal en el rango de dosis de 25 mg a 120 mg/dos veces al día. La vida media terminal promedio general de dasatinib es de 5 a 6 horas.

Distribución

Dasatinib tienen un volumen de distribución aparente de 2505 litros, lo que sugiere que el fármaco se distribuye extensamente en el espacio extravascular. La unión de dasatinib y su metabolito activo a las proteínas plasmáticas humanas in vitro es de aproximadamente el

96% y 93%, respectivamente, independientemente de la concentración en el rango de 100 a 500 ng/ml.

Metabolismo

Dasatinib es extensamente metabolizado en humanos con múltiples enzimas, implicando la generación de metabolitos. La principal enzima responsable del metabolismo de dasatinib es CYP3A4. La concentración plasmática y actividad in Vitro medida, indican que es poco probable que los metabolitos de dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacología del producto.

Eliminación

La eliminación se produce principalmente por la materia fecal.

Después de una dosis oral única de dasatinib marcado con [14C], aproximadamente el 4% y 85% de la radioactividad administrada se recupera en la orina y en la materia fecal, respectivamente, dentro de los 10 días. El dasatinib sin alteraciones representó el 0,1% y el 19% de la dosis administrada en la orina y materia fecal, respectivamente, y el resto de la dosis consiste en metabolitos.

Efectos de la Edad y el Sexo

Los análisis farmacocinéticos de los datos demográficos indican que no hay efectos clínicamente relevantes de edad y sexo en farmacocinética de dasatinib.

Disfunción Hepática y renal

Las dosis de dasatinib de 50 mg y 20 mg se evaluaron en pacientes con disfunción hepática moderada (clase C de Child-Pugh) y en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

También se evaluaron individuos control con función hepática normal que recibieron una dosis de 70 mg de dasatinib. En comparación con los sujetos con función hepática normal, los pacientes con disfunción hepática moderada tuvieron disminución en los valores $C_{máx}$ y ABC normalizados según la dosis de 47% y 8%, respectivamente. Los pacientes con disfunción hepática grave tuvieron una disminución en los valores de $C_{máx}$ normalizados según la dosis de 43% y en los valores de ABC normalizados según la dosis de 28%, en comparación con los individuos de control normales.

Estas diferencias en $C_{máx}$ y ABC no son clínicamente relevantes. El ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con disfunción hepática.

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Los comprimidos recubiertos con película constan de un núcleo del comprimido, rodeado de una cubierta pelicular para prevenir la exposición de los profesionales sanitarios al principio activo. Sin embargo, si los comprimidos recubiertos con película se aplastan o se rompen accidentalmente, los profesionales sanitarios deben llevar guantes desechables de quimioterapia para minimizar el riesgo de la exposición dérmica durante la correcta eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 26 de abril de 2019.