
GUÍA PARA MÉDICOS “DEAR DOCTOR”

DAPIBUS®

DASATINIB 20 mg - 50 mg – 70 mg – 100 mg

La siguiente información de seguridad complementa la información del prospecto de **DAPIBUS®** y tiene como finalidad recordar las principales pautas para el adecuado manejo de la medicación para disminuir los riesgos identificables, potenciales o desconocidos del dasatinib.

Este medicamento se encuentra bajo un plan de gestión de riesgos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Interacciones clínicamente relevantes

Dasatinib es un sustrato y un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4. Por lo tanto, existe la posibilidad de interacciones 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, jugo de pomelo) puede aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciban dasatinib.

El uso concurrente 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 coadministra dasatinib con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloide del cornezuelo de centeno (ergotamina, dihidroergotamina).

El uso concomitante de dasatinib y antagonistas de la histamina tipo 2 (p. ej. famotidina) o los inhibidores de la bomba de protones (p. ej. omeprazol) o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio puede disminuir 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 se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Su incidencia es más temprana y más frecuente en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. En pacientes adultos con LMC en fase avanzada o LLA Ph+, tratados con dasatinib como monoterapia, deben realizarse hemogramas completos cada semana durante los 2 primeros meses y posteriormente cada mes o cuando esté clínicamente indicado. La mielosupresión es generalmente reversible y normalmente se controla interrumpiendo temporalmente la administración de dasatinib o reduciendo la dosis.

Sangrado

En pacientes con LMC en fase crónica (n = 548), 5 pacientes (1%) que recibieron dasatinib tuvieron hemorragia grado 3 o 4. En ensayos clínicos en pacientes con LMC en fase avanzada que recibieron la dosis recomendada de dasatinib (n = 304) ocurrieron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SNC) en el 1% de los pacientes. Un caso fue mortal y se asoció según los criterios de toxicidad común (CTC) a trombocitopenia grado 4. Se produjo hemorragia gastrointestinal grado 3 o 4 en el 6% de los pacientes con LMC en fase avanzada y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 o 4 en el 2% de los pacientes con LMC en fase avanzada. La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con sangrados en estos pacientes fueron típicamente asociadas con trombocitopenia grado 3 o 4. Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* o *in vitro* sugieren que el tratamiento con dasatinib, afecta de modo reversible a la activación de plaquetas.

Hay que tener precaución si los pacientes utilizan antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

Retención de líquidos

Dasatinib está asociado con retención de líquidos. En el ensayo fase III en pacientes con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico, se notificó retención de líquidos grado 3 o 4 en 13 pacientes (5%) en el grupo de tratamiento con dasatinib y 2 pacientes (1%) en el grupo de tratamiento con imatinib tras un seguimiento mínimo de 60 meses. En todos los pacientes tratados con dasatinib, con LMC en fase crónica se produjo retención de líquidos grave en 32 pacientes (6%) de los que recibieron dasatinib a la dosis recomendada (n = 548). En ensayos clínicos en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que recibieron dasatinib a la dosis recomendada (n = 304) se notificó retención de líquidos grado 3 o 4 en el 8% de los pacientes, incluyendo derrame pleural y pericárdico grado 3 o 4 en el 7% y el 1% de los pacientes respectivamente. En estos pacientes se notificó edema pulmonar grado 3 o 4 e hipertensión pulmonar en el 1% de los pacientes.

Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural deberán ser evaluados por radiografía de tórax. Los derrames pleurales grado 3 o 4, pueden requerir toracentesis y oxigenoterapia. Las reacciones adversas con retención de líquidos se trataron normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides. Pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad que los pacientes jóvenes de experimentar episodios de derrame pleural, disnea, tos, derrame pericárdico e insuficiencia cardíaca congestiva, y deben ser monitorizados cuidadosamente. Se han notificado también casos de quilotórax en pacientes que presentan derrame pleural.

Prolongación del intervalo QT

Datos *in vitro* sugieren que dasatinib puede prolongar la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QT). En 258 pacientes tratados con dasatinib y 258 pacientes tratados con imatinib, tras un seguimiento mínimo de 60 meses, en el ensayo fase III en pacientes con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico, se notificó 1 paciente (< 1%) en cada grupo una prolongación del QTc como reacción adversa. La mediana de cambio en el QTcF desde el nivel basal fue de 3,0 mseg en los pacientes tratados con dasatinib comparados con los 8,2 mseg en los pacientes tratados con imatinib. Un paciente (< 1%) en cada grupo experimentó un QTcF > 500 mseg. En 865 pacientes con leucemia, tratados con dasatinib en estudios clínicos fase II, el cambio medio del intervalo QTc respecto a los valores basales, aplicando el método de Fridericia (QTcF) fue de 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg. De los 2.182 pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, que recibieron dasatinib en los ensayos clínicos, 15 (1%) pacientes presentaron prolongación del QTc como una reacción adversa. 21 de estos pacientes (1%) tuvieron un QTcF > 500 mseg.

La administración de dasatinib se debe hacer con precaución en pacientes que tienen o que pueden desarrollar prolongación del QTc. Esto incluye pacientes con hipocalcemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome del QT prolongado congénito, pacientes en tratamiento con drogas antiarrítmicas u otros productos medicinales que puedan dar prolongación del QT o altas dosis acumulativas de antraciclinas.

Antes de la administración de **DAPIBUS®** se deben corregir los valores de potasio o magnesio en sangre.

Reacciones adversas cardíacas

Dasatinib fue evaluado en un estudio clínico aleatorizado de 519 pacientes con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico, que incluía pacientes con enfermedad cardíaca previa. Se notificaron reacciones adversas cardíacas, tipo insuficiencia cardíaca congestiva /insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, arritmias, palpitaciones, prolongación del intervalo QT e infarto de miocardio (incluyendo episodios mortales) en pacientes que estaban tomando dasatinib. Las reacciones adversas cardíacas fueron más frecuentes en pacientes con factores de riesgo o con historial de enfermedad cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes) o con historial de enfermedad cardíaca (p.ej. intervención coronaria percutánea previa, enfermedad arterial coronaria documentada) deben ser monitorizados cuidadosamente para los signos y síntomas compatibles con insuficiencia cardíaca como dolor torácico, dificultad para respirar y diaforesis.

Se aparecen estos signos o síntomas clínicos, se aconseja al médico interrumpir la administración de dasatinib y considerar la necesidad de un tratamiento alternativo específico para LMC. Después de su resolución, debe realizarse una evaluación funcional antes de continuar el tratamiento con dasatinib. Dasatinib puede reintroducirse a la dosis original si las reacciones adversas fueron leves/moderadas ($\leq$ grado 2) y reintroducirse a una dosis reducida si las reacciones adversas fueron graves ($\geq$ 3). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitorizados periódicamente.

En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares importantes o no controladas.

Hipertensión pulmonar arterial

La hipertensión pulmonar arterial precapilar confirmada por cateterismo derecho ha sido notificada asociada al tratamiento con dasatinib. En estos casos, la hipertensión pulmonar arterial, se notificó después del inicio del tratamiento con dasatinib, incluyendo casos de más de un año de duración.

Antes de iniciar el tratamiento con dasatinib, debe evaluarse si el paciente presenta signos o síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente. En caso positivo, deberá realizarse una ecocardiografía al inicio de la terapia. Esta prueba deberá valorarse si el paciente presentara factores de riesgo de enfermedad cardíaca o pulmonar. En los pacientes que desarrollen disnea y fatiga tras el inicio del tratamiento se deberán evaluar las etiologías más comunes incluyendo derrame pleural, edema pulmonar, anemia o infiltrados pulmonares. De acuerdo con las recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas no hematológicas, deberá disminuirse la dosis de dasatinib o interrumpir el tratamiento durante esta evaluación. Si no se encontrase explicación o si no se produce una mejoría con la disminución de la dosis o la suspensión del tratamiento, debe considerarse el diagnóstico de hipertensión pulmonar arterial. La aproximación diagnóstica debe seguir las directrices de la práctica clínica habitual. Si se confirma hipertensión pulmonar arterial, interrumpir permanentemente el tratamiento con dasatinib. El seguimiento de la hipertensión pulmonar deberá realizarse de acuerdo a las directrices de la práctica clínica habitual. Tras la suspensión del tratamiento en pacientes con hipertensión pulmonar, se han observado mejoras en los parámetros clínicos y hemodinámicos.

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 **DAPIBUS®**. 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 de 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil /anticoncepción en hombres y mujeres

Tanto hombres sexualmente activos como mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

En base a la experiencia en humanos, se sospecha que dasatinib puede causar malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural y efectos farmacológicos perjudiciales en el feto cuando se administra durante el

embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

DAPIBUS® no debe utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica de la mujer requiere tratamiento con dasatinib. Si **DAPIBUS®** se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo para el feto.

Lactancia

La información sobre la excreción de dasatinib en leche humana o animal es insuficiente/limitada. Los datos físico-químicos y los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles sobre dasatinib apuntan a su excreción en la leche materna y no puede excluirse el riesgo para el niño lactante. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con **DAPIBUS®**.

Fertilidad

En estudios animales, la fertilidad en ratas macho y hembra no se vio afectada con el tratamiento con dasatinib. El médico y los profesionales sanitarios deben informar a los pacientes hombres de una edad apropiada acerca de los posibles efectos de dasatinib en la fertilidad y esta información se puede incluir la consideración de la conservación de semen.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa en su composición. Los pacientes con problemas de intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción a la glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones

Drogas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib

Los estudios *in vitro* indican que dasatinib es sustrato de la CYP3A4. El uso simultáneo de dasatinib con medicamentos o sustancias que pueden inhibir el CYP3A4 (p. ej.: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, jugo 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.

En base a los estudios *in vitro*, a concentraciones clínicamente relevantes, la unión de dasatinib a las proteínas plasmáticas es del 96% aproximadamente. No se han realizado estudios para evaluar la interacción de dasatinib con otros medicamentos que se unan a proteínas. Se desconoce el potencial de desplazamiento y su importancia clínica.

Drogas que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib

Cuando una sola dosis de dasatinib se administró durante 8 días en forma concomitante con rifampicina (600 mg), un potente inductor de la CYP3A4, el ABC de dasatinib disminuyó un 82%. Otros medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4 (p.ej.: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contengan *Hypericum perforatum*, también conocida como hierba de San Juan), pueden también aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib. Por lo tanto, no se recomienda el uso simultáneo de inductores potentes de CYP3A4 con dasatinib. En pacientes en los que estén indicados la rifampicina u otros inductores de CYP3A4, deben usarse medicamentos alternativos con menor potencial de inducción enzimática. El uso concomitante de dexametasona, un inductor débil del CYP3A4, con dasatinib está permitido: se presupone que el ABC de dasatinib disminuye aproximadamente un 25% con el uso concurrente de dexametasona, lo que probablemente no sea clínicamente significativo.

Antiácidos

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

Antagonistas H2 / Inhibidores de la bomba de protones.

La supresión por largo tiempo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo: famotidina y omeprazol) es probable que disminuya la exposición a dasatinib. En un ensayo clínico con 24 sujetos sanos, la administración de una sola dosis de dasatinib (50 mg) 10 horas después de famotidina disminuyó el ABC en un 61%. En otro estudio clínico con 14 sujetos sanos, la administración de una sola dosis de 100 mg de dasatinib 22 horas después de una dosis de omeprazol (40 mg) durante 4 días en fase de meseta, disminuyó el ABC y C_{max} de dasatinib en un 43% y 42% respectivamente. Debe valorarse el uso de antiácidos en lugar de antagonistas – H2 o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciben tratamiento con dasatinib.

Drogas que pueden alterar sus concentraciones plasmáticas por dasatinib

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. Cuando se administró en forma conjunta dasatinib (100 mg) con simvastatina, en 54 sujetos sanos la C_{max} y ABC media, de simvastatina aumentó en un 37% y 20%, respectivamente. No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de dasatinib. De esta manera, los sustratos de la CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides del ergot (ergotamina, dihidroergotamina) deben administrarse con precaución en pacientes recibiendo dasatinib.

La información *in vitro* indica un riesgo potencial de interacción con sustratos CYP2C8, tales como glitazonas.

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas en población pediátrica.

Datos preclínicos sobre 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 los sistemas gastrointestinales, hematopoyético y linfóide. 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 linfóide observada en ratas consistió en depleción linfóide en los ganglios linfáticos, el bazo y el timo y disminución del peso de los órganos linfoides. Los cambios en los sistemas gastrointestinales, 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 cardiaca (intervalo QT). Sin embargo, en un estudio *in vivo* de dosis única en monos conscientes monitorizados a distancia, no hubo cambios en el intervalo QT ni en la forma de la onda en el 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 embriofetal, 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 inmunosupresión relacionada con la dosis y controlada eficazmente mediante disminución 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 considera 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).

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 dio como resultado un nivel plasmático (ABC) generalmente equivalente a la exposición humana correspondiente al rango de dosis iniciales recomendadas desde 100 mg a 140 mg diarios. Se advirtió un aumento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas celulares escamosos y papilomas en útero y cuello uterino 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.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

La influencia de dasatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas 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 maquinas lo hagan con precaución.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los datos descritos abajo reflejan la exposición de dasatinib como terapia única a todas las dosis evaluadas en los ensayos clínicos (n = 2900) incluyendo 324 pacientes adultos de reciente diagnóstico con LMC en fase crónica, 2388 pacientes adultos con LMC de fase avanzada o crónica resistentes o intolerantes a imatinib o LLA Ph+.

En los 2712 pacientes adultos tanto con LMC en fase crónica o en fase avanzada como LLA Ph+ la media de duración del tratamiento fue de 19,2 meses (rango 0 a 93,2 meses). En un ensayo aleatorio en pacientes con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico la mediana de duración del tratamiento fue de 60 meses,

aproximadamente. La mediana de la duración del tratamiento en 1618 pacientes adultos con LMC en fase crónica fue de 29 meses (rango 0 a 92,9 meses). La mediana de la duración del tratamiento en 1094 pacientes adultos con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ fue de 6,2 meses (rango 0 a 93,2 meses).

La mayoría de los pacientes tratados con dasatinib experimentaron reacciones adversas en algún momento. En la población global de 2712 adultos tratados con dasatinib, 520 (19%) experimentaron reacciones adversas con condujeron a la suspensión 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 poscomercialización. Estas reacciones se presentan clasificadas por órganos y frecuencia. 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 a partir de los datos poscomercialización disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	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 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 endócrinos	
Poco frecuentes	Hipotiroidismo
Raras	Hipertiroidismo, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Frecuentes	Alteraciones del apetito ^a , hiperuricemia
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, deshidratación, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia
Raras	Diabetes mellitus
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión, insomnio
Poco frecuentes	Ansiedad, estado confusional, alteración de la carga emocional, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia
Poco frecuentes	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 disminución de la agudeza visual), ojo seco
Poco frecuentes	Insuficiencia visual, conjuntivitis, fotofobia, incremento del lagrimeo
Trastornos del oído y laberinto	
Frecuentes	Tinnitus
Poco frecuentes	Pérdida de la 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) [*] , ECG con intervalo QT prolongado [*] , pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina de pecho, cardiomegalia, ECG con onda T anormal, incremento de la troponina
Raras	<i>Cor pulmonare</i> , miocarditis, síndrome coronario agudo, paro cardíaco, ECG con prolongación del intervalo PR, enfermedad arterial coronaria, pleuropericarditis
No conocida	Fibrilación auricular/aleteo auricular
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hemorragia ^{*d}
Frecuentes	Hipertensión, rubor
Poco frecuentes	Hipotensión, tromboflebitis, trombosis
Raras	Trombosis venosa profunda, embolismo, <i>livedo reticularis</i>
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 de la arteria pulmonar, broncoespasmo, asma, quilotórax [*]
Raras	Embolismo pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto
No conocida	Enfermedad del intersticio 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, fístula anal
No conocida	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
No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson ^f
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Dolor músculo esquelético ^g
Frecuentes	Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez músculo esquelética, espasmo muscular
Poco frecuentes	Rabdomiolisis, 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 la 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 CPK en sangre, aumento de la Gamma GT
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Confusión

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

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

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

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

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

^f Se han notificado casos individuales de síndrome de Stevens Johnson en la fase de poscomercialización. No se pudo determinar si estas reacciones adversas mucocutáneas fueron directamente relacionadas con dasatinib o con otro medicamento concomitante.

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

^h Frecuencia notificada como común en estudios pediátricos

ⁱ Edema gestacional, edema localizado, edema periférico

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

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

^l Tumefacción genital, edema en el lugar de 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 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 o 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 de 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 disminuciones de la 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 aún 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

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 del QT

En un 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 ECG 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 ECG 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 del QTc informado como una reacción adversa. 21 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 un desenlace mortal.

En el ensayo Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib (mediana de la duración del tratamiento de 30 meses), la incidencia de derrame pleural e insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca fue menor en pacientes tratados con 100 mg de dasatinib una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg de dasatinib dos veces al día. También se notificó mielosupresión con menor frecuencia en el grupo de tratamiento que recibió la pauta posológica de 100 mg una vez al día. La mediana de duración del tratamiento en el grupo de 100 mg una vez al día fue de 37 meses (rango: 1-91 meses). Las tasas acumuladas de reacciones adversas seleccionadas que se notificaron en el grupo de tratamiento con la pauta posológica de 100 mg una vez al día como dosis de inicio se muestran en la siguiente tabla.

Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico fase 3 de optimización de dosis (LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib) ^a						
	Mínimo 2 años de seguimiento		Mínimo 5 años de seguimiento		Mínimo 7 años de seguimiento	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
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 gastrointestinal	2	1	2	1	2	1

^a Resultados notificados en el ensayo fase 3 de optimización de dosis, en la población (n = 165) con la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez al día.

En el ensayo fase III de optimización de dosis en pacientes con LMC en fases avanzadas y LLA Ph+, la mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses en fase acelerada, 3 meses para la LMC en crisis mieloide blástica, 4 meses para LMC en crisis linfóide blástica y 3 meses para la LLA Ph+. Las reacciones adversas seleccionadas que se notificaron con la dosis inicial recomendada de 140 mg una vez al día se muestran en la siguiente tabla. La pauta posológica de 70 mg dos veces al día también se estudió. La pauta posológica de 140 mg una vez al día mostro un perfil de eficacia comparable a la pauta posológica de 70 mg dos veces al día, pero un perfil de seguridad más favorable.

Reacciones adversas seleccionadas notificadas en el ensayo clínico fase III de optimización de dosis: fase avanzada de LMC y LLA Ph+ ^a		
Dosis = 140 mg una vez al día. N = 304		
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
Diarrea	28	3
Retención de líquidos	33	7
Edema superficial	15	< 1
Derrame pleural	20	6
Edema generalizado	2	0

Insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca ^b	1	0
Derrame pericárdico	2	1
Edema pulmonar	1	1
Hemorragia	23	8
Sangrado gastrointestinal	8	6

^a resultados notificados del ensayo en fase 3 de optimización de dosis inicial recomendada de 140 mg una vez al día en la población (n=304) al final de los 2 años de seguimiento del ensayo.

^b incluye insuficiencia ventricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva, disfunción sistólica, descenso de la fracción de eyección y fracaso ventricular.

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Hematología

En el ensayo fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificaron las siguientes anomalías en las pruebas de laboratorio grado 3 o 4 tras un seguimiento mínimo de 12 meses en pacientes que estaban tomando dasatinib: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%) y anemia (10%). Después de un mínimo de 60 meses de seguimiento, las tasas acumuladas de neutropenia, trombocitopenia y anemia fueron del 29%, 22% y 13%, respectivamente.

En pacientes tratados con dasatinib con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico que experimentaron mielosupresión grado 3 o 4, generalmente se produjo recuperación después de una breve suspensión de la dosis y/o reducción, y la suspensión permanente del tratamiento se produjo en el 1,6 % de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa acumulada de suspensión permanente del tratamiento debido a mielosupresión grado 3 o 4 del 2,3%.

En pacientes con LMC, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, las citopenias (trombocitopenia, neutropenia y anemia) fueron un hallazgo consistente. Sin embargo, su aparición fue claramente dependiente del estadio de la enfermedad. La frecuencia de anomalías hematológicas grados 3 y 4 se presentan en la siguiente tabla.

Alteraciones hematológicas de laboratorio grados 3 y 4 en ensayos clínicos según los criterios comunes de toxicidad (CTC) en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib^a				
	Fase crónica (n = 165) ^b	Fase acelerada (n = 157) ^c	Crisis blástica mieloide (n = 74) ^c	Crisis blástica linfoide y LLA Ph+ (n = 168) ^c
Parámetros hematológicos	Porcentaje (%) de pacientes			
Neutropenia	36	58	77	76
Trombocitopenia	23	63	78	74
Anemia	13	47	74	44

^a resultados del ensayo fase 3 de optimización de dosis notificados al final de los 2 años de seguimiento del ensayo.

^b Resultados de un ensayo con una dosis inicial recomendada de 100 mg una vez al día.

^c Resultados de un ensayo con una dosis inicial recomendada de 140 mg una vez al día.

Las citopenias grado 3 o 4 acumuladas en pacientes tratados con 100 mg una vez al día fueron similares a los 2 y 5 años, incluyendo: neutropenia (35% vs 36%), trombocitopenia (23% vs 24%) y anemia (13% vs 13%).

En los pacientes que desarrollaron una mielosupresión grado 3 o 4 la recuperación se lograba habitualmente después de interrupciones del tratamiento breves y/o reducciones en la dosis. El tratamiento se interrumpió de forma permanente en el 5% de los pacientes. La mayoría de los pacientes continuó con el tratamiento sin nuevas evidencias de mielosupresión.

Bioquímica

En un ensayo en LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó hipofosfatemia grado 3 o 4 en un 4% de los pacientes tratados con dasatinib y una elevación de las transaminasas grado 3 o 4, elevación de creatinina y de

bilirrubina se notificaron en < 1% de los pacientes tras un seguimiento mínimo de 12 meses. Después de un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa acumulada de hipofosfatemia grado 3 o 4 fue del 7%, elevaciones de grado 3 o 4 de creatinina y bilirrubina fue del 1% y elevaciones de las transaminasas grado 3 o 4 permanecieron en el 1%. No hubo suspensión en el tratamiento con dasatinib debido a estos parámetros bioquímicos de laboratorio.

2 años de seguimiento

Se comunicaron aumentos de las transaminasas o bilirrubina grado 3 o 4 en < 1% de los pacientes con LMC en fase crónica (resistente o intolerante a imatinib), pero se notificaron elevaciones con frecuencias más elevadas del 1 al 7% de los pacientes en fases avanzadas de LMC y LLA Ph+. Habitualmente se controlaron mediante disminución de la dosis o suspensión del tratamiento. En el ensayo en fase III de optimización de la dosis, estudio en fase crónica de LMC, elevaciones de las transaminasas o bilirrubina grado 3 o 4 fueron notificados en $\leq$ 1% de los pacientes con incidencia baja similar en los cuatro grupos tratados. En el ensayo fase III de optimización de dosis en fase avanzada de LMC y LLA Ph+ elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 o 4 se notificaron en el 1% al 5% de los pacientes de los grupos tratados.

Aproximadamente un 5% de los pacientes tratados con dasatinib, que tenían niveles basales normales de calcio, experimentaron hipocalcemia transitoria grado 3 o 4 en algún momento del ensayo. En general, no se asoció la disminución de calcio con síntomas clínicos. Los pacientes que desarrollaron hipocalcemia grado 3 o 4 con frecuencia se recuperaban con la administración de suplementos orales. En pacientes con todas las fases de LMC se comunicaron casos de hipofosfatemia, hipocalcemia e hipopotasemia grado 3 o 4 pero se detectó un aumento de la frecuencia en los pacientes con LMC en crisis blástica mieloide o crisis blástica linfóide y LLA Ph+. Aumentos de la creatinina grado 3 o 4 se notificaron en <1% de los pacientes con LMC en fase crónica con un aumento de la frecuencia del 1 al 4% en los pacientes con LMC en fase avanzada.

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.

Manuel Vilanova
Médico
Director Médico
Bioprofarma Bagó S. A.