

Dapibus® Dasatinib

Comprimidos recubiertos

Vía de administración: Oral

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

| | Dapibus® 20 mg | Dapibus® 50 mg | Dapibus® 70 mg | Dapibus® 100 mg |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Dasatinib | 20 mg | 50 mg | 70 mg | 100 mg |
| Lactosa monohidrato | 30 mg | 75 mg | 105 mg | 150 mg |
| Polvo de celulosa | 46,7 mg | 116,75 mg | 163,45 mg | 233,5 mg |
| Croscarmelosa sódica | 1,5 mg | 3,75 mg | 5,25 mg | 7,5 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 0,8 mg | 2 mg | 2,8 mg | 4 mg |
| Estearato de magnesio | 1 mg | 2,5 mg | 3,5 mg | 5 mg |
| Opadry II blanco | 2,97 mg | 7,43 mg | 10,4 mg | 14,85 mg |
| Laca D&C amarillo N°10 | 0,03 mg | 0,08 mg | 0,11 mg | 0,15 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor de las tirosina quinasas.
Código ATC: L01XE06.

INDICACIONES

Dapibus® (dasatinib) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica.
- LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o en fase blástica mieloide o linfoidea con resistencia o intolerancia a terapias anteriores, donde se incluye al Imatinib.
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ y crisis blástica linfóide procedente de LMC con resistencia o intolerancia a tratamientos anteriores.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

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

Mecanismo de acción

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

In vivo, en experimentos independientes usando modelos murinos de LMC, dasatinib previno la progresión de la LMC crónica a fase blástica y prolongo la supervivencia de los ratones implantados con líneas celulares de LMC obtenidas de pacientes, en diversas localizaciones, incluido el sistema nervioso central.

Farmacocinética

Absorción

Dasatinib se absorbe rápidamente en pacientes después de la administración oral, alcanzándose concentraciones máximas entre 0,5–3 horas. Después de la administración oral, el aumento de la exposición plasmática media (área bajo la curva, ABC) es aproximadamente proporcional al aumento de la dosis en el rango de dosis de 25 mg a 120 mg dos veces al día. La media global de la semivida de eliminación terminal de dasatinib es, aproximadamente, de 5–6 horas en los pacientes.

Los datos de sujetos sanos que recibieron una dosis única, de 100 mg de dasatinib 30 minutos después de una comida rica en grasas indicaron un aumento del 14% en el ABC medio de dasatinib. Una dieta pobre en grasas 30 minutos antes de la administración de dasatinib produjo un aumento del 21% en la media de ABC para dasatinib. Los efectos debidos a los alimentos no representan cambios clínicamente relevantes en la exposición al fármaco. La variabilidad de la exposición a dasatinib es mayor en condiciones de ayuno (47% CV) en comparación con las condiciones de comida baja en grasa (39% CV) y de comida rica en grasa (32% CV).

En base al análisis farmacocinético en la población de pacientes, se estimó que la variabilidad en la exposición a dasatinib se debe principalmente a la variabilidad en diferentes condiciones en la biodisponibilidad (44% CV) y, en menor medida, a la variabilidad interindividual en la biodisponibilidad y la variabilidad interindividual en el aclaramiento (30% y 32% CV, respectivamente). No se espera que la variabilidad aleatoria en diferentes condiciones en la exposición, afecte ni a la exposición acumulada ni a la eficacia o seguridad.

Distribución

En pacientes, dasatinib tiene un volumen de distribución aparente muy grande (2,505 l), coeficiente de variación (CV% 93%), lo que sugiere que el fármaco se distribuye ampliamente por el espacio extravascular. Basándose en los resultados de ensayos *in vitro* la unión a proteínas plasmáticas de dasatinib a las concentraciones clínicas relevantes es del 96%.

Metabolismo

El dasatinib se metaboliza extensamente en los humanos por múltiples enzimas implicadas en la transformación de los metabolitos. En sujetos sanos que recibieron 100 mg de dasatinib marcado con [¹⁴C], la fracción de dasatinib inalterada represento el 2% de la radiactividad circulante en el plasma. La concentración plasmática y la actividad medida *in vitro* indican que es poco probable que los metabolitos de dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacología observada del producto. El CYP3A4 es una enzima importante responsable del metabolismo de dasatinib.

Eliminación

La semivida terminal media de dasatinib es de 3 a 5 horas. El aclaramiento oral aparente medio es de 363,8 l/hr (CV% 81,3%). La eliminación se realiza predominantemente por las heces, principalmente como metabolitos. Luego de una única dosis oral de ¹⁴C-dasatinib, aproximadamente el 89% de la dosis se eliminó en 10 días, recuperándose un 4% y 85% de la radioactividad en orina y heces, respectivamente. La fracción inalterada de dasatinib represento el 0,1% y el 19% de la dosis en orina y heces, respectivamente, mientras que el resto de la dosis se eliminó como metabolitos.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal y hepática

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dosis única de dasatinib se evaluó en 8 pacientes con insuficiencia moderada que recibieron una dosis de 50 mg y en 5 pacientes con insuficiencia hepática grave que recibieron una dosis de 20 mg y se compararon con voluntarios sanos que recibieron una dosis de 70 mg de dasatinib. La media de la C_{max} y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 47% y un 8% respectivamente en aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada comparados con aquellos que tienen una función hepática normal. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave, la media de la C_{max} y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 43% y un 28%, respectivamente, comparados con aquellos que tienen una función hepática normal. Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con leucemia.

Posología

Pacientes adultos

La dosis de inicio recomendada de **Dapibus®** para LMC en fase crónica es de 100 mg/día por vía oral.

La dosis de inicio recomendada en pacientes con LMC en fase acelerada, crisis blástica mieloide o linfóide (fases avanzadas) o LLA Ph+ es de 140 mg/día por vía oral.

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 linfóide (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 la medicación 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).

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

Aumento de dosis

En ensayos clínicos en pacientes adultos con LMC y LLA Ph+, se permitió un aumento gradual de la dosis a 140 mg una vez al día (LMC en fase crónica) o 180 mg una vez al día (LMC en fases avanzadas o LLA Ph+) en pacientes que no alcanzaron una respuesta hematológica o citogenética a las dosis recomendadas de inicio.

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

En los ensayos clínicos, la mielosupresión requirió una disminución de la dosis o la suspensión temporal o permanente del tratamiento en estudio. Se realizaron transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos en los pacientes que lo requirieron. Se administraron factores de crecimiento hematopoyéticos en los pacientes con mielosupresión resistente.

Las directrices para los ajustes de la dosis en adultos con LMC Ph+ se resumen en la siguiente tabla.

AJUSTE DE DOSIS PARA NEUTROPENIA Y TROMBOCITOPENIA EN ADULTOS

| | | |
|--|--|--|
| LMC en fase crónica (dosis de inicio 100 mg/día) | RAN <0,5 x 10 ⁹ /l y/o Plaquetas <50 x 10 ⁹ /l | 1. Suspender Dapibus® hasta que el RAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 50 x 10 ⁹ /l 2. Retomar el tratamiento con Dapibus® a la dosis inicial original. 3. Si las plaquetas son < 25 x 10 ⁹ /l y/o un nuevo descenso en el RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l por > 7 días, debe repetirse el paso 1 y reiniciar con Dapibus® a una dosis reducida de 80 mg/día en el segundo episodio. En el tercer episodio, la dosis deberá ser de 50 mg/día (en los pacientes de reciente diagnóstico) o discontinuar Dapibus® (para pacientes resistentes o intolerantes a la terapia anterior con imatinib). |
| LMC en fase acelerada o crisis blástica o LLA Ph+ (dosis de inicio 140 mg/día) | RAN <0,5 x 10 ⁹ /l y/o Plaquetas <10 x 10 ⁹ /l | 1. Descartar que la citopenia esté relacionada con la leucemia (biopsia o aspirado de médula ósea). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender Dapibus® hasta que el RAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l y las plaquetas ≥ 20 x 10 ⁹ /l y reiniciar con la dosis inicial original. 3. De recurrir la citopenia, repetir el primer paso y reiniciar Dapibus® con una dosis disminuida de 100 mg/día (segundo episodio) o 80 mg/día (si es el tercer episodio). 4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considerar un aumento gradual de la dosis hasta 180 mg/día. |

RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

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 retomado el nivel basal. Continuar con la misma dosis si es la primera vez que ocurre y disminuir la dosis si es una reacción adversa recurrente. Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica grave, grado 3 o 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 disminución de la dosis hasta 80 mg una vez al día, con una disminución 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 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 disminución adicional hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario.

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 o 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 del CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 y jugo de pomelo con dasatinib. Si es posible, se debe seleccionar una medicación concomitante alternativa con un potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Si dasatinib debe administrarse con un fuerte inhibidor de CYP3A4, considere una disminución de la dosis a:

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

Para pacientes que toman dasatinib 60 o 40 mg al día, se considerará interrumpir la dosis de dasatinib hasta que se suspenda el tratamiento con el inhibidor del CYP3A4. Deje un periodo de lavado de aproximadamente una semana después de que se suspenda el inhibidor antes de reiniciar el tratamiento con dasatinib. Se prevé que estas dosis reducidas de dasatinib ajustarán el área bajo la curva (ABC) al rango observado sin inhibidores del CYP3A4A, sin embargo, los datos clínicos no están disponibles con estos ajustes de dosis en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4. Si no se tolera dasatinib después de la disminución de la dosis, suspenda el inhibidor potente de CYP3A4 o interrumpa dasatinib hasta que se suspenda el inhibidor. Deje un periodo de lavado de aproximadamente una semana después de suspender el inhibidor antes de aumentar la dosis de dasatinib.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos con dasatinib en pacientes con función renal disminuida (el estudio en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina en suero > 3 veces el límite superior del rango normal y ensayos en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib excluyó a pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1,5 veces el límite superior del rango normal). 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.

Forma de administración

Dapibus® debe ser administrado por vía oral.

Los comprimidos recubiertos no se deben triturar, ni fraccionar, ni masticar para mantener la consistencia de la dosificación y minimizar el riesgo de exposición dérmica, se deben tragar enteros. Los comprimidos recubiertos no se deben disolver ya que la exposición en pacientes que reciben un comprimido disuelto es menor que en aquellos que ingieren un comprimido completo. **Dapibus®** se puede tomar con o sin comida y se debe tomar de manera constante o por la mañana o por la noche. No se debe tomar **Dapibus®** con pomelo o jugo de pomelo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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, teletromicina,

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 reciben 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, bepridil o alcaloides del conezuelo 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 una 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 los seca que sugieran derrame pleural deberán ser evaluados por radiografía de tórax. Los derrames pleurales grado 3 o 4, pueden requerir toracocentesis 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 quilotorax 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.

Si 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.

Antibióticos

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 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 linfoide 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 linfoide 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 única en monos consistentes 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 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 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 maquinarias 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 maquinarias 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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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.

| Clasificación por grupos y sistemas | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|-----------------|--|
| 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 |
| 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 la nutrición | Frecuentes | Alteraciones del apetito ^a , hiperuricemia |
| | Poco Frecuentes | Síndrome de lisis tumoral, deshidratación, hipalbuminemia, 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 |
| | Frecuentes | Insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca ^c , derrame pericárdico ^c , arritmia (incluyendo taquicardia), palpitaciones |
| | Poco frecuentes | Infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal) ^d , ECG con intervalo QT prolongado ^d , pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina de pecho, cardiomegalia, ECG con onda T anormal, incremento de la troponina |
| Trastornos cardíacos | Raras | Cor pulmonare, miocarditis, síndrome coronario agudo, paro cardíaco, ECG con prolongación del intervalo PR, enfermedad arterial coronaria, pleuropericarditis |
| | No conocidas | Fibrilación auricular/aleteo auricular |
| | Muy frecuentes | Hemorragia ^d |
| Trastornos vasculares | 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 ^d , disnea |
| | Frecuentes | Edema pulmonar ^d , hipertensión pulmonar ^d , infiltración pulmonar, neumonitis, tos |
| | Poco frecuentes | Hipertensión de la arteria pulmonar, broncoespasmo, asma, quilotórax ^e |
| | Raras | Embolismo pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto |
| Trastornos gastrointestinales | No conocidas | Enfermedad del intersticio pulmonar |
| | Muy frecuentes | Diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal |
| | Frecuentes | Hemorragia gastrointestinal ^d , colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, alteraciones de la mucosa oral. |
| Trastornos hepato biliares | Poco frecuentes | Hepatitis, colecistitis, colestasis |
| | Muy frecuentes | Erupción cutánea ^g |
| | Frecuentes | Alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de la piel, urticaria, hiperhidrosis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Poco frecuentes | Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, alteraciones de la pigmentación, penicilias, úlcera cutánea, ampollas cutáneas, alteraciones en las uñas, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, alteraciones del cabello |
| | Raras | Vasculitis leucocitoclástica, fibrosis cutánea |
| | No conocidas | Síndrome de Stevens-Johnson ^f |
| | Muy frecuentes | Dolor muscular esquelético ^g |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuentes | Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez muscular esquelética, espasmo muscular |
| | Poco frecuentes | Rabdomiolisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, artritis |
| | Raras | Fusión epifisaria retardada ^h , retraso en el crecimiento ^h |
| Trastornos urinarios y renales | Poco frecuentes | Insuficiencia renal (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria |
| | No conocidas | Síndrome nefrótico |
| Embarazo, puerperio y alteraciones perinatales | Raras | Aborto |
| | Poco frecuentes | Ginecomastia, alteraciones de la menstruación |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes | Edema periférico ⁱ , fatiga, piroxia, 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 GammaGT |
| 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, hemorragia cerebral, hematoma extradural, hemorragia intracranial, derrame cerebral, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural y hemorragia subdural.

^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 hipopneúma 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, eritosis, erupción cutánea exfoliativa, eritema generalizado, erupción genital, miliaria, milio, psoriasis pustular miliaria, erupción, erupción eritematosa, erupción foliular, 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.

^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 muscular esquelético reportado durante o después de la interrupción del tratamiento.

^h Infancia 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 perimérico, 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 tempra 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 pelequias 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 \geq 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 quilotorax en pacientes que presentan derrame pleural. Algunos casos de quilotorax 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 70 mg de dasatinib una vez al día que en aquellos tratados con 100 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.

| Términos | 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 mielóide 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.

| Términos | 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 | 1 | 0 |
| /Insuficiencia cardíaca ^a | 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, distensión 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

| Parámetros hematológicos | Fase crónica (n = 165) ^b | Fase crónica (n = 157) ^c | Crisis blástica mielóide (n = 74) ^c | Crisis blástica linfóide y LLA Ph+ (n = 168) ^c |
|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|---|
| 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 notificadas 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 mielóide 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia de sobredosis con dasatinib en los ensayos clínicos está limitada a casos aislados. La mayor sobredosis fue de 280 mg/día por una semana, que fue comunicado en dos pacientes que desarrollaron mielosupresión severa y sangrado. Habida cuenta que dasatinib está asociado con mielosupresión severa, los pacientes que ingieran más de la dosis recomendada deben ser estrechamente monitoreados para pesquisar episodios de mielosupresión y darles el apropiado tratamiento de soporte. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:
 0800-444-8694
 (011) 4962-6666 / 2247
 Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:
 0-800-333-0160
 (011) 4654-6648 / 4658-7777
 Hospital Fernández:
 (011) 4801-7767/4808-2655

PRESENTACIONES
Dapibus® 20 mg: envases con 60 comprimidos recubiertos.
Dapibus® 50 mg: envases con 60 comprimidos recubiertos.
Dapibus® 70 mg: envases con 60 comprimidos recubiertos.
Dapibus® 100 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200
 farmacovigilancia@bioprofarma.com
 Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de ANMAT <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

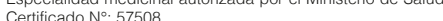
Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57508.

Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. N°: 9221/2023.

Fecha de última revisión: Octubre 2023

Código: 450PRN/2



Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com