

TAZATRED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Dasatinib
Monografía Clínica Farmacológica

1- Nombre comercial del Medicamento:

Tazatred

2- Denominación Común Internacional:

Dasatinib

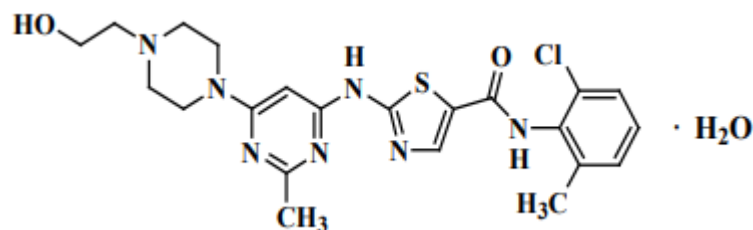
3- Nombre químico:

N- (2-cloro-6-metilfenil) -2 - [[6- [4- (2-hidroxietyl) -1- piperazinil] -2-metil-4-pirimidinil] amino] -5- tiazolcarboxamida, monohidrato

4- Formula empírica

$C_{22}H_{26}ClN_7O_2S \cdot H_2O$

5- Formula estructural



6- Peso molecular:

488.01 g/mol

7- Grupo farmacoterapéutico:

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteinquinasa

8- Composición cualitativa y cuantitativa:

Dasatinib comprimidos 100 mg: cada comprimido recubierto contiene Dasatinib 100 mg

Excipientes: c.s.: aceite de ricino hidrogenado, dióxido de silicio coloidal, lactosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, hipromelosa, dióxido de titanio y triacetina.

9- Forma farmacéutica:

Comprimidos Recubiertos

10- Particularidades clínicas:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente.
- LMC Ph+ en fase crónica, acelerada, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo, incluido imatinib.
- Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia a tratamiento previo.

Indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1 año de edad o más con:

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

Posología y método de administración:

La terapia debe ser iniciada por un médico experto en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con leucemia

Posología

Pacientes adultos:

La dosis de inicio recomendada para la fase crónica de LMC es 100 mg de Dasatinib una vez al día

La dosis inicial recomendada para la fase acelerada, blástica mieloide o linfóide (fase avanzada) LMC o Ph + LLA es de 140 mg una vez al día.

Población pediátrica (Ph+ LMC-CP y Ph+ LLA)

CP: Fase crónica

La dosificación para niños y adolescentes se basa en el peso corporal (Tabla 1). Dasatinib se administra por vía oral una vez al día en forma de comprimidos recubiertos de Dasatinib o polvo de Dasatinib para suspensión oral. La dosis debe recalcularse cada 3 meses en función

de los cambios en el peso corporal, o con mayor frecuencia si es necesario. Los comprimidos no se recomiendan para pacientes que pesen menos de 10 kg; el polvo para suspensión oral debe usarse para estos pacientes. Se recomienda aumentar o reducir la dosis en función de la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad. No existe experiencia con el tratamiento con Dasatinib en niños menores de 1 año.

Se siguen las recomendaciones para la forma de dosificación:

La dosificación recomendada de inicio para comprimidos de Dasatinib en pacientes pediátricos se muestra en la tabla 1:

Tabla 1: dosis de Dasatinib comprimidos para pacientes pediátricos con Ph+ CML-CP o Ph+ALL	
Peso corporal (kg)*	Dosis diaria (mg)
De 10 y menos de 20 kg	40 mg
20 y menos de 30 kg	60 mg
30 y menos de 45 kg	70 mg
Al menos 45 kg	100 mg

* Los comprimidos no están recomendados para pacientes cuyo peso es inferior a 10 kg; el polvo para suspensión oral podría ser empleado en estos pacientes.

Duración del tratamiento

En estudios clínicos, el tratamiento con Dasatinib en adultos con Ph + LMC-CP, CML acelerada, mieloide o linfóide (fase avanzada) CML o Ph + LLA y pacientes pediátricos con Ph + CML-CP se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo tolera. No se ha investigado el efecto de suspender el tratamiento sobre el resultado de la enfermedad a largo plazo después del logro de una respuesta citogenética o molecular [incluida la respuesta citogenética completa (CCyR), la respuesta molecular mayor (MMR) y MR4.5].

En estudios clínicos, el tratamiento con Dasatinib en pacientes pediátricos con LLA Ph+ se administró de forma continua, añadida a los sucesivos bloqueos de quimioterapia de la columna vertebral, durante un máximo de dos años. En pacientes que reciben un trasplante de células madre posterior, Dasatinib puede administrarse durante un año adicional después del trasplante.

Para alcanzar la dosis recomendada, Dasatinib está disponible en comprimidos y polvo recubiertos con película de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg. Se recomienda aumentar o reducir la dosis en función de la respuesta del paciente y la tolerabilidad.

Escala de dosificación

En estudios clínicos en pacientes adultos con LMC y LLA Ph +, se permitió el aumento de la dosis a 140 mg una vez al día (fase crónica LMC) o 180 mg una vez al día (fase avanzada CML o LLA Ph +) en pacientes que no lograron una respuesta hematológica o citogenética en la dosis inicial recomendada

Las siguientes escaladas de dosis que se muestran en la Tabla 2 se recomiendan en pacientes pediátricos con Ph + CML-CP que no logran una respuesta hematológica, citogenética y molecular en los puntos de tiempo recomendados, según las pautas de tratamiento actuales, y que toleran el tratamiento.

Tabla 2: escalamiento de dosis para pacientes pediátricos con Ph+ CML-CP		
	Dosis (máxima dosis por día)	
	Dosis inicial	Escalamiento
Comprimidos	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

El escalamiento de dosis no está recomendado para pacientes pediátricos con Ph+ ALL, como Dasatinib es administrado en combinación con quimioterapia en esos pacientes

Ajuste de dosis para reacciones adversas}

Mielosupresión

En estudios clínicos, la mielosupresión se manejó mediante la interrupción de la dosis, la reducción de la dosis o la interrupción de la terapia del estudio. La transfusión de plaquetas y la transfusión de glóbulos rojos se utilizaron según corresponda. El factor de crecimiento hematopoyético se ha utilizado en pacientes con mielosupresión resistente.

Las pautas para las modificaciones de dosis en adultos se resumen en la Tabla 3 y en pacientes pediátricos con Ph + CML-CP en la Tabla 4. Las pautas para pacientes pediátricos con LLA Ph + tratados en combinación con quimioterapia se encuentran en un párrafo separado que sigue a las tablas.

Tabla 3: ajuste dosis para neutropenia y trombocitopenia en adultos		
Adultos con fase crónica CML (comenzando con dosis de 100 mg una vez al día)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /L plaquetas < 50 x 10 ⁹ /L	1. Detener el tratamiento hasta ANC ≥ 1.0 x 10 ⁹ /L y plaquetas ≥ 50 x 10 ⁹ /L. 2. Reanude el tratamiento con la dosis inicial original. 3. Si las plaquetas < 25 x 10 ⁹ /L y / o la recurrencia de

		<p>ANC <0.5 x 10⁹/L durante > 7 días, repita el paso 1 y reanude el tratamiento con una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reduzca aún más la dosis a 50 mg una vez al día (para pacientes recién diagnosticados) o suspenda (para pacientes resistentes o intolerantes a la terapia previa, incluido imatinib).</p>
<p>Adultos con CML de fase acelerada y de explosión y Ph+ ALL (dosis inicial 140 mg una vez al día)</p>	<p>ANC < 0,5 x 10⁹/L and/ or plaquetas < 10 x 10⁹/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Compruebe si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula o biopsia). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspenda el tratamiento hasta ANC ≥ 1.0 x10⁹/L y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/L y continúe con la dosis inicial original. 3. Si reaparece la citopenia, repita el paso 1 y reanude el tratamiento con una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio). 4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considere aumentar la dosis a 180 mg una vez al día.

ANC: conteo absoluto de neutrófilos

Tabla 4: Ajuste de dosis para neutropenia y trombocitopenia en pacientes pediátricos con Ph+ CML-CL

1. Si la citopenia persiste durante más de 3 semanas, verifique si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula o biopsia). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspenda el tratamiento hasta ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$ y continúe con la dosis inicial original o con una dosis reducida. 3. Si la citopenia recurre, repita el aspirado / biopsia de médula y reanude el tratamiento con una dosis reducida.	Dosis (dosis máxima por día)		
		Dosis de inicio original	Reducción en un nivel de dosis
comprimidos	40 mg	20 mg	*
	60 mg	40 mg	20 mg
	70 mg	60 mg	50 mg
	100 mg	80 mg	70 mg

ANC: conteo absoluto de neutrófilos *menos dosis no se encuentran disponibles

Para pacientes pediátricos con Ph+ CML-CP, si el grado ≥ 3 de neutropenia o trombocitopenia reaparece durante la respuesta hematológica completa (CHR), Dasatinib debe interrumpirse y posteriormente puede reanudarse a una dosis reducida. Las reducciones de dosis temporales para grados intermedios de citopenia y respuesta a la enfermedad deben implementarse según sea necesario.

Para pacientes pediátricos con LLA Ph+. Si la neutropenia y / o la trombocitopenia provocan un retraso del siguiente bloqueo del tratamiento de más de 14 días, Dasatinib debe interrumpirse y reanudarse al mismo nivel de dosis una vez que se inicia el siguiente bloque de tratamiento. Si la neutropenia y/o la trombocitopenia persisten y el siguiente bloque de tratamiento se retrasa otros 7 días, se debe realizar una evaluación de la médula ósea para evaluar la celularidad y el porcentaje de blastos. Si la celularidad de la médula es $<10\%$, el tratamiento con Dasatinib debe interrumpirse hasta que el ANC $> 500/\mu L$ ($0.5 \times 10^9/L$),

momento en el cual el tratamiento puede reanudarse a la dosis completa. Si la celularidad de la médula es > 10%, se puede considerar la reanudación del tratamiento con Dasatinib.

Reacciones adversas no hematológicas

Para adultos con LMC Ph+ y LLA, y pacientes pediátricos con LMC Ph+, si se desarrolla una reacción adversa no hematológica severa con el uso de Dasatinib, el tratamiento debe suspenderse hasta que el evento se haya resuelto o haya mejorado. A partir de ese momento, se puede recomenzar el tratamiento de la manera apropiada con una dosis reducida que depende de la gravedad y la recurrencia del evento.

Para pacientes pediátricos con LLA Ph+, interrumpir el tratamiento en caso de reacciones adversas no hematológicas de Grado >3 a excepción de anomalías en las pruebas de la función hepática, y reiniciarlo en una dosis reducida cuando el evento se resuelva a grado <1. En caso de elevación de bilirrubina directa más de 5 veces el límite superior del rango normal (LSN) institucional, interrumpir el tratamiento hasta la mejora al nivel basal o a grado <1. En caso de elevación de AST/ALT más de 15 veces el LSN institucional, interrumpir el tratamiento hasta la mejora al nivel basal o a grado <1. Para anomalías recurrentes de la función hepática como se mencionó antes, reducir la dosis si dicha reacción adversa recurre tras reiniciar Dasatinib. Las recomendaciones sobre reducción de dosis se describen en la Tabla 5.

Tabla 5: Ajustes de dosis para toxicidades no hematológicas en pacientes pediátricos

		<u>Dosis (dosis máxima por día)</u>		
	<u>Comprimidos</u>	<u>Dosis inicial original</u>	<u>Reducción de un nivel de dosis</u>	<u>Reducción de dos niveles de dosis</u>
<u>1. Si se produce una toxicidad no hematológica de Grado 2, considerar interrumpir Dasatinib si no se registra mejora a pesar de la terapia sintomática; una vez alcanzada la recuperación a grado <1, reiniciar el tratamiento en la dosis inicial original. Reiniciar Dasatinib en una dosis reducida para eventos recurrentes.</u>		<u>40 mg</u>	<u>20 mg</u>	<u>**</u>
<u>2. Si se produce una toxicidad no hematológica de Grado 3, interrumpir Dasatinib hasta la recuperación a grado <1 y luego reiniciarlo a una dosis reducida.</u>		<u>60 mg</u>	<u>40 mg</u>	<u>20 mg</u>
<u>3. En caso de bilirrubina directa ≥5 LSN o AST/ALT >15 LSN, interrumpir Dasatinib hasta la recuperación a grado <1 y luego reiniciar Dasatinib en la dosis inicial original. Reiniciar Dasatinib en una dosis reducida para eventos recurrentes.</u>		<u>100 mg</u>	<u>80 mg</u>	<u>70 mg</u>

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

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 y de jugo de pomelo con Dasatinib. Si es posible, se debe seleccionar un medicamento concomitante alternativo con un potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Si Dasatinib debe administrarse con un inhibidor potente de CYP3A4, considere una disminución de la dosis para:

- 40 mg diarios para pacientes tomando Dasatinib comprimidos de 140 mg diario
- 20 mg diarios para pacientes tomando Dasatinib comprimidos de 100 mg diario
- 20 mg diarios para pacientes tomando Dasatinib comprimidos de 70 mg diario

Para los pacientes que toman Dasatinib 60 mg o 40 mg al día, considere interrumpir la dosis de Dasatinib hasta que se suspenda el inhibidor de CYP3A4, o cambiar a una dosis más baja con el polvo para la formulación de suspensión oral. Permita un período de lavado de aproximadamente 1 semana después de detener el inhibidor antes de reiniciar Dasatinib.

Se predice que estas dosis reducidas de Dasatinib ajustarán el área bajo la curva (AUC) al rango observado sin inhibidores de CYP3A4; sin embargo, no hay datos clínicos disponibles con estos ajustes de dosis en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4. Si no se tolera Dasatinib después de la reducción de la dosis, suspenda el inhibidor potente de CYP3A4 o interrumpa Dasatinib hasta que se suspenda el inhibidor. Permita un período de lavado de aproximadamente 1 semana después de suspender el inhibidor antes de aumentar la dosis de Dasatinib.

Poblaciones especiales

Adultos mayores

No se han observado diferencias farmacocinéticas relevantes en estos pacientes. No hay una recomendación de dosis específica en adultos mayores.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis inicial recomendada. Sin embargo, Dasatinib debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No se realizaron estudios clínicos con Dasatinib en pacientes con función renal disminuida (el estudio en pacientes con LMC en fase crónica recién diagnosticada excluyó a pacientes con una concentración de creatinina sérica > 3 veces el límite superior del rango normal, y estudios en pacientes con LMC en fase crónica con la resistencia o intolerancia a la terapia

previa con imatinib excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1.5 veces el límite superior del rango normal). Dado que el aclaramiento renal de Dasatinib y sus metabolitos es <4%, no se espera una disminución en el aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal.

Método de administración

Dasatinib debe ser administrado oralmente

Los comprimidos recubiertos no deben triturarse, cortarse ni masticarse para mantener la consistencia de la dosificación y minimizar el riesgo de concentración dérmica; deben ser tragados enteros. Los comprimidos recubiertos no deben dispersarse ya que la concentración en pacientes que reciben un comprimido disperso es menor que en aquellos que ingieren un comprimido completo. El polvo de Dasatinib para suspensión oral también está disponible para pacientes pediátricos Ph+ CML-CP y Ph+ ALL, y pacientes adultos con CML-CP, que no pueden tragar comprimidos.

Dasatinib puede tomarse con o sin comida y debe tomarse de manera sistemática por la mañana o por la noche. Dasatinib no debe tomarse con pomelo o jugo de pomelo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes

Peligros especiales y precauciones para su uso

Interacciones clínicamente relevantes

Dasatinib es un sustrato e inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4. Por lo tanto, existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan principalmente o modulan la actividad de CYP3A4.

El uso concomitante de Dasatinib y medicamentos o sustancias que inhiben potentemente el CYP3A4 (Ej., Ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, jugo de pomelo) puede aumentar la concentración a Dasatinib. Por lo tanto, en pacientes que reciben Dasatinib, no se recomienda la administración conjunta de un potente inhibidor de CYP3A4.

El uso concomitante de Dasatinib y medicamentos que inducen CYP3A4 (Ej., Dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o preparaciones herbales que contienen *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir sustancialmente la concentración a Dasatinib, lo que puede aumentar el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en pacientes que reciben Dasatinib, se debe seleccionar la

administración conjunta de medicamentos alternativos con menos potencial para la inducción de CYP3A4.

El uso concomitante de Dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la concentración al sustrato de CYP3A4. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando Dasatinib se coadministra con sustratos CYP3A4 de índice terapéutico estrecho, como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides del cornezuelo de centeno (ergotamina, dihidroergotamina).

El uso concomitante de Dasatinib y un antagonista de la histamina-2 (H2) (por ejemplo, famotidina), inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol) o hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio puede reducir la concentración a Dasatinib. Por lo tanto, no se recomiendan los antagonistas H2 y los inhibidores de la bomba de protones y los productos de hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio deben administrarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de Dasatinib.

Poblaciones especiales

Según los resultados de un estudio farmacocinético de dosis única, los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis inicial recomendada. Debido a las limitaciones de este estudio 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 aparición es más temprana y frecuente en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en la LMC en fase crónica. En pacientes adultos con LMC de fase avanzada o LLA Ph+ tratados con Dasatinib como monoterapia, se deben realizar recuentos sanguíneos completos (CBC) semanalmente durante los primeros 2 meses, y luego mensualmente a partir de entonces, o según esté clínicamente indicado. En pacientes adultos y pediátricos con LMC en fase crónica, se deben realizar recuentos sanguíneos completos cada 2 semanas durante 12 semanas, luego cada 3 meses a partir de entonces o según esté clínicamente indicado. En pacientes pediátricos con LLA Ph+ tratados con Dasatinib en combinación con quimioterapia, los CBC deben realizarse antes del inicio de cada bloque de quimioterapia y según esté clínicamente indicado. Durante los bloques de consolidación de la quimioterapia, los CBC deben realizarse cada 2 días hasta la recuperación. La mielosupresión es en general reversible y generalmente se maneja reteniendo Dasatinib temporalmente o reduciendo la dosis.

Hemorragia

En pacientes con LMC en fase crónica (n = 548), 5 pacientes (1%) que recibieron Dasatinib tuvieron hemorragia de grado 3 o 4. En estudios clínicos en pacientes con LMC de fase avanzada que recibieron la dosis recomendada de Dasatinib (n = 304), se produjo hemorragia grave en el sistema nervioso central (SNC) en el 1% de los pacientes. Un caso fue fatal y se asoció con trombocitopenia de grado 4 del Criterio de toxicidad común (CTC). Se produjo hemorragia gastrointestinal de grado 3 o 4 en el 6% de los pacientes con LMC de fase avanzada y, en general, requirieron interrupciones del tratamiento y transfusiones. Otras hemorragias de grado 3 o 4 ocurrieron en el 2% de los pacientes con LMC de fase avanzada. La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el sangrado en estos pacientes se asociaron típicamente con trombocitopenia de grado 3 o 4. Además, los ensayos de plaquetas in vitro e in vivo sugieren que el tratamiento con Dasatinib afecta reversiblemente la activación plaquetaria.

Se debe tener precaución si se requiere que los pacientes tomen medicamentos que inhiban la función plaquetaria o los anticoagulantes.

Retención de fluidos

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

Los pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de derrame pleural, como disnea o tos seca, deben evaluarse mediante una radiografía de tórax. El derrame pleural de grado 3 o 4 puede requerir toracocentesis y oxigenoterapia. Las reacciones adversas de retención de líquidos generalmente se manejaron mediante medidas de atención de apoyo que incluyen diuréticos y ciclos cortos de esteroides. Los pacientes de 65 años y mayores tienen más probabilidades que los pacientes más jóvenes de experimentar derrame pleural, disnea, tos, derrame pericárdico e insuficiencia cardíaca congestiva, y deben ser monitoreados de cerca.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Se ha informado de HAP (hipertensión arterial pulmonar precapilar confirmada por cateterismo cardíaco derecho) en asociación con el tratamiento con Dasatinib. En estos casos,

se informó HAP después del inicio del tratamiento con Dasatinib, incluso después de más de un año de tratamiento.

Los pacientes deben ser evaluados para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar el tratamiento con Dasatinib. Se debe realizar una ecocardiografía al inicio del tratamiento en cada paciente que presente síntomas de enfermedad cardíaca y se debe considerar en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardíaca o pulmonar. Los pacientes que desarrollan disnea y fatiga después del inicio de la terapia deben ser evaluados para detectar etiologías comunes que incluyen derrame pleural, edema pulmonar, anemia o infiltración pulmonar. De acuerdo con las recomendaciones para el tratamiento de reacciones adversas no hematológicas, la dosis de Dasatinib debe reducirse o la terapia debe interrumpirse durante esta evaluación. Si no se encuentra ninguna explicación, o si no hay mejoría con la reducción o interrupción de la dosis, se debe considerar el diagnóstico de HAP. El enfoque diagnóstico debe seguir las pautas de práctica estándar. Si se confirma la HAP, Dasatinib debe suspenderse permanentemente.

El seguimiento debe realizarse de acuerdo con las pautas de práctica estándar. Se han observado mejoras en los parámetros hemodinámicos y clínicos en pacientes con HAP tratados con Dasatinib tras la interrupción del tratamiento con Dasatinib.

Prolongación intervalo QT

Los datos in vitro sugieren que Dasatinib tiene el potencial de prolongar la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT). En 258 pacientes tratados con Dasatinib y 258 pacientes tratados con imatinib con un mínimo de 60 meses de seguimiento en el estudio de Fase III en LMC de fase crónica recién diagnosticada, 1 paciente (<1%) en cada grupo tuvo una prolongación de QTc notificada como adversa reacción. La mediana de los cambios en QTcF desde el inicio fue de 3,0 ms en pacientes tratados con Dasatinib en comparación con 8,2 ms en 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 de fase II, los cambios medios desde el inicio en el intervalo QTc usando el método de Fridericia (QTcF) fueron de 4 a 6 ms; los intervalos de confianza superiores del 95% para todos los cambios medios desde el inicio fueron <7 ms.

De los 2,182 pacientes con resistencia o intolerancia a la terapia previa con imatinib que recibieron Dasatinib en estudios clínicos, 15 (1%) tuvieron una prolongación del QTc como reacción adversa. Veintiuno de estos pacientes (1%) experimentaron un QTcF > 500 mseg.

Dasatinib debe administrarse con precaución a pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación de QTc. Estos incluyen pacientes con hipocalcemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome de QT largo congénito, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que conducen a la prolongación del intervalo QT y

terapia acumulativa de antraciclina en dosis altas. La hipopotasemia o la hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de Dasatinib.

Reacciones adversas cardíacas

Las reacciones adversas cardíacas de insuficiencia cardíaca congestiva / disfunción cardíaca, derrame pericárdico, arritmias, palpitaciones, prolongación del intervalo QT e infarto de miocardio (incluso mortal) se informaron en pacientes que tomaron Dasatinib. Las reacciones adversas cardíacas fueron más frecuentes en pacientes con factores de riesgo o antecedentes de enfermedad cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo (p. Ej., Hipertensión, hiperlipidemia, diabetes) o antecedentes de enfermedad cardíaca (p. Ej., Intervención coronaria percutánea previa, enfermedad arterial coronaria documentada) deben controlarse cuidadosamente para detectar signos o síntomas clínicos consistentes con disfunción cardíaca, como dolor torácico, falta de aliento y diaforesis.

Si se desarrollan estos signos o síntomas clínicos, se aconseja a los médicos que interrumpan la administración de Dasatinib y consideren la necesidad de un tratamiento alternativo específico para la LMC. Después de la resolución, se debe realizar una evaluación funcional antes de reanudar el tratamiento con Dasatinib. Dasatinib puede reanudarse a la dosis original para reacciones adversas leves/moderadas (\leq grado 2) y reanudarse a una reducción del nivel de dosis para reacciones adversas graves (\geq grado 3). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitoreados periódicamente.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular no controlada o significativa no se incluyeron en los estudios clínicos.

Microangiopatía trombótica (TMA)

Los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL se han asociado con la microangiopatía trombótica (TMA), incluidos los informes de casos individuales de Dasatinib. Si se producen hallazgos clínicos o de laboratorio asociados con TMA en un paciente que recibe Dasatinib, se debe suspender el tratamiento con Dasatinib y se debe completar una evaluación exhaustiva de TMA, incluida la actividad ADAMTS13 y la determinación de anticuerpos anti-ADAMTS13. Si el anticuerpo anti-ADAMTS13 está elevado junto con una baja actividad de ADAMTS13, no se debe reanudar el tratamiento con Dasatinib.

Reactivación de infección de Hepatitis B

La reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos de este virus se produjo después de que estos pacientes recibieron inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. Algunos casos resultaron en insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que condujo a un trasplante de hígado o un desenlace fatal.

Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Dasatinib. Los expertos en enfermedad hepática y en el tratamiento de la hepatitis B deben ser consultados antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología positiva de hepatitis B (incluidos aquellos con enfermedad activa) y en pacientes que resulten positivos para la infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores de VHB que requieren tratamiento con Dasatinib deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante toda la terapia y durante varios meses después de la finalización de esta.

Efectos en el crecimiento y en el desarrollo en pacientes pediátricos

En ensayos pediátricos de Dasatinib en pacientes pediátricos Ph⁺ CML-CP resistentes a imatinib/ intolerantes y pacientes pediátricos Ph⁺ CML-CP sin tratamiento después de al menos 2 años de tratamiento, se informaron eventos adversos relacionados con el tratamiento asociados con el crecimiento y desarrollo óseo en 6 (4.6 %) pacientes, uno de los cuales fue de intensidad severa (Retardo de crecimiento Grado 3). Estos 6 casos incluyeron casos de epífisis de fusión tardía, osteopenia, retraso del crecimiento y ginecomastia.

Estos resultados son difíciles de interpretar en el contexto de enfermedades crónicas como la LMC y requieren un seguimiento a largo plazo. En ensayos pediátricos de Dasatinib en combinación con quimioterapia en pacientes pediátricos con LLA Ph⁺ recién diagnosticados después de un máximo de 2 años de tratamiento, se informaron eventos adversos relacionados con el tratamiento asociados con el crecimiento y desarrollo óseo en 1 (0,6%) paciente. Este caso fue una osteopenia de grado 1.

Excipientes

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Pacientes con un raro problema hereditario de intolerancia a la galactosa, con una total deficiencia de lactasa o con un problema en la absorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Principios activos que pueden incrementar la concentración de Dasatinib en plasma

Los estudios in vitro indican que Dasatinib es un sustrato de CYP3A4. El uso concomitante de Dasatinib y medicamentos o sustancias que inhiben potentemente el CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, jugo de pomelo) puede aumentar la concentración de Dasatinib. Por lo tanto, en pacientes que

reciben Dasatinib, no se recomienda la administración sistémica de un potente inhibidor de CYP3A4.

A concentraciones clínicamente relevantes, la unión de Dasatinib a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 96% sobre la base de experimentos in vitro. No se han realizado estudios para evaluar la interacción de Dasatinib con otros medicamentos unidos a proteínas. El potencial de desplazamiento y su relevancia clínica son desconocidos.

Principios activos que pueden disminuir las concentraciones de Dasatinib en el plasma

Cuando se administró Dasatinib después de 8 administraciones nocturnas diarias de 600 mg de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, el AUC de Dasatinib disminuyó en un 82%. Otros medicamentos que inducen la actividad CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o preparaciones herbales que contienen *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) también pueden aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4 con Dasatinib. En pacientes en los que se indica rifampicina u otros inductores de CYP3A4, se deben usar medicamentos alternativos con menos potencial de inducción enzimática. Se permite el uso concomitante de dexametasona, un inductor débil de CYP3A4, con Dasatinib; Se predice que el AUC de Dasatinib disminuirá aproximadamente un 25% con el uso concomitante de dexametasona, lo que probablemente no sea clínicamente significativo.

Antagonistas H2 e inhibidores de la bomba de protones

Es probable que la supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por los antagonistas H2 o los inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, famotidina y omeprazol) reduzca la concentración de Dasatinib. En un estudio de dosis única en sujetos sanos, la administración de famotidina 10 horas antes de una dosis única de Dasatinib redujo la concentración de Dasatinib en un 61%. En un estudio de 14 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de Dasatinib 22 horas después de una dosis de omeprazol de 40 mg y 4 días en estado estacionario redujo el AUC de Dasatinib en un 43% y la $C_{máx}$ de Dasatinib en un 42%. Se debe considerar el uso de antiácidos en lugar de antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciben terapia con Dasatinib.

Antiácidos

Los datos no clínicos demuestran que la solubilidad de Dasatinib depende del pH. En sujetos sanos, el uso concomitante de antiácidos de hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio con Dasatinib redujo el AUC de una dosis única de Dasatinib en un 55% y la $C_{máx}$ en un 58%. Sin embargo, cuando se administraron antiácidos 2 horas antes de una dosis única de Dasatinib, no se observaron cambios relevantes en la concentración o exposición de

Dasatinib. Por lo tanto, los antiácidos pueden administrarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de Dasatinib.

Principios activos que se ven afectados en su concentración plasmática producto del uso de Dasatinib

El uso concomitante de Dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la concentración del sustrato de CYP3A4. En un estudio en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de Dasatinib aumentó la exposición al AUC y la C_{máx} a la simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4, en un 20 y un 37%, respectivamente. No se puede excluir que el efecto sea mayor después de múltiples dosis de Dasatinib. Por lo tanto, los sustratos CYP3A4 que se sabe que tienen un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides del cornezuelo de centeno [ergotamina, dihidroergotamina]) deben administrarse con precaución en pacientes que reciben Dasatinib.

Los datos in vitro indican un riesgo potencial de interacción con sustratos de CYP2C8, como las glitazonas.

Población pediátrica

Estudios de interacción solo han sido llevados a cabo en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con potencial de estar embarazadas/ anticonceptivos en hombres y mujeres

Tanto hombre como mujeres sexualmente activas, y mujeres con potencial de quedar embarazadas debe usar métodos anticonceptivos efectivos durante todo el tratamiento.

Embarazo

Basado en la experiencia humana, Dasatinib es sospechoso de causar malformaciones congénitas, que incluyen defectos en el tubo neural, y de ocasionar efectos farmacológicos dañinos cuando es administrado durante el embarazo. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Dasatinib no debe ser usado durante el embarazo a menos que las condiciones clínicas de la mujer lo requieran y deba ser tratada con Dasatinib. Si Dasatinib es usado durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia materna

La información existente es insuficiente o limitada sobre la excreción de Dasatinib en la leche materna de humanos o animales.

Los datos fisicoquímicos y farmacodinámicos / toxicológicos disponibles sobre Dasatinib apuntan a la excreción en la leche materna y no puede excluirse un riesgo para el lactante.

La lactancia materna debe ser detenida durante el tratamiento con Dasatinib.

Fertilidad

Estudios en animales, la fertilidad de ratas macho y hembras no fue afectada por el tratamiento con Dasatinib, médicos y otros proveedores deben aconsejar a los pacientes varones de la edad apropiada sobre los posibles efectos de Dasatinib sobre la fertilidad, y este asesoramiento puede incluir la consideración del depósito de semen.

Efectos en la habilidad de conducir y en el uso de maquinaria

Dasatinib tiene una influencia menor en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar reacciones adversas como mareos o visión borrosa durante el tratamiento con Dasatinib. Por lo tanto, se debe tener precaución al conducir un automóvil u operar máquinas.

Efectos indeseados

Resumen del perfil de seguridad

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Dasatinib como terapia de agente único en todas las dosis probadas en estudios clínicos (N = 2,900), incluidos 324 pacientes adultos con LMC de fase crónica recién diagnosticada, 2,388 pacientes adultos con crónica o intolerante resistente a imatinib fase avanzada CML o LLA Ph+, y 188 pacientes pediátricos.

En los 2.712 pacientes adultos con LMC en fase crónica, LMC en fase avanzada o LLA Ph+, la duración media de la terapia fue de 19,2 meses (rango de 0 a 93,2 meses). En un ensayo aleatorizado en pacientes con LMC de fase crónica recién diagnosticada, la duración media de la terapia fue de aproximadamente 60 meses. La mediana de la duración de la terapia en 1,618 pacientes adultos con LMC en fase crónica fue de 29 meses (rango de 0 a 92,9 meses). La mediana de la duración de la terapia en 1,094 pacientes adultos con LMC de fase avanzada o LLA Ph+ fue de 6.2 meses (rango de 0 a 93.2 meses). Entre 188 pacientes en estudios pediátricos, la duración media de la terapia fue de 26,3 meses (rango de 0 a 99,6 meses). En el subgrupo de 130 pacientes pediátricos tratados con Dasatinib con LMC en fase crónica, la duración media de la terapia fue de 42,3 meses (rango de 0,1 a 99,6 meses).

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

El perfil de seguridad general de Dasatinib en la población pediátrica Ph+ CML-CP fue similar al de la población adulta, independientemente de la formulación, con la excepción de ningún derrame pericárdico reportado, derrame pleural, edema o hipertensión pulmonares en la población pediátrica. De los 130 sujetos pediátricos tratados con Dasatinib con CML-CP, 2 (1,5%) experimentaron reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento.

Listado tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, excluyendo anormalidades de laboratorio, se informaron en pacientes tratados con Dasatinib utilizado como terapia de agente único en estudios clínicos y experiencia post comercialización (Tabla 5). Estas reacciones se presentan por sistema de clasificación de órganos y por frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$); desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles posteriores a la comercialización).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5: resumen tabulado de reacciones adversas	
Infecciones e infestaciones	
Muy común	Infección (incluye infección bacterial, fúngica, viral, no específica)
Común	Neumonía (incluye bacterial, vírica y fúngica), infección/inflamación de las vías respiratorias altas, infección por virus del herpes (incluye citomegalovirus- CMV). Infección enterocolitis, sepsis (incluye casos poco comunes con desenlace fatal).
Desconocido	Reactivación de hepatitis B
Desordenes en el sistema sanguíneo y linfático	
Muy común	Mielosupresión (incluye anemia, neutropenia, trombocitopenia)
Común	Neutropenia febril
Poco común	Linfoadenopatía, linfopenia
Raro	Aplasia eritrocitaria pura
Desordenes sistema inmune	
Poco común	Hipersensibilidad (incluye eritema nodosum)
Raro	Shock anafiláctico
Desordenes endocrinos	

Poco común	Hipotiroidismo
Raro	Hipertiroidismo, tiroiditis
Desordenes en el metabolismo y de nutrición	
Común	Alteraciones en el apetito ^a , hiperuricemia
Poco común	Síndrome de lisis tumoral, deshidratación, hipoalbuminemia, hipercolesteremia
Raro	Diabetes mellitus
Desordenes psiquiátricos	
Común	Depresión, insomnio
Poco común	Ansiedad, estado confusional, estado de labilidad, disminución de la libido
Desordenes del sistema nervioso	
Muy común	Dolor de cabeza
Común	Neuropatía (incluye neuropatía periférica) mareos, disgeusia, somnolencia
Poco común	Hemorragia en SNC ^b , síncope, tremor, alteraciones del balance
Raro	Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsión, neuritis óptica, parálisis del séptimo nervio, demencia, ataxia
Desordenes oculares	
Común	Desordenes visuales (incluye alteraciones de la visión, visión borrosa y reducción en la agudeza visual), ojos secos
Poco común	Insuficiencia visual, conjuntivitis, fotofobia, incremento de lagrimas
Trastornos del oído y del laberinto	
Común	Tinnitus
Poco común	Perdida de la audición, vértigo
Desordenes cardiacos	
común	Disfunción/falla cardiaca congestiva ^c , derrame pericardico ^c arritmia (incluye taquicardia), palpitaciones
Poco común	infarto de miocardio (incluyendo resultado fatal) *, electrocardiograma QT prolongado *, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina de pecho, cardiomegalia, onda del electrocardiograma T anormal, aumento de troponina

Raro	cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo, paro cardíaco, electrocardiograma PR prolongación, enfermedad de la arteria coronaria, pleuropericarditis
Desconocido	Fibrilación auricular/aleteo auricular
Desordenes vasculares	
Muy común	Hemorragia ^d
Común	Hipertensión, enrojecimiento
Poco común	Hipotensión, tromboflebitis, trombosis
Raro	Trombosis venosa profunda, livedo reticularis
Desconocido	Microangiopatía trombótica
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy común	Derrame pleural*, disnea
Común	Edema pulmonar*, hipertensión pulmonar*, infiltración pulmonar, neumonitis, tos
Poco común	Hipertensión arterial pulmonar, broncoespasmo, asma
Raro	Embolismo pulmonar, síndrome de distress respiratorio
Desconocido	Enfermedad intersticial pulmonar
Desordenes gastrointestinales	
Muy común	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Común	Sangrado gastrointestinal*, colitis (incluye colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluye mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal
Poco común	Pancreatitis, (incluye pancreatitis aguda), úlcera del tracto digestivo alto, esofagitis, ascitis*, fisura anal, disfagia, enfermedad de reflujo gastroesofágico
Raro	gastroenteropatía perdedora de proteínas, íleo, fistula anal
Desconocido	Hemorragia gastrointestinal fatal
Desordenes hepatobiliares	
Poco común	Hepatitis, colecistitis, colestasis
Desordenes en la piel y en el tejido subcutáneo	
Muy común	Rash cutáneo ^e

Común	Alopecia, dermatitis (incluye eczema), prurito, acné, piel seca, urticaria, hiperhidrosis
Poco común	Dermatosis neutrofilica, fotosensibilidad, trastorno de pigmentación, paniculitis, úlcera cutánea, afecciones ampollas, trastorno de las uñas, síndrome de eritrodistesia palmo-plantar, trastorno del cabello
Raro	vasculitis leucocitoclástica, fibrosis cutánea
Desconocido	Síndrome de Stevens-johnson ^f
Desordenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Muy común	Dolor musculoesquelético
Común	Artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular
Poco común	Rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, artritis
Raro	fusión tardía de epífisis ^h , retraso del crecimiento ^h
Desordenes renales y urinarios	
Poco común	Insuficiencia hepática (incluye falla renal), frecuencia urinaria, proteinuria
Desconocido	Síndrome nefrótico
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales.	
Raro	Aborto
Desordenes del sistema reproductivo y de las mamas	
Poco común	Ginecomastia, desordenes menstruales
Desordenes generales y condiciones del sitio de administración	
Muy común	Edema periférico ⁱ , fatiga, pirexia, edema facial
Común	Astenia, dolor, dolor del pecho, edema generalizado ^k , escalofríos
Poco Común	Malestar general, edema superficial
Raro	Trastorno de la marcha
Investigación	
Común	Disminución de peso corporal, incremento de peso corporal
Poco Común	Incremento en sangre de creatin fosfoquinasa, incremento de gamma-glutamyltransferasa
Complicaciones de procedimientos, daño, envenenamiento	

Común	
<p>a Incluye disminución del apetito, saciedad temprana, aumento del apetito.</p> <p>b Incluye hemorragia del sistema nervioso central, hematoma cerebral, hemorragia cerebral, hematoma extradural, hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural y hemorragia subdural.</p> <p>c Incluye péptido natriurético cerebral aumentado, disfunción ventricular, disfunción ventricular izquierda, disfunción ventricular derecha, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva, disfunción diastólica, fracción de eyección disminuida e insuficiencia ventricular, ventricular izquierda insuficiencia, insuficiencia ventricular derecha e hipocinesia ventricular.</p> <p>d Excluye sangrado gastrointestinal y sangrado del SNC; Estas reacciones adversas se informan bajo la clase de órganos del sistema de trastornos gastrointestinales y la clase de órganos del sistema de trastornos del sistema nervioso, respectivamente.</p> <p>e Incluye erupción farmacológica, eritema, eritema multiforme, eritrosis, erupción exfoliativa, eritema generalizado, erupción genital, erupción por calor, milia, miliaria, psoriasis pustulosa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción vesicular, exfoliación de la piel, irritación de la piel, erupción tóxica de la piel, urticaria vesiculosa y erupción vasculítica.</p> <p>f En el entorno posterior a la comercialización, se han informado casos individuales de síndrome de Stevens-Johnson. No se pudo determinar si estas reacciones adversas mucocutáneas estaban directamente relacionadas con Dasatinib o con el medicamento concomitante.</p> <p>g Dolor musculoesquelético informado durante o después de suspender el tratamiento.</p> <p>h Frecuencia notificada como común en estudios pediátricos.</p> <p>i Edema gravitacional, edema localizado, edema periférico.</p> <p>j Edema conjuntival, edema ocular, hinchazón ocular, edema de párpados, edema facial, edema labial, edema macular, edema bucal, edema orbitario, edema periorbital, hinchazón de la cara.</p> <p>k Sobrecarga de líquidos, retención de líquidos, edema gastrointestinal, edema generalizado, hinchazón periférica, edema, edema debido a enfermedad cardíaca, derrame perinefrico, edema post-procedimiento, edema visceral.</p> <p>l Hinchazón genital, edema en el lugar de la incisión, edema genital, edema del pene, hinchazón del pene, edema escrotal, hinchazón de la piel, hinchazón testicular, hinchazón vulvovaginal.</p>	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

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

Hemorragia

Se informaron reacciones adversas hemorrágicas relacionadas con el fármaco, que van desde petequias y epistaxis hasta hemorragias gastrointestinales de grado 3 o 4 y sangrado del SNC, en pacientes que tomaban Dasatinib.

Retención de fluidos

Reacciones adversas diversas como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como "retención de líquidos". En el estudio recién diagnosticado de LMC en fase crónica después de un mínimo de 60 meses de seguimiento, las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos relacionadas con Dasatinib incluyeron derrame pleural (28%), edema superficial (14%), hipertensión pulmonar (5%), edema generalizado (4%) y derrame pericárdico (4%). Se informó insuficiencia cardíaca congestiva/disfunción cardíaca y edema pulmonar en <2% de los pacientes.

La tasa acumulada de derrame pleural relacionado con Dasatinib (todos los grados) a lo largo del tiempo fue del 10% a los 12 meses, del 14% a los 24 meses, del 19% a los 36 meses, del 24% a los 48 meses y del 28% a los 60 meses. Un total de 46 pacientes tratados con Dasatinib tuvieron derrames pleurales recurrentes. Diecisiete pacientes tuvieron 2 reacciones adversas separadas, 6 tuvieron 3 reacciones adversas, 18 tuvieron 4 a 8 reacciones adversas y 5 tuvieron > 8 episodios de derrames pleurales.

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

El derrame pleural generalmente era reversible y se manejaba interrumpiendo el tratamiento con Dasatinib y usando diuréticos u otras medidas apropiadas de atención de apoyo. Entre los pacientes tratados con Dasatinib con derrame pleural relacionado con el fármaco (n = 73), 45 (62%) tuvieron interrupciones de la dosis y 30 (41%) tuvieron reducciones de la dosis. Además, 34 (47%) recibieron diuréticos, 23 (32%) recibieron corticosteroides y 20 (27%) recibieron corticosteroides y diuréticos. Nueve (12%) pacientes fueron sometidos a toracocentesis terapéutica.

El seis por ciento de los pacientes tratados con Dasatinib interrumpieron el tratamiento debido al derrame pleural relacionado con el fármaco. El derrame pleural no perjudicó la capacidad de los pacientes para obtener una respuesta. Entre los pacientes tratados con Dasatinib con derrame pleural, el 96% logró un cCCyR, el 82% logró un MMR y el 50% logró un MR4.5 a pesar de las interrupciones de la dosis o el ajuste de la dosis.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Se ha informado de HAP (hipertensión arterial pulmonar precapilar confirmada por cateterismo cardíaco derecho) en asociación con la exposición a Dasatinib. En estos casos, se informó HAP después del inicio del tratamiento con Dasatinib, incluso después de más de un año de tratamiento. Los pacientes con HAP informados durante el tratamiento con Dasatinib a menudo tomaban medicamentos concomitantes o tenían comorbilidades además de la neoplasia maligna subyacente. Se han observado mejoras en los parámetros hemodinámicos y clínicos en pacientes con HAP tras la interrupción de Dasatinib.

Prolongación intervalo QT

En el estudio de fase III en pacientes con LMC de fase crónica recién diagnosticada, un paciente (<1%) de los pacientes tratados con Dasatinib tuvo un QTcF > 500 mseg después de un mínimo de 12 meses de seguimiento.

No se informó que pacientes adicionales tuvieran QTcF > 500 mseg después de un mínimo de 60 meses de seguimiento. En 5 estudios clínicos de fase II en pacientes con resistencia o intolerancia a la terapia previa con imatinib, se obtuvieron ECG repetidos basales y durante el tratamiento en puntos de tiempo previamente especificados y se leyeron centralmente para 865 pacientes que recibieron Dasatinib 70 mg dos veces al día. El intervalo QT se corrigió para la frecuencia cardíaca por el método de Fridericia. En todos los puntos de tiempo posteriores a la dosis en el día 8, los cambios medios desde el inicio en el intervalo QTcF fueron de 4 a 6 ms, con intervalos de confianza superiores del 95% asociados <7 ms. De los 2,182 pacientes con resistencia o intolerancia a la terapia previa con imatinib que recibieron Dasatinib en estudios clínicos, 15 (1%) tuvieron una prolongación del QTc como reacción adversa. 21 pacientes (1%) experimentaron un QTcF > 500 mseg.

Reacciones adversas cardíacas

Los pacientes con factores de riesgo o antecedentes de enfermedad cardíaca deben controlarse cuidadosamente para detectar signos o síntomas compatibles con la disfunción cardíaca y deben evaluarse y tratarse adecuadamente.

Reactivación de la hepatitis B

Se ha informado de la reactivación de la hepatitis B en asociación con BCR-ABL TKI. Algunos casos resultaron en insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que condujo a un trasplante de hígado o un desenlace fatal.

En el estudio de optimización de dosis de Fase III en pacientes con LMC de fase crónica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib (duración media del tratamiento de 30 meses), la incidencia de derrame pleural e insuficiencia cardíaca congestiva / disfunción cardíaca fue menor en pacientes tratados con Dasatinib 100 mg una vez al día que en aquellos tratados con Dasatinib 70 mg dos veces al día. La mielosupresión también se informó con menos frecuencia en el grupo de tratamiento de 100 mg una vez al día. La mediana de la duración de la terapia 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 informaron en la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez al día se muestran en la Tabla 6a.

Tabla 6a: Reacciones adversas seleccionadas notificadas en un estudio de optimización de dosis de fase 3 (LMC de fase crónica intolerante o resistente a imatinib)^a						
	Mínimo de 2 años de seguimiento		Mínimo de 5 años de seguimiento		Mínimo de 7 años de seguimiento	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Termino	Porcentaje de pacientes (%)					
Diarrea	27	2	28	2	28	2
Retención de fluidos	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 del pericardio	2	1	2	1	3	1
Hipertensión pulmonar	0	0	0	0	2	1
Hemorragia	11	1	11	1	12	1
Hemorragia gastrointestinal	2	1	2	1	2	1

^a Los resultados de un estudio de optimización de dosis de fase 3 informaron sobre la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez al día (n = 165) población

En el estudio de optimización de dosis de Fase III en pacientes con LMC de fase avanzada y LLA Ph+, la mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses para LMC de fase acelerada, 3 meses para LMC de blastos mieloides, 4 meses para LMC de blastos linfoides y 3 meses para LLA Ph + . Las reacciones adversas seleccionadas que se informaron en la dosis inicial recomendada de 140 mg una vez al día se muestran en la Tabla 6b. También se estudió un régimen de 70 mg dos veces al día. El régimen de 140 mg una vez al día mostró un perfil de eficacia comparable al régimen de 70 mg dos veces al día, pero un perfil de seguridad más favorable.

Tabla 6b. selección de reacciones adversas reportadas en un estudio de optimización de dosis fase 3: fase avanzada de CML y Ph+ ALL^a		
	140 mg una vez al día n=304	
	Todos los grados	Grado ³/₄
Termino	Porcentaje de pacientes (%)	
Diarrea	28	3
Retención de fluidos	33	7
Edema superficial	15	<1
Derrame pleural	20	6
Edema generalizado	2	0
Falla cardíaca congestiva/ disfunción cardíaca ^b	1	0
Derrame del pericardio	2	1
Edema pulmonar	1	1
Hemorragia	23	8
Hemorragia gastrointestinal	8	6

a Los resultados de un estudio de optimización de dosis de Fase 3 informaron a la dosis inicial recomendada de 140 mg una vez al día (n = 304) población en el seguimiento final del estudio de 2 años.

b Incluye disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, miocardiopatía congestiva, disfunción diastólica, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia ventricular.

Además, hubo dos estudios en un total de 161 pacientes pediátricos con LLA Ph + en los que se administró Dasatinib en combinación con quimioterapia. En el estudio fundamental, 106 pacientes pediátricos recibieron Dasatinib en combinación con quimioterapia en un régimen de dosificación continua.

En un estudio de apoyo, de 55 pacientes pediátricos, 35 recibieron Dasatinib en combinación con quimioterapia en un régimen de dosificación discontinua (dos semanas en tratamiento seguido de una o dos semanas de descanso) y 20 recibieron Dasatinib en combinación con

quimioterapia en un régimen de dosificación continua. Entre los 126 pacientes pediátricos con LLA Ph+ tratados con Dasatinib en un régimen de dosificación continua, la duración media de la terapia fue de 23,6 meses (rango de 1,4 a 33 meses).

De los 126 pacientes pediátricos con Ph+ ALL con un régimen de dosificación continua, 2 (1,6%) experimentaron reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas informadas en estos dos estudios pediátricos con una frecuencia de $\geq 10\%$ en pacientes en un régimen de dosificación continua se muestran en la Tabla 7. Cabe destacar que se informó derrame pleural en 7 (5.6%) pacientes en este grupo, y por lo tanto incluido en la tabla.

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

^a En el estudio fundamental, entre 106 pacientes en total, 24 pacientes recibieron el polvo para suspensión oral al menos una vez, 8 de los cuales recibieron el polvo para formulación de suspensión oral exclusivamente.

Exámenes de laboratorio anormales

Hematología

En el estudio de fase III de CML de fase crónica recién diagnosticado, se informaron las siguientes anormalidades de laboratorio de grado 3 o 4 después de un seguimiento mínimo de 12 meses en pacientes que toman 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 29%, 22% y 13%, respectivamente.

En los pacientes tratados con Dasatinib con LMC de fase crónica recién diagnosticada que experimentaron mielosupresión de grado 3 o 4, la recuperación generalmente se produjo después de breves interrupciones y / o reducciones de la dosis y se produjo la interrupción permanente del tratamiento en el 1,6% de los pacientes después de un mínimo de 12 meses de seguimiento. Después de un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa acumulada de interrupción permanente debido a mielosupresión de grado 3 o 4 fue del 2,3%.

En pacientes con LMC con resistencia o intolerancia a la terapia previa con imatinib, las citopenias (trombocitopenia, neutropenia y anemia) fueron un hallazgo constante. Sin embargo, la aparición de citopenias también dependía claramente de la etapa de la enfermedad. La frecuencia de anomalías hematológicas de grado 3 y 4 se presenta en la Tabla 8.

Tabla 8 CTC grados 3/4 anomalías de laboratorio hematológicas en estudios clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a la terapia previa con imatinib^a				
	Fase crónica (n=165)^b	Fase acelerada (n=157)^c	Fase mieloide blástica (n=74)^c	Fase de explosión linfoide y Ph + ALL (n=168)^c
Porcentaje de pacientes (%)				
Parámetros hematológicos				
Neutropenia	36	58	77	76
Trombocitopenia	23	63	78	74
Anemia	13	47	74	44
<p>^a Los resultados del estudio de optimización de dosis de fase 3 se informaron a los 2 años de seguimiento del estudio.</p> <p>^b El estudio CA180-034 da como resultado una dosis inicial recomendada de 100 mg una vez al día.</p> <p>^c El estudio CA180-035 da como resultado una dosis inicial recomendada de 140 mg una vez al día.</p>				

Grados CTC: neutropenia (Grado 3 $\geq 0.5 - <1.0 \times 10^9/L$, Grado 4 $<0.5 \times 10^9/L$); trombocitopenia (Grado 3 $\geq 25 - <50 \times 10^9/L$, Grado 4 $<25 \times 10^9/L$); anemia (hemoglobina Grado 3 $\geq 65 - <80$ g/L, Grado 4 <65 g/L).

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

En los pacientes que experimentaron mielosupresión de grado 3 o 4, la recuperación generalmente se produjo después de breves interrupciones y/o reducciones de dosis y la interrupción permanente del tratamiento en el 5% de los pacientes. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento sin evidencia adicional de mielosupresión.

Bioquímica

En el estudio de CML en fase crónica recién diagnosticado, se informó hipofosfatemia de grado 3 o 4 en el 4% de los pacientes tratados con Dasatinib, y se notificaron elevaciones de transaminasas, creatinina y bilirrubina de grado 3 o 4 en $\leq 1\%$ de los pacientes después de un mínimo de 12 meses de seguimiento. Después de un mínimo de 60 meses de seguimiento, la tasa acumulada de hipofosfatemia de grado 3 o 4 fue del 7%, las elevaciones de creatinina y bilirrubina de grado 3 o 4 fueron del 1% y las elevaciones de transaminasas de grado 3 o 4 se mantuvieron en el 1%. No hubo interrupciones del tratamiento con Dasatinib debido a estos parámetros bioquímicos de laboratorio.

2 años de seguimiento

Se notificaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina de grado 3 o 4 en el 1% de los pacientes con LMC en fase crónica (resistentes o intolerantes al imatinib), pero se informaron elevaciones con una frecuencia aumentada del 1 al 7% de los pacientes con LMC en fase avanzada y LLA Ph+ . Por lo general, se manejó con reducción o interrupción de la dosis. En el estudio de optimización de dosis de Fase III en LMC de fase crónica, se informaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina de grado 3 o 4 en $\leq 1\%$ de pacientes con baja incidencia similar en los cuatro grupos de tratamiento. En el estudio de optimización de dosis de Fase III en LMC de fase avanzada y LLA Ph+, se informaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina de grado 3 o 4 en 1% a 5% de pacientes en los grupos de tratamiento.

Aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con Dasatinib que tenían niveles basales normales experimentaron hipocalcemia transitoria de grado 3 o 4 en algún momento durante el transcurso del estudio. En general, no hubo asociación de disminución de calcio con síntomas clínicos. Los pacientes que desarrollaron hipocalcemia de grado 3 o 4 a menudo se recuperaron con suplementos de calcio por vía oral. Se notificaron hipocalcemia, hipocalcemia e hipofosfatemia de grado 3 o 4 en pacientes con todas las fases de LMC, pero se informaron con mayor frecuencia en pacientes con LMC de fase blástica mieloide o linfocítica y LLA Ph+. Se informaron elevaciones de grado 3 o 4 en la creatinina en $<1\%$ de los pacientes con LMC en fase crónica y con una frecuencia aumentada del 1 al 4% de los pacientes con LMC en fase avanzada.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de Dasatinib administrado como terapia de agente único en pacientes pediátricos con Ph+ CML-CP fue comparable al perfil de seguridad en adultos. El perfil de seguridad de Dasatinib administrado en combinación con quimioterapia en pacientes pediátricos con LLA Ph+ fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Dasatinib en adultos y los efectos esperados de la quimioterapia, con la excepción de una tasa de derrame pleural más baja en pacientes pediátricos en comparación con adultos.

En los estudios pediátricos de LMC, las tasas de anormalidades de laboratorio fueron consistentes con el perfil conocido de los parámetros de laboratorio en adultos. En los estudios pediátricos de LLA, las tasas de anormalidades de laboratorio fueron consistentes con el perfil conocido de los parámetros de laboratorio en adultos, en el contexto de un paciente con leucemia aguda que recibió un régimen de quimioterapia de fondo.

Población especial

Si bien el perfil de seguridad de Dasatinib en ancianos fue similar al de la población más joven, los pacientes de 65 años y mayores tienen más probabilidades de experimentar las reacciones adversas comúnmente reportadas, como fatiga, derrame pleural, disnea, tos, hemorragia gastrointestinal baja y apetito perturbación y más probabilidades de experimentar reacciones adversas notificadas con menos frecuencia, tales como distensión abdominal, mareos, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca congestiva y disminución de peso, y deben controlarse de cerca.

Sobredosis

La experiencia con sobredosis de Dasatinib en estudios clínicos se limita a casos aislados. La sobredosis más alta de 280 mg por día durante una semana se informó en dos pacientes y ambos desarrollaron una disminución significativa en los recuentos de plaquetas. Dado que Dasatinib está asociado con mielosupresión de grado 3 o 4, los pacientes que ingieren más de la dosis recomendada deben ser monitoreados de cerca para detectar mielosupresión y recibir un tratamiento de apoyo adecuado.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Dasatinib inhibe la actividad de las quinasas BCR-ABL quinasa y de la familia SRC junto con una serie de otras quinasas oncogénicas seleccionadas, incluyendo c-KIT, receptor quinasas de efrina (EPH) y receptor PDGF β . Dasatinib es un inhibidor subnanomolar potente de la quinasa BCR-ABL con potencia a una concentración de 0.6-0.8 nM. Se une a las conformaciones inactivas y activas de la enzima BCR-ABL.

Mecanismo de acción

In vitro, Dasatinib es activo en líneas celulares leucémicas que representan variantes de enfermedad sensible y resistente a imatinib. Estos estudios no clínicos muestran que Dasatinib puede superar la resistencia a imatinib resultante de la sobreexpresión de BCR-ABL, las mutaciones del dominio de quinasa BCR-ABL, la activación de vías de señalización alternativas que involucran a las quinasas de la familia SRC (LYN, HCK) y la sobreexpresión del gen de resistencia a múltiples fármacos. Además, Dasatinib inhibe las quinasas de la familia SRC a concentraciones subnanomolares.

In vivo, en experimentos separados usando modelos murinos de CML, Dasatinib evitó la progresión de la CML crónica a la fase blástica y prolongó la supervivencia de los ratones que portaban líneas celulares de CML derivadas del paciente cultivadas en varios sitios, incluido el sistema nervioso central.

Propiedades farmacocinéticas

Bioequivalencia: Este medicamento ha demostrado equivalencia terapéutica.

Absorción

Dasatinib se absorbe rápidamente en pacientes después de la administración oral, con concentraciones máximas entre 0.5-3 horas. Después de la administración oral, el aumento de la concentración media (AUC_{τ}) es aproximadamente proporcional al incremento de la dosis en dosis que van desde 25 mg a 120 mg dos veces al día. La vida media terminal global promedio de Dasatinib es de aproximadamente 5-6 horas en pacientes.

Los datos de sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 100 mg de Dasatinib 30 minutos después de una comida rica en grasas indicaron un aumento del 14% en el AUC medio de Dasatinib. Una comida baja en grasa 30 minutos antes de Dasatinib resultó en un aumento del 21% en el AUC medio de Dasatinib. Los efectos alimentarios observados no representan cambios clínicamente relevantes en la exposición. La variabilidad de la concentración a Dasatinib es mayor en condiciones de ayuno (47% CV) en comparación con las condiciones de comida ligera (39% CV) y comida alta en grasa (32% CV).

Según el análisis de PK de la población de pacientes, se estimó que la variabilidad en la concentración de Dasatinib se debía principalmente a la variabilidad entre ocasiones en la biodisponibilidad (44% CV) y, en menor medida, a la variabilidad entre individuos en la biodisponibilidad y la variabilidad entre individuos en liquidación (30% y 32% CV,

respectivamente). No se espera que la variabilidad aleatoria entre ocasiones en la exposición afecte la concentración acumulativa y la eficacia o seguridad.

Distribución

En pacientes, Dasatinib tiene un gran volumen aparente de distribución (2,505 L), coeficiente de variación (CV% 93%), lo que sugiere que el medicamento está ampliamente distribuido en el espacio extravascular. A concentraciones clínicamente relevantes de Dasatinib, la unión a las proteínas plasmáticas fue aproximadamente del 96% sobre la base de experimentos in vitro.

Biotransformación

Dasatinib se metaboliza ampliamente en humanos con múltiples enzimas involucradas en la generación de los metabolitos. En sujetos sanos a los que se les administró 100 mg de Dasatinib marcado con [¹⁴C], Dasatinib sin cambios representaba el 29% de la radiactividad circulante en plasma. La concentración plasmática y la actividad in vitro medida indican que es poco probable que los metabolitos de Dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacología observada del producto. CYP3A4 es una enzima principal responsable del metabolismo de Dasatinib.

Eliminación

La vida media terminal media de Dasatinib es de 3 horas a 5 horas. El aclaramiento oral aparente medio es 363.8 L/h (CV% 81.3%).

La eliminación es predominantemente en las heces, principalmente como metabolitos. Después de una dosis oral única de Dasatinib marcado con [¹⁴C], aproximadamente el 89% de la dosis se eliminó en 10 días, con el 4% y el 85% de la radiactividad recuperada en la orina y las heces, respectivamente. Dasatinib sin cambios representó el 0.1% y el 19% de la dosis en orina y heces, respectivamente, con el resto de la dosis como metabolitos.

Insuficiencia hepática y renal

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dosis única de Dasatinib se evaluó en 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada que recibieron una dosis de 50 mg y 5 sujetos con insuficiencia hepática grave que recibieron una dosis de 20 mg en comparación con sujetos sanos emparejados que recibieron una dosis de 70 mg de Dasatinib. La C_{máx} y el AUC medios de Dasatinib ajustados para la dosis de 70 mg disminuyeron en un 47% y un 8%, respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con sujetos con función hepática normal. En sujetos con insuficiencia hepática grave, la C_{máx} y el AUC medios ajustados para la dosis de 70 mg disminuyeron en un 43% y 28%, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal.

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente a través del riñón.

Población pediátrica

La farmacocinética de Dasatinib se ha evaluado en 104 pacientes pediátricos con leucemia o tumores sólidos (72 que recibieron la formulación del comprimido y 32 que recibieron el polvo para suspensión oral).

En un estudio de farmacocinética pediátrica, la concentración de Dasatinib con dosis normalizadas (Cavg, Cmin y Cmax) parece similar entre 21 pacientes con CP-CML y 16 pacientes con LLA Ph+.

La farmacocinética de la formulación de Dasatinib en comprimidos se evaluó para 72 pacientes pediátricos con leucemia recidivante o refractaria o tumores sólidos a dosis orales que van de 60 a 120 mg/m² una vez al día y de 50 a 110 mg/m² dos veces al día. Los datos se agruparon en dos estudios y mostraron que Dasatinib se absorbió rápidamente. La Tmax media se observó entre 0,5 y 6 horas y la vida media varió de 2 a 5 horas en todos los niveles de dosis y grupos de edad. Dasatinib PK mostró proporcionalidad de la dosis con un aumento de la concentración relacionado con la dosis observado en pacientes pediátricos. No hubo diferencias significativas de Dasatinib PK entre niños y adolescentes.

Las medias geométricas de Dasatinib Cmax, AUC (0-T) y AUC (INF) dosis-normalizadas parecían ser similares entre niños y adolescentes a diferentes niveles de dosis. Una simulación basada en el modelo PPK predijo que la recomendación de dosificación escalonada de peso corporal descrita para el comprimido proporcionará una concentración similar a una dosis de comprimido de 60 mg/m². Estos datos deben considerarse si los pacientes deben cambiar de comprimidos a polvo para suspensión oral o viceversa.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Período de Eficacia: 24 meses

Dasatinib es estable hasta la fecha indicada en el empaque cuando se almacenada en su envase original

Precauciones de almacenamiento

Almacene a una temperatura inferior a 30°C

Mantenga fuera del alcance de niños

Naturaleza y contenido del envase

Botella de HDPE y/o blíster alu-alu