

DASATIXANE

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

Comprimidos recubiertos

Industria argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA:

DASATIXANE 20 mg

Dasatinib monohidrato (equivalente a 20 mg de Dasatinib) 20.75 mg; Celulosa microcristalina pH 101 27.0 mg; Lactosa monohidrato 27.0 mg; Croscarmelosa sódica 3.20 mg; Estearato de magnesio 0.40 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2.40 mg; Opadry Blanco Y-S-1-7003 3.20 mg (Hipromelosa 2208, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, polisorbato 80)

DASATIXANE 50 mg

Dasatinib monohidrato (equivalente a 50 mg de Dasatinib) 51.84 mg; Celulosa microcristalina pH 101 67.5 mg; Lactosa monohidrato 67.5 mg; Croscarmelosa sódica 8.0 mg; Estearato de magnesio 1 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 6 mg; Opadry Blanco Y-S-1-7003 7.0 mg (Hipromelosa 2208, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, polisorbato 80).

DASATIXANE 70 mg

Dasatinib monohidrato (equivalente a 70 mg de Dasatinib) 72.58 mg; Celulosa microcristalina pH 101 94.5 mg; Lactosa monohidrato 94.5 mg; Croscarmelosa sódica 11.2 mg; Estearato de magnesio 1.40 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 8.4 mg; Opadry Blanco Y-S-1-7003 8.4 mg (Hipromelosa 2208, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, polisorbato 80)

DASATIXANE 100 mg

Dasatinib monohidrato (equivalente a 100 mg de Dasatinib) 103.68 mg; Celulosa microcristalina pH 101 135.0 mg; Lactosa monohidrato 135.0 mg; Croscarmelosa sódica 16.0 mg; Estearato de magnesio 2.0 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 12.0 mg; Opadry Blanco Y-S-1-7003 12.0 mg (Hipromelosa 2208, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, polisorbato 80)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

inhibidor directo de la proteína quinasa, código ATC: L01EA02

INDICACIONES

DASATIXANE está indicado en el tratamiento de:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positiva (Ph +) en fase crónica recién diagnosticada.
- LMC Ph + en fase crónica acelerada o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.
- Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph +) con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

DASATIXANE 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- Dasatinib es un inhibidor potente, a concentraciones subnanomolares (0,6-0,8 nM), de la quinasa BCR-ABL. Se une no sólo a la conformación inactiva de la enzima BCR-ABL, sino también a la activa.

In vitro, Dasatinib es activo en líneas celulares representativas de variantes de leucemia sensibles y resistentes a imatinib. Dasatinib inhibe las quinasas de la familia SRC a concentraciones subnanomolares.

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 sobreexpresión de BCR-ABL, mutaciones del dominio de BCR-ABL quinasa, activación de las vías de señalización alternativas que afectan a las quinasas de la familia de SRC (LYN, HCK) y la sobreexpresión 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 prolongó la supervivencia de los ratones implantados con líneas celulares de LMC obtenidas de pacientes, en diversas localizaciones, incluido el sistema nervioso central.

Farmacocinética

Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de Dasatinib se alcanzan entre 0,5 a 3 horas) después de la administración oral. La vida media terminal promedio de Dasatinib es de 5-6 horas.

Distribución: Dasatinib tiene un volumen de distribución aparente muy grande (2.505 l), lo que sugiere que el fármaco se distribuye ampliamente por el espacio extravascular.

Metabolismo: Dasatinib es ampliamente metabolizado en humanos, principalmente por la enzima 3A4 del citocromo P450. La enzima CYP3A4 fue la principal responsable de la formación del metabolito activo. Las enzimas flavina 3- monooxigenasa (FMO-3) y uridina difosfato-glucoronosiltransferasa (UGT) también participan en la formación de metabolitos del Dasatinib. En microsomas del hígado humano, el Dasatinib es un inhibidor tiempo dependiente débil de la CYP3A4.

La exposición del metabolito activo, equipotente a Dasatinib representa aproximadamente el 5% del AUC de Dasatinib. Esto indica que es improbable que el metabolito activo de Dasatinib tenga un papel importante en la farmacología observada de la droga. Dasatinib también tiene otros metabolitos oxidativos inactivos.

Eliminación

La eliminación se produce predominantemente por las heces, principalmente como metabolitos.

Poblaciones especiales

No hay efectos clínicamente relevantes de la edad y el género en la farmacocinética de Dasatinib. No se ha evaluado la farmacocinética de Dasatinib en pacientes pediátricos.

Deterioro de la función hepática: La metabolización de Dasatinib es principalmente hepática. Se recomienda tener precaución en pacientes con disfunción hepática.

Deterioro de la función renal

Menos del 4% de Dasatinib y sus metabolitos se eliminan por vía renal.

Interacciones clínicamente relevantes: Dasatinib es un sustrato y un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4. Por tanto, existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente, que se metabolizan fundamentalmente por CYP3A4 o que modulan su actividad.

El uso concomitante de DASATIXANE y medicamentos que inhiban de forma potente el CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) pueden aumentar la exposición a Dasatinib. Por tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben DASATIXANE.

El uso concomitante de DASATIXANE 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) pueden reducir significativamente la exposición a Dasatinib, incrementando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en pacientes que reciben DASATIXANE, deberá optarse por la coadministración con medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4.

El uso simultáneo de DASATIXANE y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática del sustrato de CYP3A4. Por tanto, es obligado prestar especial atención a la coadministración de DASATIXANE con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides del cornezuelo de centeno (ergotamina, dihidroergotamina).

El uso concomitante de DASATIXANE y antagonistas de la histamina tipo 2 (H₂) (p. ej., famotidina), o los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio puede reducir la exposición a Dasatinib. Por tanto, no se recomienda la utilización de los antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones.

Sin embargo, pueden administrarse productos con hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de DASATIXANE.

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 gastrointestinal, hematopoyético y linfoide. La toxicidad gastrointestinal fue dosis limitante en ratas y monos, siendo el intestino el órgano diana de forma consistente. En las ratas, descensos mínimos o leves en los parámetros eritrocitarios, se acompañaron de cambios en la médula ósea; en los monos se detectaron cambios similares, pero con una incidencia menor. La toxicidad linfoide observada en ratas consistió en depleción linfoide de los ganglios linfáticos, el bazo y el timo, y disminución del peso de los órganos linfoides. Los

cambios en los sistemas gastrointestinal, 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 únicas en monos conscientes monitorizados a distancia, no hubo cambios en el intervalo QT ni en la forma de la onda del ECG.

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

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

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

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 incremento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas celulares escamosos y papilomas en útero y cérvix 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.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada de DASATIXANE para leucemia mieloide crónica (LMC) es de 100 mg administrado oralmente una vez al día.

La dosis inicial recomendada de DASATIXANE para leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada, leucemia mieloide crónica (LMC) en fase mieloblástica o linfoblástica, o LLA Ph+ es de 140 mg administrado oralmente una vez al día.

Los comprimidos recubiertos no se deben partir o triturar, se deben tomar enteros. DASATIXANE puede tomarse con o sin alimento, tanto a la mañana como a la noche. Para alcanzar la dosis recomendada DASATIXANE esta disponible en 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg. Se recomienda el incremento o la reducción de la dosis en base a la respuesta del paciente y a la tolerancia.

Modificación de la dosis

Inductores potentes de CYP3A4 concomitantes: El uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4 puede reducir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib y su uso debe evitarse (por ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina y fenobarbital). La hierba de San Juan (St. John's Wort) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib de forma impredecible y su uso debe evitarse. En caso que se deba coadministrar un inhibidor potente de CYP3A4, se debe considerar un aumento de la dosis de DASATIXANE. Si se aumenta la dosis de DASATIXANE, debe monitorizarse cuidadosamente al paciente para detectar toxicidad (Ver interacciones farmacológicas).

Inhibidores potentes de CYP3A4 concomitantes

Los inhibidores de CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib. El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib y su uso debe evitarse.

Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con un potencial nulo o mínimo de inhibición de enzimas. Si se debe administrar DASATIXANE con un inhibidor de CYP3A4 potente, se debe considerar una disminución de la dosis hasta 20 mg diarios. Si no se toleran 20 mg/día, el uso de inhibidores potentes de CYP3A4 debe interrumpirse, o bien DASATIXANE debe suspenderse hasta que el tratamiento con el inhibidor haya terminado. Cuando se interrumpa el uso de los inhibidores potentes, debe permitirse un período de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis de DASATIXANE (Ver interacciones farmacológicas)

Ajustes de la dosis para reacciones adversas

Mielosupresión: Las normas para las modificaciones de las dosis están resumidas en la Tabla 1.

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica con el uso de DASATIXANE, se debe suspender el tratamiento hasta que se haya resuelto o mejorado el evento. A partir de ese momento, se puede recomenzar el tratamiento de la manera apropiada con una dosis reducida que depende de la gravedad inicial del evento.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis de Neutropenia y Trombocitopenia		
LMC en Fase Crónica (dosis inicial 100 mg una vez al día)	ANC* $<0.5 \times 10^9/L$ o Plaquetas $<50 \times 10^9/L$	1. Interrumpir dasatinib hasta que ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. 2. Reanudar el tratamiento con dasatinib a la dosis inicial original si la recuperación ocurre en ≤ 7 días. 3. Si las plaquetas son $<25 \times 10^9/L$ o ocurre recurrencia de ANC $<0.5 \times 10^9/L$ durante >7 días, repetir el paso 1 y reanudar el dasatinib con una dosis reducida de 80 mg una vez al día en caso de un segundo episodio. En caso de un tercer episodio, reducir la dosis a 50 mg una vez al día (en pacientes recién diagnosticados) o interrumpir dasatinib (en pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo, incluido imatinib).
LMC en Fase Acelerada, LMC en Fase blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 140 mg una vez al día)	ANC $<0.5 \times 10^9/L$ o Plaquetas $<10 \times 10^9/L$	1. Controlar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, interrumpir dasatinib hasta que ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$, y reanudar a la dosis inicial original. 3. Si hay recurrencia de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar con dasatinib a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio). 4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considerar la posibilidad de un incremento gradual de la dosis hasta 180 mg una vez al día.

*Recuento absoluto de neutrófilos (absolute neutrophil count, ANC)

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica, moderada, grado 2, con dasatinib, se interrumpirá el tratamiento hasta que la reacción adversa se haya resuelto o hasta que haya retornado al nivel basal. Continuar con la misma dosis si es la primera vez que ocurre y reducir la dosis si es una reacción adversa recurrente. Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica grave, grado 3 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 reducción de dosis hasta 80 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional desde 80 mg una vez al día hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario. Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) que hayan recibido 140 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 100 mg una vez al día con una reducción de dosis adicional hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario.

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 (ver secciones Precauciones y Reacciones adversas). 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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Carcinogénesis

Dasatinib induce un aumento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas de células escamosas y papilomas en el útero y el cuello uterino, a altas dosis en mujeres y adenoma de próstata en hombres, a bajas dosis.

Mutagénesis

Dasatinib puede ser clastogénico en células, con y sin activación metabólica. Dasatinib no resulta mutagénico ni genotóxico.

Trastornos de la fertilidad

Dasatinib no afectaría la fertilidad a dosis habituales de 100 mg al día. A dosis repetidas, podría influir en el tamaño y la secreción de vesículas seminales, próstata inmadura, vesícula seminal y testículo, o relacionarse con cierta inflamación y mineralización uterinas ú ovarios quísticos e hipertrofia ovárica.

Embarazo

Dasatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se han notificado efectos farmacológicos adversos que incluyen hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal con la exposición materna a Dasatinib. Podría vincularse la mortalidad durante la organogénesis, el período fetal y en recién nacidos, malformaciones esqueléticas. Aún a concentraciones plasmáticas de dasatinib inferiores a las terapéuticas. Informar a mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

El riesgo estimado en la población general de defectos congénitos mayores es del 2% -4% y del aborto espontáneo es del 15% -20% de los embarazos clínicamente reconocidos. Tanto hombres sexualmente activos como mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Reacciones adversas fetales / neonatales

Transferencia transplacentaria de dasatinib ha sido reportada. En plasma fetal y líquido amniótico llega a concentraciones comparables a las del plasma materno. Se han notificado casos de hidropesía, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal con la exposición materna a dasatinib. Estos efectos farmacológicos adversos en el feto son similares a las reacciones adversas observadas en pacientes adultos y pueden dar como resultado la muerte neonatal por daño del feto.

Se sospecha que dasatinib causa malformaciones congénitas, incluidos defectos del tubo neural y efectos farmacológicos nocivos en el feto cuando se administra durante el embarazo.

Lactancia

Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con dasatinib y durante 2 semanas después de la última dosis consumida.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes menores de 18 años.

Uso geriátrico

Si bien el perfil de seguridad de Dasatinib en la población geriátrica es similar al de la población más joven, los pacientes de 65 años o más tienen más probabilidades de experimentar las reacciones adversas más comunes, como fatiga, derrame pleural, diarrea, disnea, tos, hemorragia gastrointestinal inferior, y la alteración del apetito, y mayor probabilidad de experimentar las reacciones menos frecuentes, como distensión abdominal, mareos, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edema pulmonar y disminución de peso, y deben controlarse de cerca.

Mielosupresión

El tratamiento con Dasatinib está asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (Criterios de Toxicidad Común (CTC) del NIC Grado 3 o 4), que se producen más temprano y con mayor frecuencia en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica.

En pacientes con LMC en fase crónica, los recuentos completos de sangre deben realizarse cada 2 semanas durante 12 semanas, y a partir de entonces cada 3 meses, o según esté clínicamente indicado. En pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+, los recuentos completos de sangre deben realizarse semanalmente durante los primeros dos meses y mensualmente de ahí en adelante, o según esté clínicamente indicado. La mielosupresión generalmente es reversible y habitualmente se maneja suspendiendo DASATIXANE temporalmente y/o reduciendo la dosis [ver Posología/Dosis y Administración y Reacciones Adversas].

Eventos relacionados con el sangrado

Además de causar trombocitopenia en sujetos humanos, dasatinib genera disfunción plaquetaria. Los medicamentos concomitantes que inhiben la función plaquetaria o los anticoagulantes pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

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

Retención de líquidos

DASATIXANE puede causar retención de líquido. Evaluar prontamente a los pacientes que desarrollen síntomas de derrame pleural u otro tipo de retención de líquidos, tales como un nuevo cuadro o empeoramiento de disnea de esfuerzo o en reposo, dolor de pecho pleurítico o tos seca, por radiografía de tórax ó imágenes de diagnóstico adicionales, según corresponda. Los eventos de retención de líquidos generalmente se pueden manejar mediante medidas de atención de soporte, que pueden incluir diuréticos o breves regímenes de esteroides. El derrame pleural grave puede requerir toracocentesis y oxígeno terapia. Considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento [véase Posología/Dosis y Administración y Reacciones Adversas].

Prolongación del intervalo QT

Se debe administrar DASATIXANE con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación del QTc. Esto incluye pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome de QT largo congénito, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que llevan a la prolongación del intervalo QT, o altas dosis acumuladas de terapia con antraciclinas. La hipopotasemia o hipomagnesemia se deben corregir antes de la administración de DASATIXANE.

Insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda e infarto de miocardio: Se debe controlar a los pacientes para detectar signos o síntomas consistentes con disfunción cardíaca e instaurar el tratamiento adecuado.

Hipertensión arterial pulmonar

DASATIXANE puede aumentar el riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar (HAP), que puede ocurrir en cualquier momento después del inicio, incluso después de más de un año de tratamiento. Las manifestaciones incluyen disnea, fatiga, hipoxia y retención de líquidos. La HAP puede ser reversible con la suspensión de DASATIXANE. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de la enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar y durante el tratamiento con DASATIXANE. Si se confirma la presencia de HAP, debe suspenderse el tratamiento con DASATIXANE de forma permanente.

Lactosa

Este medicamento contiene LACTOSA. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones Dermatológicas Severas:

Se han reportado casos de reacciones dermatológicas mucocutáneas severas, incluido síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, en pacientes tratados con Dasatinib. Discontinuar DASATIXANE en forma permanente en pacientes que experimentan una reacción mucocutánea severa durante el tratamiento si no se puede identificar otra etiología.

Síndrome de lisis Tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral en pacientes con resistencia a la terapia previa con imatinib, principalmente en la enfermedad en fase avanzada. Debido al potencial de síndrome de lisis tumoral, mantener una adecuada hidratación, corregir los niveles de ácido úrico antes de iniciar tratamiento con DASATIXANE, y monitorear los niveles de electrolitos. Los pacientes con enfermedad en estadio avanzado y/o con una alta carga tumoral pueden correr mayor riesgo y deben ser monitoreados con mayor frecuencia (ver reacciones adversas)

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Los pacientes deben ser informados de que pueden sufrir alguna reacción adversa como mareos o visión borrosa durante el tratamiento con DASATIXANE. Por lo tanto, se les debe recomendar que cuando conduzcan un automóvil o manejen máquinas lo hagan con precaución.

Insuficiencia hepática

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

Microangiopatía trombótica (MAT)

Los inhibidores de tirosina quinasa BCR-ABL se han asociado a microangiopatía trombótica. Si se asocian hallazgos de laboratorio o clínicos con MAT en un paciente que recibe Dasatinib, se debe interrumpir el tratamiento 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 DASATIXANE si el anticuerpo anti-ADAMTS13 se eleva junto con una baja actividad de ADAMTS13.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Puede ocurrir la reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos si los pacientes recibieron inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. Pudiendo producirse insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante. Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con DASATIXANE. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con DASATIXANE 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.

INTERACCIONES

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de DASATIXANE: El uso simultáneo de DASATIXANE con medicamentos que pueden inhibir la CYP3A4 (p.ej.: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) puede aumentar la exposición a Dasatinib. El uso concomitante de DASATIXANE y medicamentos que inhiben al CYP3A4 puede aumentar la exposición a Dasatinib y debe ser evitado. En los pacientes que reciban tratamiento con DASATIXANE, se debe realizar una estrecha vigilancia de la toxicidad y se debe considerar una reducción de la dosis si la administración sistémica de inhibidores potentes de CYP3A4, no se puede evitar.

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de DASATIXANE: 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 DASATIXANE. En pacientes en los que estén indicados la rifampicina u otros inductores de CYP3A4, deben usarse medicamentos alternativos con menor potencial de inducción enzimática.

Antagonistas de receptores histamina-2 e inhibidores de la bomba de protones: Es probable que la supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones (p. ej., famotidina y 2 omeprazol) reduzca la exposición a Dasatinib. El uso concomitante de los antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones con DASATIXANE, no se recomienda. Debe ser considerado el uso de antiácidos (por lo menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de DASATIXANE)

en lugar de los antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciben tratamiento con DASATIXANE.

Antiácidos

Dasatinib es dependiente del pH. Los antiácidos deben administrarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de DASATIXANE.

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por DASATIXANE: El uso simultáneo de DASATIXANE y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., alfentanilo, astemizol, terfenadina, cisaprida, ciclosporina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus, bepridil o alcaloides del cornezuelo del centeno como ergotamina y dihidroergotamina) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo DASATIXANE. Existe un riesgo potencial de interacción con sustratos CYP2C8, tales como glitazonas.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se presentan clasificadas por órganos y frecuencias.

Se definen las frecuencias siendo:

muy frecuentes ($\geq 1/10$);

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);

no conocida (no puede estimarse de los datos post-comercialización disponibles).

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

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, enterocolitis, sepsis (incluyendo casos poco frecuentes con desenlaces mortales)
No conocida	reactivación del virus de la hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	mielosupresión (incluyendo anemia, neutropenia, trombocitopenia)
Frecuentes	neutropenia febril
Poco frecuentes	linfadenopatía, linfopenia
Raras	aplasia pura de serie roja

Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes	hipotiroidismo
Raras	hipertiroidismo, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	alteraciones del apetito *, hiperuricemia
Poco frecuentes	síndrome de lisis tumoral, deshidratación, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia
Raras	diabetes mellitus
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	depresión, insomnio
Poco frecuentes	ansiedad, estado confusional, alteración de la carga emocional, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	cefalea
Frecuentes	neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia
Poco frecuentes	sangrado del SNC*b, síncope, temblor, amnesia, alteraciones del equilibrio
Raras	accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, neuritis óptica, parálisis del VII par, demencia, ataxia
Trastornos oculares	
Frecuentes	alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa y agudeza visual reducida), ojo seco
Poco frecuentes	insuficiencia visual, conjuntivitis, fotofobia, incremento del lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	tinnitus
Poco frecuentes	pérdida de audición, vértigo
Trastornos Cardíacos	
Frecuentes	insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca*c, derrame pericárdico*, arritmia (incluyendo taquicardia), palpitaciones
Poco frecuentes	infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal)*, electrocardiograma con intervalo QT prolongado*, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina de pecho, cardiomegalia, electrocardiograma con onda T anormal, incremento de la troponina
Raras	cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo, parada cardíaca, electrocardiograma con prolongación del intervalo PR, enfermedad arterial coronaria, pleuropericarditis
No conocida	fibrilación auricular/flutter auricular
Trastornos Vasculares	

Muy frecuentes	hemorragia* d
Frecuentes	hipertensión, rubor
Poco frecuentes	hipotensión, tromboflebitis
Raras	trombosis venosa profunda, embolismo, livedo reticularis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	derrame pleural*, disnea
Frecuentes	edema pulmonar*, hipertensión pulmonar*, infiltración pulmonar, neumonitis, tos
Poco frecuentes	hipertensión arterial pulmonar, broncoespasmo, asma
Raras	embolismo pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo
No conocida	enfermedad intersticial pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal
Frecuentes	hemorragia gastrointestinal*, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, alteraciones de la mucosa oral
Poco frecuentes	pancreatitis (incluyendo pancreatitis aguda), úlcera del tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis*, fisura anal, disfagia, enfermedad por reflujo gastroesofágico
Raras	gastroenteropatía con pérdida de proteínas, íleo, fístula anal
No conocida	hemorragia gastrointestinal mortal*
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	hepatitis, colecistitis, colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción cutánea*
Frecuentes	alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de la piel, urticaria, hiperhidrosis
Poco frecuentes	dermatosis neutrofílica, fotosensibilidad, alteraciones de la pigmentación, paniculitis, úlcera cutánea, ampollas cutáneas, alteraciones en las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, alteraciones del cabello
Raras	vasculitis leucocitoclástica, fibrosis cutánea
No conocida	Síndrome de Stevens-Johnsonf
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético
Frecuentes	artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular
Poco frecuentes	rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, artritis
Trastornos renales y urinarios	

Poco frecuentes	insuficiencia renal (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria
No conocida	Síndrome nefrótico
Embarazo, puerperio y alteraciones perinatales	
Raras	aborto
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	ginecomastia, alteraciones de la menstruación
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	edema periféricog, fatiga, pirexia, edema facialh
Frecuentes	astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizado*i, escalofríos
Poco frecuentes	malestar, otros edemas superficialesj
Raras	alteraciones de la marcha
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	pérdida de peso, aumento de peso
Poco frecuentes	aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre, aumento de la gamma-glutamyl transferasa
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	contusión

a Incluye disminución del apetito, saciedad temprana, aumento del apetito.

b Incluye hemorragia en el sistema nervioso central, hematoma cerebral, hemorragia cerebral, hematoma extradural, hemorragia intracraneal, 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 hipoquinesia ventricular.

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

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

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

g Edema gestacional, edema localizado, edema periférico.

h Edema conjuntival, edema ocular, tumefacción ocular, edema palpebral, edema facial, edema labial, edema macular, edema bucal, edema orbital, edema periorbital, tumefacción facial.

i Sobrecarga líquida, retención de líquidos, edema gastrointestinal, edema generalizado, edema, edema debido a enfermedad cardíaca, derrame perinéfrico, edema posterior a un procedimiento, edema visceral.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

-Sangrado: Se han notificado hemorragias relacionadas con el tratamiento en pacientes que toman Dasatinib, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC grado 3 o 4.

-Retención de líquidos: Reacciones adversas variadas como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como “retención de líquidos”.

Se han notificado casos de quilotórax en pacientes que presentan derrame pleural. Algunos casos de quilotórax se resolvieron tras la discontinuación, interrupción o reducción de la dosis de dasatinib, pero en la mayoría de los casos también se ha requerido tratamiento adicional.

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

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

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

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento "Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIFICACION

Se notificaron sobredosis de 280 mg por día durante una semana y ambos desarrollaron mielosupresión severa y sangrado. Considerando que DASATIXANE se asocia con mielosupresión severa, los pacientes que hayan tomado una dosis mayor de la recomendada deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de mielosupresión y tratados con la terapia de soporte adecuada.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA: **HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**: TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL A. POSADAS: TELÉFONO:(011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos de 20 mg. Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos de 50 mg. Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos de 70 mg. Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de 100 mg.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 58.582.

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso.

Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Tel: (011) 5263 9727

www.eczane.com.ar

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.

última revisión: Noviembre de 2025.