

tanto, no se recomienda el uso simultáneo de inductores potentes de CYP3A4 con dasatinib. En pacientes en los que estén indicados la rifampicina u otros inductores de CYP3A4, deben usarse medicamentos alternativos con menor potencial de inducción enzimática. El uso concomitante de dexametasona, un inductor débil del CYP3A4, con dasatinib está permitido; se presupone que el ABC de dasatinib disminuye aproximadamente un 25% con el uso concomitante de dexametasona, lo que probablemente no sea clínicamente significativo.

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 omeprazol) reduzca la exposición a dasatinib. Debe valorarse el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas-H2 o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciban tratamiento con dasatinib (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

Antiácidos

La solubilidad de dasatinib es pH-dependiente. Los antiácidos deben administrarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de dasatinib (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por dasatinib

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. Los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cispripida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides ergóticos [ergotamina, dihidroergotamina]) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo dasatinib (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*). Existe un riesgo potencial de interacción con sustratos CYP2C8, tales como glitazonas.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

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

Embarazo

Según estudios publicados, se sospecha que dasatinib pueda causar malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural y efectos farmacológicos perjudiciales en el feto cuando se administra durante el embarazo.

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

Lactancia

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con dasatinib.

Fertilidad

El médico y los profesionales sanitarios deben informar a los pacientes hombres de una edad apropiada acerca de los posibles efectos de dasatinib en la fertilidad, y esta información se puede incluir la consideración de la conservación de semen.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de dasatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes deben ser informados de que pueden sufrir alguna reacción adversa como mareos o visión borrosa durante el tratamiento con dasatinib. Por lo tanto, se les debe recomendar que cuando conduzcan un coche o manejen máquinas lo hagan con precaución.

REACCIONES ADVERSAS

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, excluyendo anomalías de laboratorio, se notificaron en pacientes tratados con dasatinib utilizado como tratamiento único en ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización (Tabla 3). Estas reacciones se presentan clasificadas por órganos y frecuencias. Se definen las frecuencias como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); no conocida (no puede estimarse de los datos post-comercialización disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3: Tabla de reacciones adversas	
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no-específica)
Frecuentes	neumonía (incluyendo bacteriana, vírica, y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes (incluyendo citomegalovirus - CMV), enterocolitis, sepsis (incluyendo casos poco frecuentes con desenlaces mortales)
No conocida	reactivación del virus de la hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	mielosupresión (incluyendo anemia, neutropenia, trombocitopenia)
Frecuentes	neutropenia febril
Poco frecuentes	linfadenopatía, linfopenia

Raras	aplasia pura de serie roja
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)
Raras	shock anafiláctico
Trastornos endócrinos	
Poco frecuentes	hipotiroidismo
Raras	hipertiroidismo, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	alteraciones del apetito ^a , hiperuricemia
Poco frecuentes	síndrome de lisis tumoral, deshidratación, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia
Raras	diabetes mellitus
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	depresión, insomnio
Poco frecuentes	ansiedad, estado confusional, alteración de la carga emocional, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia
Poco frecuentes	sangrado del SNC ^b , síncope, temblor, amnesia, alteraciones del equilibrio
Raras	accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, neuritis óptica, parálisis del VII par, demencia, ataxia

Trastornos oculares

Frecuentes alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco

Poco frecuentes insuficiencia visual, conjuntivitis, fotofobia, incremento del lagrimeo

Trastornos del oído y el laberinto

Frecuentes tinnitus

Poco frecuentes pérdida de audición, vértigo

Trastornos cardíacos

Frecuentes insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca^c, derrame pericárdico^a, arritmia (incluyendo taquicardia), palpitaciones

Poco frecuentes infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal)^d, electrocardiograma con intervalo QT prolongado^e, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina de pecho, cardiomegalia, electrocardiograma con onda T anormal, incremento de la troponina

Raras cor pulmonale, miocarditis, síndrome corona-rio agudo, parada cardíaca electrocardiograma con prolongación del intervalo PR, enfermedad arterial coronaria, pleuropericarditis

No conocida fibrilación auricular/flutter auricular

Trastornos vasculares

Muy frecuentes hemorragia^g

Frecuentes hipertensión, rubor

Poco frecuentes hipotensión, tromboflebitis, trombosis

Raras trombosis venosa profunda, embolismo, live-do reticularis

No conocida microangiopatía trombótica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes derrame pleural^h, disnea

Frecuentes edema pulmonarⁱ, hipertensión pulmonarⁱ, 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^j, 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^k, fisura anal, disfagia, enfermedad por reflujo gastroesofágico

Raras gastroenteropatía con pérdida de proteínas, íleo, fistula anal

No conocida hemorragia gastrointestinal mortal^l

Trastornos hepato biliares

Poco frecuentes hepatitis, colecistitis, colestasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes erupción cutánea^m

Frecuentes alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de la piel, urticaria, hiperhidrosis

Poco frecuentes dermatosis neutrofílica, fotosensibilidad, alteraciones de la pigmentación, panculitis, úlcera cutánea, ampollas cutáneas, alteraciones en las uñas, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, alteraciones del cabello

Raras vasculitis leucocitoclástica, fibrosis cutánea

No conocida Síndrome de Stevens-Johnsonⁿ

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes dolor músculo esquelético^o

Frecuentes artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez músculo esquelética, espasmo muscular

Poco frecuentes rabdomiólisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, artritis

Raras fusión epifisaria retardada^a, retraso en el crecimiento^h

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes insuficiencia renal (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria

No conocida Síndrome nefrótico

Embarazo, puerperio y alteraciones perinatales

Raras Aborto

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes ginecomastia, alteraciones de la menstruación

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes edema periféricoⁱ, fatiga, pirexia, edema facial^l

Frecuentes astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizadoⁿ, escalofríos

Poco frecuentes malestar, otros edemas superficialesⁱ

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-glutamil 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 foliular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapulosa, erupción papulosa, erupción pruriginosa, erupción pustular, erupción vesicular, erupción 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 Dolor musculoesquelético reportado durante o después de la interrupción del tratamiento.

^h Frecuencia notificada como común en estudios pediátricos

ⁱ Edema gestacional, edema localizado, edema periférico.

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

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

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

^m Para detalles adicionales, ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

También pueden darse: adema superficial, derrame pleural, edema generalizado, derrame pericárdico, hipertensión pulmonar, sangrado gastrointestinal, insuficiencia cardíaca congestiva, neutropenia febril, náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirexia cefalea, apetito disminuido, fatiga, neutropenia, trombocitopenia, anemia.

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 (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

Sangrado

Se han notificado hemorragias relacionadas con el tratamiento en pacientes que tomaban dasatinib, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC grado 3 o 4 (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

Retención de líquidos

Reacciones adversas variables como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como "retención de líquidos".

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. En algunos pacientes con HTPA se ha observado mejoría en los parámetros clínicos y hemodinámicos tras suspender el tratamiento con dasatinib.

Prolongación QT

Se notificó como reacción adversa la prolongación QTc.

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 (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

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 (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

Anomalías en las Pruebas de laboratorio

Hematología

Según estudios publicados, se notificaron las siguientes anomalías en las pruebas de laboratorio grado 3 o 4.

En pacientes tratados con dasatinib con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico que experimentaron mielosupresión grado 3 o 4, generalmente se produjo recuperación después de una breve suspensión de la dosis y/o reducción, y la suspensión permanente del tratamiento.

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

Las citopenias grado 3 o 4 acumuladas en pacientes tratados con 100 mg una vez al día fueron similares a los 2 y 5 años, incluyendo: neutropenia, trombocitopenia y anemia.

En los pacientes que desarrollaron una mielosupresión grado 3 o 4, la recuperación se logra habitualmente después de interrupciones del tratamiento breves y/o reducciones en la dosis. La mayoría de los pacientes continua con el tratamiento sin nuevas evidencias de mielosupresión.

Bioquímica

Según estudios publicados en LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó hipofosfatemia grado 3 o 4, y una elevación de las transaminasas grado 3 o 4, elevación de creatinina y de bilirrubina. No hubo suspensión en el tratamiento con dasatinib debido a estos parámetros bioquímicos de laboratorio.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de dasatinib administrado como tratamiento único en pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica, 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 baja de derrame pleural en pacientes pediátricos en comparación con los adultos.

En estudios pediátricos publicados de LMC, la tasa de anomalías de laboratorio fue consistente con el perfil conocido de parámetros de laboratorio en adultos.

En estudios pediátricos publicados de LLA, la tasa de anomalías de laboratorio fue consistente con el perfil conocido de parámetros de laboratorio en adultos, dentro del contexto de un paciente con leucemia aguda que está recibiendo un régimen de quimioterapia.

Poblaciones especiales

Mientras el perfil de seguridad de dasatinib en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años de edad y mayores tienen mayor probabilidad de experimentar las reacciones adversas comúnmente notificadas como fatiga, derrame pleural, disnea, tos, hemorragia en el tracto gastrointestinal inferior y alteraciones del apetito y mayor probabilidad de experimentar reacciones adversas menos frecuentemente notificada como distensión abdominal, mareos, derrame pericárdico, fallo cardíaco congestivo y disminución de peso, por lo que deben monitorizarse cuidadosamente (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de la página web del Ministerio de Salud Pública.

SOBREDOSIS

Según referencias publicadas, la sobredosis más alta de 280 mg por día durante una semana, lo que generó un descenso significativo en el recuento de plaquetas.

Considerando que dasatinib se asocia con mielosupresión grado 3 o 4 (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*), los

pacientes que ingieran una dosis mayor de la recomendada deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de mielosupresión y ser tratados con la terapia de soporte adecuada.

En caso de intoxicación comunicarse con el C.I.A.T.: Tel: (02) 1722.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidor de la BCR-ABL tirosina quinasa.

Código ATC: L01EA02

Farmacodinámica

Dasatinib inhibe la actividad de la quinasa BCR-ABL y de las quinasas de la familia SRC junto con otras quinasas oncogénicas específicas incluyendo c-KIT, los receptores quinasa de las efrinas (EPH) y el receptor del PDGF-β. Dasatinib es un inhibidor potente, a concentraciones subnanomolares (0,6- 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.

Mecanismo de acción

Según referencias publicadas, in vitro, dasatinib es activo en líneas celulares representativas de variantes de leucemia sensibles y resistentes a imatinib. Según referencias publicadas 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.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Dasatinib se absorbe rápidamente en pacientes después de la administración oral, alcanzándose concentraciones máximas entre 0,5-3 horas. Después de la administración oral, el aumento de la exposición plasmática media (área bajo la curva, ABC₀) es aproximadamente proporcional al incremento de la dosis en el rango de dosis de 25 mg a 120 mg dos veces al día. La media global de la semivida de eliminación terminal de dasatinib es, aproximadamente, de 5-6 horas en los pacientes.

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

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

Distribución

En pacientes, dasatinib tiene un volumen de distribución aparente muy grande (2.505 l), coeficiente de variación (CV% 93%), lo que sugiere que el fármaco se distribuye ampliamente por el espacio extravascular. Basándose en los resultados de ensayos in vitro publicados, la unión a proteínas plasmáticas de dasatinib a las concentraciones clínicas relevantes es del 96%.

Biotransformación

Dasatinib se ampliamente metabolizado en los seres humanos por múltiples enzimas implicadas en la transformación de los metabolitos. Según referencias publicadas, pacientes que recibieron 100 mg de dasatinib marcado con [14C], la fracción de dasatinib inalterada representó el 29% de la radiactividad circulante en el plasma. La concentración plasmática y la actividad medida in vitro indican que es poco probable que los metabolitos de dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacología observada del producto. El CYP3A4 es una enzima importante responsable del metabolismo de dasatinib.

Eliminación

La semivida terminal media de dasatinib es de 3 horas a 5 horas. El aclaramiento oral aparente medio es 363,8 l/hr (CV% 81,3%). La eliminación se produce predominantemente por las heces, principalmente como metabolitos.

Insuficiencia hepática y renal

La media de la C_{max} y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 47% y un 8% respectivamente en aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada comparados con aquellos que tienen una función hepática normal. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave, la media de la C_{max} y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 43% y un 28% respectivamente comparados con aquellos que tienen una función hepática normal (*ver secciones «Posología y forma de administración» y "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*). Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

Población pediátrica