

<div style="text-align: center;">DASANOVA</div> <div style="text-align: center;">Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg</div>	
Venta Bajo Receta Archivada	Comprimidos recubiertos
Industria Argentina	
FORMULA CUANTITATIVA	
Dasanova 20 mg Cada comprimido recubierto contiene:	Dasanova 70 mg Cada comprimido recubierto contiene:
Dasatinib.....20,0 mg Lactosa monohidratada.....2,0 mg Celulosa microcristalina.....27,0 mg Croscarmelosa sódica.....3,2 mg Hidroxipropilcelulosa.....2,4 mg Estearato de magnesio.....1,0 mg Alcool polivinílico.....1,3 mg Dióxido de titanio.....2,0 mg Polietilenglicol.....1,2 mg Talco.....0,5 mg	Dasatinib.....70,0 mg Lactosa monohidratada.....135 mg Celulosa microcristalina.....54,5 mg Croscarmelosa sódica.....11,2 mg Hidroxipropilcelulosa.....8,4 mg Estearato de magnesio.....4,0 mg Alcool polivinílico.....4,5 mg Dióxido de titanio.....2,8 mg Polietilenglicol.....2,3 mg Talco.....1,7 mg
Dasanova 50 mg Cada comprimido recubierto contiene:	Dasanova 100 mg Cada comprimido recubierto contiene:
Dasatinib.....50,0 mg Lactosa monohidratada.....47,5 mg Celulosa microcristalina.....87,5 mg Croscarmelosa sódica.....6,0 mg Hidroxipropilcelulosa.....3,0 mg Estearato de magnesio.....1,0 mg Alcool polivinílico.....1,3 mg Dióxido de titanio.....2,0 mg Polietilenglicol.....1,2 mg Talco.....0,5 mg	Dasatinib.....100 mg Lactosa monohidratada.....135 mg Celulosa microcristalina.....135 mg Croscarmelosa sódica.....16 mg Hidroxipropilcelulosa.....12 mg Estearato de magnesio.....2,0 mg Alcool polivinílico.....4,0 mg Dióxido de titanio.....4,0 mg Polietilenglicol.....3,2 mg Talco.....2,4 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente Antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.
 Código ATC: L01XE06.

INDICACIONES

DASANOVA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:
 - Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica recién diagnosticada.
 - LCM en fase crónica acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.
 - Leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosomas Filadelfia positivo (LLA Ph+) y LMC linfoblástica, con resistencia o intolerancia a tratamiento previo.

DASANOVA está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con:
 - Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica recién diagnosticada o Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica resistente o intolerante a la terapia previa, incluyendo imatinib.
 - Leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosomas Filadelfia positivo (LLA Ph+) recién diagnosticada en combinación con quimioterapia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción:
 Dasatinib inhibe la actividad de la quinasa BCR-ABL y la familia de quinasas SRC (SRC, LCK, YES, FYN) junto con un número de otras quinasas oncogénicas seleccionadas, incluyendo c-KIT, el receptor de quinasas EphA2 y el receptor PDGFRβ. Dasatinib es un potente inhibidor subnanomolar de la quinasa BCR-ABL con potencia a concentraciones de 0,6–0,8 nanomoles. Se une tanto a la conformación activa como a la inactiva de la enzima BCR-ABL.

En estudios publicados in vitro, Dasatinib resultó activo en las líneas de células leucémicas representando variantes de la enfermedad sensible y resistente al imatinib. Dasatinib pudo superar la resistencia al imatinib resultante de una sobreexpresión de la enzima BCR-ABL, de mutaciones de los dominios de la BCR-ABL, quinasas, activación de vías alternativas de señalización incluyendo a la familia de quinasas SRC (LYN, HCK) y sobreexpresión de genes de resistencia a múltiples fármacos. También Dasatinib inhibe la familia de quinasas SRC a concentraciones subnanomolares. En estudios pre clínicos publicados in vivo empleando modelos animales de leucemia mieloide crónica, Dasatinib previno la progresión de la LMC a la fase blástica y prolongó la supervivencia de los ratones portadores de líneas celulares de LMC derivadas de pacientes desarrolladas en distintos lugares, incluyendo el sistema nervioso central.

FARMACOCINÉTICA

Absorción
 Dasatinib se absorbe rápidamente luego de la administración oral, con concentraciones máximas en plasma (C_{max}) entre 0,5 y 3 horas. Dasatinib muestra aumentos en el Área Bajo la Curva (AUC) proporcionales a la dosis en el rango de dosis entre 25 mg a 120 mg múltiples veces al día. La vida media promedio es de aproximadamente 5 a 6 horas.

Distribución
 Dasatinib tienen un volumen de distribución aparente de 2.505 litros, lo que sugiere que el fármaco se distribuye extensamente en el espacio extravascular. A concentraciones clínicamente relevantes de Dasatinib, la unión a las proteínas plasmáticas humanas in vitro fue de aproximadamente el 96%.

Metabolismo
 Dasatinib es metabolizado en humanos por múltiples enzimas, implicando la generación de metabolitos. La concentración plasmática y actividad in vitro medida, indican que los metabolitos de dasatinib probablemente no desempeñan un papel importante en la farmacología observada del fármaco. La principal enzima responsable del metabolismo de dasatinib es CYP3A4.

Eliminación
 La vida media promedio de Dasatinib es de 3 a 5 horas y el clearance oral promedio aparente es de 363,8 L/h. Dasatinib y metabolitos son mínimamente eliminados por orina.

Defusión Hepática y Renal
 La C_{max} promedio y AUC normalizadas para pacientes sanos tratados con 70 mg de dasatinib, disminuyó en 47% y 9% en pacientes con disfunción hepática moderada en comparación con sujetos sanos, respectivamente. Los pacientes con disfunción hepática grave tuvieron una disminución en los valores de C_{max} normalizados según la dosis de 43% y en los valores de AUC normalizados según la dosis de 28%, en comparación con los individuos de control normales.
 Dasatinib y sus metabolitos son excretados mínimamente a través del riñón.

Población pediátrica
 La farmacocinética de los comprimidos de Dasatinib fue evaluada en pacientes pediátricos con leucemia o tumores sólidos recibiendo la formulación oral.
 Los datos recolectados de los estudios publicados muestran que Dasatinib fue absorbido. El T_{1/2} promedio fue observado entre las 0,5 y las 6 horas y la vida media promedio se encontró entre 2 y las 5 horas en todos los grupos de niveles de dosis y edad. La farmacocinética de Dasatinib mostró proporcionalidad entre los aumentos de dosis y los aumentos correspondientes en la exposición a la droga en pacientes pediátricos. No hubo diferencias farmacocinéticas significativas entre niños y adolescentes. Las medias geométricas de las dosis normalizadas de Dasatinib para C_{max}, AUC_{0-∞} y AUC₀₋₁₂, aparentan ser similares entre niños y adolescentes a diferentes niveles de dosis.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
 El tratamiento debe ser iniciado por un médico especializado en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con leucemia.
Pacientes adultos:
 La dosis inicial recomendada para la leucemia mieloide crónica (LMC) es de 100 mg administrado oralmente una vez al día.
 La dosis inicial recomendada 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.

Población pediátrica (Ph+ LMC - fase crónica y Ph+ - LLA)
 La dosificación para niños y adolescentes está basada en su peso corporal (ver Tabla 1). Dasatinib se administra una vez al día oralmente y la dosis debe ser recalculada cada 3 meses en base a los cambios en el peso corporal o en el caso de ser necesario. No se recomienda la formulación en comprimidos para pacientes con un peso menos a 10 kg. Los aumentos o reducciones de la dosis se recomiendan en base a las respuestas y tolerabilidad individual de cada paciente. No hay experiencia en el tratamiento con dasatinib en niños menores de 1 año.
 La dosis inicial recomendada de Dasatinib comprimidos en pacientes pediátricos se muestra en la Tabla 1 continuación.

Dosis de Dasatinib comprimidos para pacientes con Ph+ LMC o Ph+ LLA	
Peso corporal*	Dosis Diaria
10 kg hasta menos de 20 kg	40 mg
20 kg hasta menos de 30 kg	60 mg
30 kg hasta menos de 45 kg	70 mg
a partir de 45 kg	100 mg

* No se recomienda el uso de comprimidos en pacientes que pesen menos de 10 kg.

Duración del tratamiento:
 En los estudios clínicos publicados, el tratamiento con dasatinib en: adultos con Ph+ LMC fase crónica, con LMC en fase acelerada o fase mieloblástica o linfoblástica (fase avanzada), o Ph+ LLA, y los pacientes pediátricos con Ph+ LMC en fase crónica, fue continuada hasta la progresión de la enfermedad o hasta que no pudo ser tolerado por el paciente. El efecto de una suspensión en el tratamiento en el resultado de la enfermedad a largo plazo después de haber alcanzado una respuesta citogenética o molecular (incluyendo respuesta citogenética completa, respuesta molecular mayor y respuesta molecular < 4,5) ha sido investigada.

En estudios clínicos publicados, el tratamiento con dasatinib en pacientes pediátricos con Ph+ LLA se administró de modo continuo conjuntamente con bloques sucesivos de quimioterapia de médula ósea, con una duración máxima de dos años. En los pacientes que recibieron un trasplante subsecuente de células madre, dasatinib puede ser administrado durante un año más post trasplante.
 Los aumentos o reducciones de dosis se recomiendan en base a la respuesta del paciente y su tolerancia.

Incremento gradual de la dosis
 En estudios clínicos publicados de pacientes adultos con LMC y LLA Ph+ se permitió el incremento gradual de la dosis a 140 mg una vez al día (LMC en fase crónica) o 160 mg una vez al día (LMC en fase avanzada y LLA Ph+) en pacientes que no habían alcanzado una respuesta hematológica o citogenética a la dosis inicial recomendada.
 Los aumentos de dosis que se detallan en la continuación en la Tabla 2 se recomiendan en pacientes pediátricos con Ph+ LMC que no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética y molecular en los puntos de tiempo recomendados en el tratamiento corriente.

Tabla 2: Escalado de dosis para pacientes pediátricos	
Dosis Inicial	Escalado
40 mg	50 mg
60 mg	70 mg
70 mg	90 mg
100 mg	120 mg

No se recomienda el escalado de dosis en pacientes pediátricos con Ph+ LLA, dado que Dasatinib en estos pacientes es administrado junto con quimioterapia

Ajustes de la dosis para reacciones adversas
 Mielosupresión: En estudios clínicos publicados, se controló la mielosupresión mediante la interrupción o reducción de la dosis o la discontinuación del estudio de la terapia. Las transfusiones de plaquetas y de glóbulos rojos fueron utilizadas como tratamiento apropiado. Se ha usado el factor de crecimiento hematopoético en pacientes con mielosupresión resistente al tratamiento.
 Las normas para las modificaciones de la dosis están resumidas en la Tabla 3.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Neutropenia Y Trombocitopenia en pacientes adultos	
LMC en Fase Crónica (dosis inicial de 100 mg una vez al día)	RAN* < 0,5 x 10 ⁹ /L Plaquetas < 50x 10 ⁹ /L

1. Interrumpir Dasatinib hasta que RAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /L y plaquetas ≥ 50 x 10 ⁹ /L	2. Reanudar el tratamiento con dasatinib a la dosis inicial original.
2. Si las plaquetas son < 25 x 10 ⁹ /L y/o hay recurrencia de RAN < 0,5 x 10 ⁹ /L durante > 7 días, repetir el Paso 1 y reanudar el tratamiento con dasatinib con una dosis reducida de 80 mg una vez al día (segundo episodio) o reducir adicionalmente la dosis a 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir dasatinib (para pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo, incluyendo imatinib).	

LMC en Fase Acelerada, LMC en Fase Blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg una vez al día)	RAN* < 0,5 x 10 ⁹ /L Plaquetas < 10 x 10 ⁹ /L
--	--

1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula ósea).	2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, interrumpir el tratamiento con dasatinib hasta que RAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /L y plaquetas ≥ 20 x 10 ⁹ /L y reanudar el tratamiento a la dosis inicial original.
3. Si hay recurrencia de citopenia, repetir el Paso 1 y reanudar el tratamiento con Dasatinib a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) o 80 mg una vez al día (tercer episodio).	4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considere un incremento gradual de la dosis hasta 160 mg una vez al día.

*RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

Tabla 4: Ajustes de la Dosis para Neutropenia Y Trombocitopenia en pacientes pediátricos con Ph+ LMC en fase crónica			
	Dosis máxima por día	Dosis inicial original	
1.- Si la citopenia persiste por más de 3 semanas, controlar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado o biopsia de médula ósea).			
2.- Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta que el RAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /L y las plaquetas ≥ 75 x 10 ⁹ /L y reanudar a la dosis inicial original o a una dosis reducida.			
3.- Si la citopenia vuelve a producirse, repetir el aspirado/biopsia de médula ósea y reanudar el tratamiento a una dosis reducida.			
4.- Si la citopenia persiste por más de 3 meses, controlar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado o biopsia de médula ósea).			

*No hay disponibles comprimidos para dosis menores a 20 mg

Para pacientes pediátricos con Ph+ LMC en fase crónica, si la neutropenia de Grado ≥ 3 o la trombocitopenia vuelve a producirse durante la respuesta hematológica completa, debe interrumpirse el tratamiento con dasatinib, y puede ser nuevamente continuado a una dosis reducida. Las reducciones de dosis temporarias para grados intermedios de citopenia y de respuesta a la enfermedad deben ser implementadas de acuerdo a las necesidades.

Para pacientes pediátricos con Ph+ LLA no se recomiendan modificaciones de dosis en casos de toxicidades hematológicas de Grado 1 a 4. Si la neutropenia y/o la trombocitopenia generan una demora en el siguiente bloque de tratamiento por más de 14 días, se debe interrumpir dasatinib y reanudar el mismo nivel de dosis cuando se inicia el siguiente bloque de tratamiento. Si la neutropenia y/o la trombocitopenia persisten y el siguiente bloque de tratamiento se demora otros 7 días, se deberá llevar a cabo un estudio de la médula ósea para evaluar la celularidad y el porcentaje de blastos. Si la celularidad de la médula ósea es < 10% el tratamiento con dasatinib debe ser interrumpido hasta que RAN > 500/μL (0,5 x 10⁹/L) en cuyo momento el tratamiento puede ser reaniciado a dosis completa. Si la celularidad de la médula ósea es > 10% puede considerarse la reanudación del tratamiento.

Reacciones adversas no-hematológicas
 Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica moderada, de Grado 2, con el uso de Dasatinib, se debe suspender el tratamiento hasta que se haya resultado o mejorado al nivel basal. Si debe reanudar el tratamiento, se debe reanudar a la dosis recomendada. Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica de Grado 3 o 4 con dasatinib, el tratamiento debe ser suspendido hasta que la reacción adversa se haya resultado. Después de ello el tratamiento puede ser reaniciado tal como sea adecuado a una dosis reducida.

Dependiendo de la severidad de la reacción adversa, se debe interrumpir el tratamiento con dasatinib hasta que se hayan resuelto los síntomas de la reducción de la dosis a 80 mg una vez por día con reducción posterior a 50 mg una vez por día, se recomienda de ser necesario. Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA Ph+ que recibieron 140 mg una vez al día, la reducción de la dosis a 100 mg una vez al día con posterior reducción de 100 mg una vez al día a 50 mg una vez al día, se recomienda. En pacientes pediátricos con LMC en fase crónica que presentan reacciones adversas no hematológicas, debe seguirse la reducción de la dosis recomendada para reacciones adversas hematológicas que se describen más arriba. En pacientes pediátricos con LLA Ph+ con reacciones adversas no hematológicas, en caso de ser necesario, debe seguirse un nivel de reducción de dosis, de acuerdo a las recomendaciones de reducción de la dosis para reacciones adversas hematológicas que se describen más arriba.

Derrame pleural
 Si se diagnostica un derrame pleural, interrumpir dasatinib hasta que el paciente este asintomático o haya retornado al estado basal. Si el episodio no mejora dentro de una semana aproximadamente, considerar el uso de diuréticos, corticoides o ambos administrados conjuntamente. Luego de la resolución del primer episodio, considerar la re de dasatinib al mismo nivel de dosis. Luego de la resolución de otro episodio posterior, reanudar dasatinib con un nivel de reducción de dosis. Luego de la resolución de un episodio severo (Grado 3 o 4), el tratamiento puede reestablecerse adecuadamente con una reducción de la dosis de acuerdo a la severidad inicial del cuadro.

Reducción de la dosis para el uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4
 Debe controlarse uso concomitante de los inhibidores potentes del CYP3A4 y el jugo de pomelo con Dasatinib. De ser posible, se deberá seleccionar una medicación concomitante alternativa con ninguno o mínimo potencial de inhibición enzimática. Si dasatinib debe ser administrado con un inhibidor potente de CYP3A4, se recomienda una reducción de la dosis de:
 -40 mg diarios para pacientes tomando dasatinib comprimidos 140 mg diarios.
 -20 mg diarios para pacientes tomando dasatinib comprimidos 100 mg diarios.
 -10 mg diarios para pacientes tomando dasatinib comprimidos 70 mg diarios.
 Para pacientes tomando dasatinib 60 mg o 40 mg diarios, considerar interrumpir la dosis de dasatinib hasta que se discontinue el inhibidor de CYP3A4. Permitir un período de depuración de aproximadamente 1 semana después de que el inhibidor sea suspendido antes de reiniciar el tratamiento con dasatinib.

Si dasatinib no es tolerado después de la reducción de la dosis, o bien discontinuar el inhibidor potente de CYP3A4 o interrumpir dasatinib hasta que el inhibidor sea discontinuado. Permitir un período de depuración de aproximadamente 1 semana después de que el inhibidor sea suspendido antes de aumentar la dosis de dasatinib.

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

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

Insuficiencia renal
 No se han realizado ensayos clínicos con dasatinib en pacientes con función renal reducida. Como el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos representa <4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

Forma de administración
 Dasatinib debe administrarse oralmente.
 No se deben partir, masticar o triturar los comprimidos recubiertos con el fin de mantener la consistencia de la dosis y minimizar el riesgo de una exposición térmica. Los comprimidos deben tragarse enteros. No debe ingerirse en agua dado que la exposición en pacientes recibiendo una tabla disuelta es menor que en aquellos que tragan un comprimido entero. Puede tomarse con o sin alimentos, ya sea en la mañana o en la noche. No debe tomarse con jugo de pomelo.

CONTRAINDICACIONES
 Dasanova está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a dasatinib o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Interacciones clínicas y precauciones
 Dasatinib es un sustrato y un inhibidor del citocromo P450 CYP3A4, por lo tanto es posible la interacción cuando es administrado concomitantemente con otros productos medicinales que son metabolizados principalmente o que actúan modulando la actividad del CYP3A4. El uso concomitante de Dasatinib con otros fármacos o productos medicinales o sustancias que actúan modulando la actividad del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, jugo de pomelo) pueden aumentar la exposición a dasatinib. Es por ello que en pacientes que reciben dasatinib, se debe evitar el uso concomitante de los inhibidores potentes de CYP3A4.

El uso concomitante de dasatinib y productos medicinales que inducen el CYP3A4 (por ejemplo dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o preparaciones que contienen *Hypericum perforatum*, también conocida como la Hierba de San Juan) pueden reducir sustancialmente la exposición a dasatinib aumentando la probabilidad de riesgo de falla terapéutica. Por lo tanto, en pacientes que reciben dasatinib, deberá seleccionarse la coadministración de productos medicinales alternativos con menor potencial para la inducción del CYP3A4.

El uso concomitante de dasatinib y sustratos del CYP3A4 pueden aumentar la exposición del sustrato de CYP3A4. Por ello se requiere precaución cuando dasatinib es co-administrado con sustratos del CYP3A4 de rango terapéutico estrecho, tales como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina y alcaloides ergólicos (ergotamina, dihidroergotamina).
 El uso concomitante de dasatinib y un antagonista de histamina-2 (H2) (por ejemplo famotidina), inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol, o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio pueden reducir la exposición a dasatinib. Por lo tanto los antagonistas H2 y los inhibidores de la bomba de protones no están recomendados y los productos hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio deben ser administrados hasta 2 horas antes de o 2 horas después de la administración de dasatinib.

Reacciones adversas importantes
Mielosupresión
 El tratamiento con dasatinib está asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia. Su frecuencia es mayor y más temprana en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en los pacientes con LMC en fase crónica. En pacientes adultos con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ tratados con dasatinib en monoterapia, deben llevarse a cabo recuentos sanguíneos semanales durante los primeros 2 meses, y luego mensualmente, o según el criterio clínico. En pacientes adultos y pediátricos con LMC en fase crónica, deben llevarse a cabo recuentos sanguíneos completos cada 2 semanas durante 12 semanas, luego de eso cada 3 meses o tal como se indique clínicamente. La mielosupresión generalmente fue reversible y habitualmente manejada suspendiendo dasatinib temporalmente o reduciendo la dosis. En pacientes pediátricos con LLA Ph+ tratados con dasatinib en combinación con quimioterapia, el recuento completo de células sanguíneas debe realizarse previamente al inicio de cada bloque de quimioterapia y de acuerdo a las indicaciones clínicas. Durante los bloques de consolidación de la quimioterapia, el recuento completo de células sanguíneas debe realizarse cada 2 días hasta la recuperación.

Eventos Relacionados con Sangrado
 En estudios clínicos publicados, además de causar trombocitopenia en sujetos humanos, dasatinib afectó reversiblemente la activación plaquetaria in vitro. En todos los estudios clínicos, ocurrieron hemorragias graves en un 1% de los pacientes que recibieron Dasatinib. Se presentó hemorragia gastrointestinal grave, incluso algunas fatales, en el 4% de los pacientes y generalmente requiriendo interrumpir el tratamiento y transfusiones. Otros casos de hemorragia grave ocurrieron en el 2% de los pacientes. La mayoría de los

eventos de sangrado estuvieron asociados con trombocitopenia grave (Grado 3 ó 4). Se debe tener precaución con los pacientes que reciben medicamentos que inhiben la función plaquetaria o anticoagulantes.

Retención de Líquido

Dasatinib se asocia con la retención de líquido. En los ensayos clínicos publicados, se informó retención de líquidos grave incluyendo efusión pleural y pericárdica grave. También se informaron casos de edema generalizado y edema pulmonar grave y edema pulmonar grave.
 Los pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de derrame pleural como disnea o tos seca deben ser evaluados mediante radiografía de tórax. El derrame pleural Grado 3 o 4 puede requerir toracocentesis y terapia de oxígeno. Los eventos de retención de líquidos generalmente se manejaron con medidas de atención complementaria que incluyen diuréticos o tratamientos cortos con esteroides. Los pacientes de 60 años o más son más susceptibles que los pacientes jóvenes a sufrir efusión pleural, disnea, tos efusión pericárdica y falla cardíaca congestiva, por lo tanto deben ser monitoreados de cerca.

Hipertensión pulmonar arterial (HPA)

En estudios preclínicos y clínicos publicados, la HPA ha sido reportada en asociación con el tratamiento de dasatinib. En estos casos, la HPA fue reportada luego del inicio de la terapia, incluyendo después de un año de tratamiento o más.
 Los pacientes deberán ser evaluados por signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar la terapia con dasatinib. Un ecocardiograma debería ser realizado al inicio del tratamiento en cada paciente que presente síntomas de enfermedad cardíaca o pacientes con factores de riesgo para enfermedades cardíaca o pulmonar. Pacientes que desarrollan disnea y fatiga luego del comienzo de la terapia, deben ser evaluados para etiología cardíaca o pulmonar. Los pacientes que desarrollan disnea o síntomas de insuficiencia cardíaca o insuficiencia respiratoria deben ser manejados para manejar de las Reacciones Adversas no hematológicas, la dosis de dasatinib debería ser reducida o interrumpida. Si no se encuentra explicación, y no hay mejora durante la interrupción o disminución de la dosis, debe reevaluarse el diagnóstico de HPA. Si se confirma el diagnóstico de HPA, el dasatinib debe ser discontinuado permanentemente.

Prolongación del Intervalo QT

Los datos in vitro sugieren que dasatinib tiene el potencial de prolongar la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT). Dasatinib debe administrarse con precaución a pacientes que presentan o pueden desarrollar una prolongación del intervalo QT. Esto incluye a pacientes con hipocalcemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de prolongación del intervalo QT, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos de Clase I y Clase III, o pacientes que toman medicamentos en terapia acumulativa con altas dosis de antiarrítmicos.
 La hipocalcemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de comenzar una terapia con dasatinib.

Reacciones adversas cardiacas

Los pacientes con factores de riesgo (por ej.: hipertensión, hiperlipidemias, diabetes) o con historial de enfermedad cardíaca (por ej.: intervención percutánea coronaria previa, enfermedad arterial coronaria documentada) deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos o síntomas correspondientes a disfunción cardíaca, tales como dolor de pecho, agitación y fatiga.
 Si alguno de estos síntomas y signos se presentan, el médico debe interrumpir inmediatamente la administración de dasatinib y considerar la necesidad de una alternativa para el tratamiento específico de la LMC. Después de la desaparición de los síntomas, se debe realizar una evaluación con medidas de atención complementaria que incluyen diuréticos o tratamientos cortos con esteroides. Los pacientes de 60 años o más son más susceptibles que los pacientes jóvenes a sufrir efusión pleural, disnea, tos efusión pericárdica y falla cardíaca congestiva, por lo tanto deben ser monitoreados de cerca periódicamente.

Micropiropiata trombótica (MAT)

Los inhibidores de tirósina quinasa BCR-ABL se han asociado a micropiropiata trombótica (MAT), incluyendo informes de casos individuales para dasatinib (ver sección Reacciones Adversas). Si se sospecha MAT en un paciente que está con AAT en un paciente que recibe dasatinib, se debe interrumpir el tratamiento con dasatinib y se debe realizar una evaluación de la MAT, incluir la actividad ADAMT13 y la determinación de anticuerpos anti-ADAMT13. No debe reanudarse el tratamiento con dasatinib si el anticuerpo anti-ADAMT13 es elevado junto con una baja actividad de ADAMT13.

Reactivación de la hepatitis B

Se produjo la reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos del virus cuando estos pacientes recibieron inhibidores de la BCR-ABL tirósina quinasa. Algunos casos resultaron en insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que condujo a trasplante hepático o a un desenlace fatal.
 Los pacientes deben ser monitoreados acerca de infección con HBV antes de iniciar el tratamiento con dasatinib. Aquellos pacientes que presenten serología positiva para hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y pacientes que den positivo al test para infección por HBV durante el tratamiento, deberán consultar expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de hepatitis B antes de iniciar el tratamiento. Aquellos portadores de HBV que requieran tratamiento con dasatinib deberán ser estrechamente monitoreados por signos y síntomas de infección activa por HBV a lo largo de toda la terapia y por varios meses después de finalización de la misma.

Efectos en el crecimiento y desarrollo en los pacientes pediátricos

En los estudios clínicos pediátricos publicados de dasatinib en los pacientes pediátricos con LMC-Ph+ en fase crónica, resistentes/intolerantes a imatinib, y en aquellos pacientes pediátricos con LMC-Ph+ en fase crónica sin tratamiento previo, y después de al menos 2 años de tratamiento, los eventos adversos relacionados con el tratamiento asociados con el crecimiento y desarrollo del hueso fueron reportados en 6 pacientes (4,6%) uno de los cuales fue severo en intensidad (Retraso en el crecimiento de Grado 3). Estos 6 casos incluyeron fusión epifisaria retardada, osteopenia, retraso en el 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 los estudios clínicos pediátricos publicados de dasatinib en combinación con quimioterapia en pacientes pediátricos con LLA Ph+ de reciente diagnóstico después de un máximo de 2 años de tratamiento, los eventos adversos relacionados al tratamiento asociados con crecimiento y desarrollo del hueso fueron reportados en 1 paciente (0,6%) y fue leve/estadio de Grado 1.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa (ver composición cuali-cuantitativa). Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, o insuficiencia de lactasa de LAPP, o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib
 Los estudios in vitro publicados de Dasatinib indican que Dasatinib es un sustrato de la enzima CYP3A4. El uso concomitante de dasatinib y los fármacos que inhiben CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) y el jugo de pomelo, pueden aumentar la exposición a dasatinib. Por ello, en los pacientes en tratamiento con Dasatinib, la co-administración de inhibidores del CYP3A4 no se recomienda.
 Las concentraciones clínicas de los fármacos relevantes, la unión del dasatinib a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 96%, basado en resultados in vitro publicados.
 No hay estudios disponibles sobre la interacción de dasatinib con otros medicamentos que se unen altamente a las proteínas del plasma. Por lo que el potencial desplazamiento y/o relevancia clínica se desconocen.

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib
 Los fármacos que inducen la actividad del CYP3A4 (por ej.: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, o preparaciones que contienen la Hierba de san Juan) pueden aumentar la actividad del metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib. Por ello no se recomienda el uso concomitante de inductores del CYP3A4 y dasatinib. En pacientes que presenten síntomas de los cuales están indicados rifampicina u otros inductores de CYP3A4, deberán utilizarse otros medicamentos con menor potencial de inducción enzimática. Se permite el uso concomitante de dexametasona, un inductor de CYP3A4, con dasatinib. La disminución prevista en el AUC para dasatinib es de aproximadamente el 25% con el uso concomitante de dexametasona, lo cual no sería clínicamente significativo.

Antagonistas Histamina-2/Inhibidores de la Bomba de Protones

La supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones (por ej. Famotidina y omeprazol) probablemente reduzca la exposición a Dasatin

