

PROSPECTO LEUNIB

DASATINIB 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg

Comprimidos Recubiertos - Via Oral

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib	50 mg	70 mg
Lactosa monohidratada	67,5 mg	94,5 mg
Celulosa microcristalina	5 mg	34,5 mg
Croscarmelosa sódica	8,0 mg	11,2 mg
Hidroxicroscelulosa	6,0 mg	8,4 mg
Estearato de magnesio	1,4 mg	1,4 mg
Alcohol polivinílico	3,2 mg	4,5 mg
Dióxido de titanio	2,0 mg	2,8 mg
Poliestilenglicol	1,0 mg	1,4 mg
Talco	1,2 mg	1,7 mg

ACCION TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Inhibidor directo de la quinasa Código ATC: L01EA02

INDICACIONES

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

Leunib está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con:
- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) o leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de nuevo diagnóstico en combinación con quimioterapia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinámica
Dasatinib inhibe la actividad de la quinasa BCR-ABL y de las quinastas de la familia SRC junto con otras quinastas oncogénicas específicas incluyendo c-KIT, los receptores quinasa de las efninas (EPH) y el receptor del PDGFR. Dasatinib es un inhibidor potente de las 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

In vitro, Dasatinib es activo en líneas celulares representativas de variantes de leucemia sensible y resistentes a imatinib. Dasatinib puede superar la resistencia a imatinib resultante de la sobreexpresión de BCR-ABL mutaciones de los dominios de BCR-ABL quinasa, activación de vías de señalización alternativas que afectan a las quinastas de la familia de SRC (LYN, HCK) y la sobreexpresión del gen (mdr) de resistencia múltiple. Además, Dasatinib inhibe las quinastas 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

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 (AUC) es aproximadamente proporcional al incremento de la dosis en el rango de dosis de 25 mg a 120 mg dos veces al día. La vida media terminal promedio 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 AUC 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 AUC 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 grasas (39% CV) y de comida rica en grasas (25% 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

Dasatinib tienen un volumen de distribución aparente de 2505 litros, coeficiente de variación (CV% 83%), lo que sugiere que el fármaco se distribuye extensamente en el organismo. La unión a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* de Dasatinib a las concentraciones clínicas relevantes es del 96%.

Biotransformación

Dasatinib es extensamente metabolizado en humanos con múltiples enzimas, implicando la generación de metabolitos. La enzima responsable del metabolismo de Dasatinib es CYP3A4. La concentración plasmática y actividad *in vitro* media, indican que es poco probable que los metabolitos de Dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacología del producto.

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 principalmente por la materia fecal, principalmente como metabolitos. Después de una dosis oral única de Dasatinib marcado con [¹⁴C], aproximadamente el 89% se eliminó en 10 días recuperándose un 4% y 85% de la radioactividad administrada en la orina y en la materia fecal, respectivamente. Dasatinib sin alterar se representó el 0,1% y el 19% de la radioactividad en la orina y materia fecal, respectivamente, y el resto de la dosis consiste en metabolitos.

Insuficiencia hepática y renal

Las dosis de Dasatinib de 50 mg y 20 mg se evaluaron en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase A de Child-Pugh) y en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh), respectivamente. También se evaluaron individuos control con función hepática normal que

recibieron una dosis de 70 mg de Dasatinib. En comparación con los sujetos con función hepática normal, los pacientes con disfunción hepática moderada tuvieron disminuciones en los valores C_{max} y AUC normalizados según la dosis de 47% y 8%, 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.

Estas diferencias en C_{max} y AUC no son clínicamente relevantes. El ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con disfunción hepática.

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

Polibación y metabolismo

La farmacocinética de Dasatinib ha sido evaluada en 104 pacientes pediátricos con leucemia o tumores sólidos (72 recibieron la formulación en comprimidos y 32 recibieron el polvo para suspensión oral). En el estudio pediátrico publicado de farmacocinética, la exposición de Dasatinib con dosis normalizadas (C_{max}, C_{0-12h} y C_{0-24h}) parece similar entre 21 pacientes con LMC en fase crónica y 16 pacientes con LLA Ph+. La farmacocinética de la formulación de Dasatinib en comprimidos fue evaluada en 72 pacientes pediátricos con leucemia en recaída o refractaria o tumores sólidos a dosis orales con rangos de 60 a 120 mg/m² una vez al día de 50 a 110 mg/m² dos veces al día. Los datos de los dos estudios publicados se combinaron mostrando que Dasatinib se absorbió de manera rápida. Se observó una T_{max} media entre 0,5 y 6 horas y una semivida media que osciló desde 2 a 5 horas en niveles de dosis y grupos de edad. La PK de Dasatinib mostró proporcionalidad de dosis, con aumento de la exposición relacionada con la dosis que se observó en pacientes pediátricos. No hubo diferencia significativa en la PK de Dasatinib entre niños y adolescentes. Las medias geométricas de la C_{max} de dosis normalizadas de Dasatinib AUC_{0-12h} y AUC_{0-24h} parecieron ser similares entre niños y adolescentes a niveles de dosis diferentes.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Pacientes adultos
La dosis inicial recomendada para LMC en fase crónica es de 100 mg de Dasatinib administrado oralmente una vez al día. La dosis inicial recomendada para LMC en fase acelerada, crisis mieloablastica o linfoblástica (fases avanzadas), o LLA Ph+ es de 140 mg administrado oralmente una vez al día.

Población pediátrica (LMC en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo y LLA cromosoma Filadelfia positivo)
La dosis en niños y adolescentes se basa en el peso corporal. Dasatinib se administra una vez al día vía oral. La dosis se debe volver a calcular cada 3 meses en función de los cambios en el peso corporal o más a menudo si es necesario. Los comprimidos no están recomendados en pacientes que pesen menos de 10 kg. Se recomienda el aumento o la reducción de la dosis en función de la respuesta del paciente y la tolerabilidad. No hay experiencia con Dasatinib en el tratamiento de niños menores de 1 año. La dosis inicial diaria recomendada en pacientes pediátricos se encuentra en la siguiente Tabla 1:

Tabla 1: Dosis inicial recomendada en pacientes pediátricos	
Peso corporal (Kg)	Dosis diaria (mg)
De 30 a menos de 45 Kg	100 mg
Al menos 45 Kg	100 mg

Duración del tratamiento

En ensayos clínicos publicados, el tratamiento con Dasatinib en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica, LMC en fase acelerada, blástica o mieloide o linfóide (fase avanzada) o LLA Ph+ y pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ya no se tolerara por el paciente. No se ha investigado el efecto de la suspensión del tratamiento sobre el resultado de la enfermedad a largo plazo después de consecuirse una respuesta citogenética o molecular (incluyendo respuesta citogenética completa (RCyC), respuesta molecular mayor (RMMy) y RM4.5).
En ensayos clínicos publicados, el tratamiento con Dasatinib en pacientes pediátricos con LLA Ph+ se administró de forma continua, sumado a los sucesivos bloques de quimioterapia de base, con una duración máxima de 36 meses. En pacientes que reciben el medicamento en trasplante de células madre, Dasatinib puede administrarse durante un año adicional después del trasplante.

Se recomienda el incremento o la reducción de la dosis en base a la respuesta del paciente y a la tolerabilidad.

Aumento de dosis

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

Los aumentos de la dosis en pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica que no han obtenido una respuesta hematológica, citogenética y molecular en los tiempos recomendados, seguir según las pautas de tratamiento actuales y que toleren el tratamiento.

No se recomienda la escalada de dosis en pacientes pediátricos con LLA Ph+ ya que en estos pacientes Leunib se administra en combinación con quimioterapia.

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

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

Se recomienda los ajustes de la dosis en adultos se resumen en la Tabla 2 y en pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica en la Tabla 3. Las pautas para los pacientes pediátricos con LLA Ph+ tratados en combinación con quimioterapia se encuentran a continuación de las tablas.

Tabla 2: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia en adultos

Adultos con LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día)	RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	1 Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 50 x 10 ⁹ /l.
		Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original.
		Si las plaquetas < 25 x 10 ⁹ /l y/o un nuevo descenso del RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l durante > 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir el tratamiento (para

Adultos con LMC en fase acelerada y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg)	RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /l	1 Descontinuar que la citopenia esté relacionada con la leucemia (aspirado de la sangre medular).
		2 Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas ≥ 20 x 10 ⁹ /l y reanudar a la dosis inicial original.
		3 Ante un nuevo episodio de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a la dosis inicial original o a 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, valorar aumentar la dosis a 180 mg una vez al día.

RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

Tabla 3: Ajuste de dosis para pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica que padecen neutropenia y trombocitopenia

1 Si persiste la citopenia más de 3 semanas, se debe suspender el tratamiento hasta que la leucemia (aspirado de la sangre medular).	Dosis (dosis máxima diaria)		
	Dosis original de inicio	Un nivel de reducción de dosis	Dos niveles de reducción de dosis
2 Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas ≥ 25 x 10 ⁹ /l y reanudar a la dosis inicial original o a la dosis reducida. <td>70 mg</td> <td>60 mg</td> <td>50 mg</td>	70 mg	60 mg	50 mg
3 Si la citopenia es recurrente, repetir el aspirado de médula ósea y reanudar el tratamiento a una dosis reducida. <td>100 mg</td> <td>80 mg</td> <td>70 mg</td>	100 mg	80 mg	70 mg

RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

Para pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica, se debe interrumpir el tratamiento con Leunib si la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 ó 4 ocurre durante la respuesta hematológica completa (RHC) y se puede reanudar a posteriori a una dosis reducida. Se deben implementar reducciones de dosis temporales para grados de citopenia intermedios o respuestas a la enfermedad de tratamiento sea necesario.
Para pacientes pediátricos con LLA Ph+, no se recomienda la modificación de la dosis en casos de toxicidad hematológica de grado 1 a 4. Si la neutropenia o la trombocitopenia provocan un retraso del siguiente bloque de tratamiento en más de 14 días, Leunib debe interrumpirse y reanudarse al mismo nivel de dosis una vez que se inicie el siguiente bloque de tratamiento. Si la neutropenia u/o la trombocitopenia persisten y el siguiente bloque de tratamiento se retrasa otros 7 días, se debe realizar una evaluación de la médula ósea para evaluar la celularidad y el porcentaje de blastos. Si la celularidad de la médula ósea es < 10%, debe interrumpirse el tratamiento con Leunib hasta RAN > 500/μl, (0,5 x 10⁹/l) momento en el cual el tratamiento puede reanudarse a la dosis completa. Si la celularidad medular es > 10%, se puede considerar la reanudación del tratamiento con Leunib.

Reacciones adversas no-hematológicas

Se desarrolló una reacción adversa no hematológica, moderada, grado 3 y con Dasatinib, se interrumpió 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 ó 4, con Dasatinib, el tratamiento debe interrumpirse hasta que la reacción adversa se haya resuelto. Después de ese momento, se puede recomponer el tratamiento de la manera apropiada a una dosis reducida que depende de la gravedad inicial del evento.

Derrame pleural

Si un derrame pleural es diagnosticado, 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 concomitantemente. Luego de la resolución del primer episodio, considerar la reintroducción de Dasatinib al mismo nivel de dosis. Luego de la resolución de otro episodio posterior, reintroducir Dasatinib con un nivel de reducción de dosis. Luego de la resolución de un episodio severo (grado 3 ó 4), el tratamiento debe restablecerse con una reducción de dosis de acuerdo a la severidad del cuadro.

Reducción de la dosis para el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4
Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 y zumo de pomelo con Leunib. Se recomienda, si es posible, la selección de una medicación concomitante alternativa con un potencial nulo o mínimo de inhibición de enzimas. Si se debe administrar Dasatinib con un inhibidor de CYP3A4 potente, considere una disminución de la dosis hasta 20 mg diarios.

Además, no hay datos sobre estos ajustes de dosis obtenidos de pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4. Si no se tolera Dasatinib después de la disminución de la dosis, el uso de inhibidores potentes de CYP3A4 debe interrumpirse, o bien Dasatinib debe interrumpirse hasta que se resuelva la reacción adversa. Cuando se interrumpe el uso de los inhibidores potentes, debe permitirse un período de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis de Dasatinib. (Ver Interacciones Farmacológicas).

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 Leunib a la dosis recomendada. El tratamiento debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No se han publicado estudios con Dasatinib en pacientes con función renal reducida. Como el aclaramiento renal de Dasatinib y sus metabolitos no mejora dentro de una semana aproximadamente, considerar el uso de diuréticos, corticoides o ambos administrados concomitantemente. Luego de la resolución del primer episodio, considerar la reintroducción de Dasatinib al mismo nivel de dosis. Luego de la resolución de otro episodio posterior, reintroducir Dasatinib con un nivel de reducción de dosis. Luego de la resolución de un episodio severo (grado 3 ó 4), el tratamiento debe restablecerse con una reducción de dosis de acuerdo a la severidad del cuadro.

Forma de administración

Leunib debe ser administrado por vía oral. Los comprimidos recubiertos no se deben triturar, ni fraccionar, ni masticar para mantener la consistencia de la dosificación y minimizar el riesgo de exposición dérmica, se deben tragar enteros. Los comprimidos recubiertos

320 x 300 mm

evaluados para etiologías comunes como derrame pleural, edema pulmonar, anemia o infiltración pulmonar. De acuerdo a las recomendaciones del manejo de las Reacciones Adversas no hematológicas, la dosis de Dasatinib debe ser reducida si la exposición no se encuentra explicación, y no hay mejora durante la interrupción o disminución de la dosis, se debe considerar el diagnóstico de HPA. La aproximación diagnóstica debe seguir las directrices de la práctica clínica habitual y se debe realizar una evaluación de la MAT, iniciada la administración de Dasatinib. El diagnóstico de HPA debe ser discontinuado. Tras la suspensión del tratamiento en pacientes con HPA, se observó mejoras en los parámetros clínicos y hemodinámicos.

Prolongación del intervalo QT

Dasatinib tiene el potencial de prolongar el intervalo QT, por lo cual debe administrarse con precaución en pacientes que tienen riesgo de desarrollar prolongación del intervalo QT. Esto incluye los pacientes con hipotensión o hipomagnesemia, pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros productos medicinales que provocan prolongación del intervalo QT, y pacientes en tratamiento con dosis altas acumulativas de antirrádica. Debe corregirse la hipotensión o la hipomagnesemia antes de administrar Dasatinib.

Reacciones adversas cardíacas

Se han reportado reacciones cardíacas, las cuales son insuficiencia cardíaca congestiva insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, arritmias, palpitaciones, prolongación del intervalo QT e infarto de miocardio (incluyendo desenlace fatal) en pacientes que estaban tomando Dasatinib. Eventos adversos cardíacos fueron más frecuentes en pacientes con factores de riesgo o antecedentes de enfermedad cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes) o con historia de enfermedad cardíaca (p. ej. enfermedad coronaria, pericarditis previa, enfermedad arterial coronaria documentada) deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos o síntomas representativos de insuficiencia cardíaca como dolor torácico, dificultad para respirar y disforesia. Si aparecen estos signos o síntomas clínicos, se aconseja al médico prescriptor que administre un tratamiento alternativo específico para LMC. Después de su resolución, debe realizarse una evaluación funcional antes de continuar el tratamiento con Dasatinib. Dasatinib puede reintroducirse a la dosis original si las reacciones adversas fueron leves/moderadas (grado 2) y reintroducirse a una dosis reducida si las reacciones adversas fueron graves (grado 3). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitoreados periódicamente.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Los inhibidores de la quinasa BCR-ABL se han asociado a microangiopatía trombótica (MAT). 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, iniciada la actividad ADAMTS13 y la determinación de anticuerpos anti-ADAMTS13. No debe reanudarse el tratamiento con Dasatinib si el anticuerpo anti-ADAMTS13 es eleva junto con una baja actividad de ADAMTS13.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hepatocitos. Los portadores de Dasatinib con antecedentes de hepatitis B deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Dasatinib. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento con Dasatinib con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad aguda) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores de VHB que no necesitan tratamiento con Dasatinib se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección aguda por VHB luego de su tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento.

Efectos en el crecimiento y desarrollo de los pacientes pediátricos
En un ensayo pediátrico publicado en pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica resistentes/intolerantes a imatinib y en pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica sin tratamiento previo después de al menos 2 años de tratamiento, se han reportado acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento asociados al crecimiento y desarrollo óseo en 6 pacientes, uno de los cuales fue grave en intensidad (Retraso o crecimiento retardado). Estos casos incluyeron zumo de fúncion epifisaria retardada, osteopenia, retraso en el crecimiento y fusión ósea. Estos resultados fueron difíciles de interpretar en el contexto de enfermedades crónicas tales como LMC y requieren un seguimiento a largo plazo.

En ensayos pediátricos publicados en combinación con quimioterapia en pacientes pediátricos con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico después de un máximo de 2 años de tratamiento, se han reportado acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, asociados al crecimiento óseo y al desarrollo en 1 (0,6%) paciente. Este caso fue una osteopenia de grado 1.

Se ha observado retraso en el crecimiento en pacientes pediátricos tratados con Dasatinib. Se recomienda la monitorización del crecimiento y desarrollo óseo en pacientes pediátricos.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa (ver composición cual-cuantitativa). 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.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib
Dasatinib es un sustrato de CYP3A4. El uso concomitante de Dasatinib y los fármacos o sustancias que inhiben CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, zumo de pomelo) pueden aumentar la exposición a Dasatinib. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben tratamiento con Dasatinib. Se debe evitar el uso de concentraciones clínicamente relevantes, la unión de Dasatinib a las proteínas plasmáticas es del 96% aproximadamente. No se han realizado estudios para evaluar el tratamiento de Dasatinib con otros medicamentos que se unan a proteínas. Se desconoce el potencial de desplazamiento y su importancia clínica.

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib
Inductores de CYP3A4, tales como rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por CYP3A4 o que modulan su actividad. El uso concomitante de Dasatinib y medicamentos que inducen el metabolismo y reducen las concentraciones plasmáticas de Dasatinib. Por lo tanto, no se recomienda el uso simultáneo de inductores potentes de CYP3A4 con Dasatinib. En pacientes en los que están 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 AUC de Dasatinib disminuye aproximadamente un 25% con el uso concomitante de dexametasona, lo que probablemente no sea clínicamente significativo.

Antagonistas de receptores H₂ e 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 Dasatinib.

En ensayos clínicos publicados, el uso concomitante de antagonistas H₂ o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciben tratamiento con Dasatinib.

Anticídios
Dado que la solubilidad de Dasatinib depende del pH. Cuando se administra simultáneamente de aluminohidróxido de magnesio y/o bismuto concomitante con una dosis de 50 mg de Dasatinib, se observa una reducción en la AUC de Dasatinib del 55% y una reducción de la C_{max} del 58%. Se recomienda la administración simultánea de Dasatinib con anticídios debe evitarse. Si se requiere tratamiento con anticídios, la dosis de anticídios debe administrarse al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de Dasatinib.

Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por Dasatinib

Dasatinib es sustrato del citocromo P450, por lo cual puede alterar las concentraciones plasmáticas de otras drogas que son sustratos de dicha enzima.
Por lo tanto, los sustratos de CYP3A4 que tienen un índice terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides de la ergolamina (ergolamina, dihidroergolamina, lisérgico) deben ser evitados. Se debe tener precaución con los sustratos de CYP2C8, tales como glitazonas.

Población pediátrica

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 tomar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

Se desconoce si Dasatinib puede causar malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural y efectos farmacológicos perjudiciales en el feto cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado un aumento de la mortalidad por toxicidad para la reproducción para Leunib no debe utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica no puede requerir tratamiento con Dasatinib. Si Leunib se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo para el feto.

Lactancia

No hay suficiente información sobre la excreción en leche materna en humanos o animales. De todos modos, la posibilidad de excreción de Dasatinib no debe ser descartada. Durante el tratamiento con Dasatinib, se debe suspender la lactancia.

Fertilidad

En estudios animales, la fertilidad en ratas macho y hembra no se vio afectada con el tratamiento con Dasatinib. El médico debe informar a los pacientes hombres de una edad apropiada acerca de los posibles efectos del Dasatinib en la fertilidad, y esta información se puede incluir la consideración de la conservación de semen.

Efectos 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

Las siguientes reacciones adversas, son presentadas por Sistema de Clasificación de Órganos y por frecuencia de las reacciones son definidas 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 conocidas* (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles de post comercialización).

Tabla 4. Tabla resumiendo las Reacciones Adversas.

Infecções e infestações	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Muy frecuentes	Infección (incluyendo bacterias, viral, fúngica, no específica)	Nefritis (incluyendo bacterias, viral y fúngica), infecciones/Neumonía (incluyendo bacterias, viral, fúngica), infecciones/Infección del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes (incluyendo citomegalovirus - CMV), enterocolitis, sepsis (incluyendo casos poco frecuentes con desenlace letal)	Reactivación del virus de la hepatitis B		
Muy frecuentes	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión (incluyendo anemia, neutropenia, trombocitopenia)			
Frecuentes	Trastornos del sistema inmunológico	Linfadenopatía, Linfopenia			
Raras	Trastornos del sistema inmunológico	Alergia pura de serie roja			
Poco					