FICHA TÉCNICA

Nombre del producto: DAKMIRED® Tabletas recubiertas 70 mg

Composición: Cada tableta recubierta contiene Dasatinib 70 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Con fórmula médica

Presentación institucional:

Caja por 60 tabletas recubiertas en frasco HDPE con desecante

Código IUM:

1D1007021003100. Caja por 60 tabletas recubiertas en frasco HDPE con desecante.

Código CUM:

20188738-01. Caja por 60 tabletas recubiertas en frasco HDPE con desecante.

Indicaciones terapéuticas:

Dasatinib está indicado para el tratamiento de adultos con:

Leucemia Mieloide Crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente.

LMC Ph+ en fase crónica, acelerada, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo, incluido imatinib.

Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelfia positivo (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia a tratamiento previo.

Contraindicaciones

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al dasatinib o cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias

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 dasatinib temporalmente y/o reduciendo la dosis.

Eventos relacionados con sangrado

Además de causar trombocitopenia en sujetos humanos, dasatinib generó disfunción plaquetaria in vitro. En todos los estudios clínicos de LMC o LLA Ph+, ocurrieron hemorragias ≥ Grado 3 en el sistema nervioso central (SNC), incluso algunas fatales, en <1% de los pacientes que recibieron dasatinib. Se presentó hemorragia gastrointestinal de grado 3 o mayor, incluso algunas fatales, en el 4% de los pacientes y generalmente requirieron interrumpir el tratamiento y transfusiones. Otros casos de hemorragia ≥ grado 3 ocurrieron en el 2% de los pacientes. La mayoría de los eventos de sangrado en los estudios clínicos estuvieron asociados con trombocitopenia grave. Los medicamentos concomitantes que inhiben la función plaquetaria o los anticoagulantes pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Retención de líquido

Dasatinib puede causar retención de líquido. Luego de 5 años de seguimiento en el estudio randomizado de LMC en fase crónica recientemente diagnosticada (n=258), se informó retención de líquidos de grado 3 o 4 en el 5% de los pacientes, incluido un 3% de pacientes con derrame pleural de grado 3 o 4. En pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada o resistentes o intolerantes al imatinib, se produjo retención de líquidos de grado 3 o 4 en el 6% de los pacientes tratados con dasatinib en la dosis recomendada (n=548). En pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ tratados con dasatinib en la dosis recomendada (n=304), se reportó retención de líquidos de grado 3 o 4 en el 8% de los pacientes, incluyendo derrame pleural de grado 3 o 4 reportada en el 7% de los pacientes. Se debe 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 o imágenes de diagnóstico adicionales, según corresponda. Los eventos de retención de líquidos generalmente se manejaron mediante medidas de atención de soporte, que pueden incluir diuréticos o breves regímenes de esteroides. El derrame pleural grave puede requerir toracéntesis y oxígenoterapia. Considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Eventos cardiovasculares luego de 5 años de seguimiento en el estudio randomizado de LMC en fase crónica recientemente diagnosticada (n=258), se produjeron los siguientes eventos adversos cardíacos: eventos isquémicos cardíacos (3,9% con dasatinib versus 1,6% con imatinib), retención de líquidos relacionada con eventos cardíacos (8,5% con dasatinib versus 3,9% con imatinib) y anormalidades del sistema de conducción, más comúnmente arritmia y palpitaciones (7,0% con dasatinib versus 5,0% con imatinib). Se produjeron dos casos (0,8%) de enfermedad oclusiva arterial periférica con imatinib, y se produjeron 2 (0,8%) ataques isquémicos transitorios con dasatinib. Se debe monitorear a los pacientes para detectar los signos o síntomas consistentes con la disfunción cardíaca y deben recibir el tratamiento adecuado.

Hipertensión arterial pulmonar

Dasatinib puede aumentar el riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar (PAH), la que se puede producir en cualquier momento luego de iniciar el tratamiento, incluso hasta más de un año después de iniciado el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con dasatinib, debe evaluarse si el paciente presenta signos o síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente. En caso positivo, deberá realizarse una ecocardiografía al inicio del tratamiento.

Esta prueba deberá valorarse si el paciente presentara factores de riesgo de enfermedad cardíaca o pulmonar. Las manifestaciones incluyen disnea, fatiga, hipoxia y retención de líquidos. La PAH puede ser reversible tras la discontinuación de dasatinib. Se debe evaluar al paciente para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar tratamiento con dasatinib y durante el tratamiento. Si se confirma PAH, se deberá discontinuar permanentemente el tratamiento con dasatinib.

Prolongación del intervalo QT

Los datos in vitro sugieren que dasatinib tiene el potencial de prolongar la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT). De los 2440 pacientes tratados con dasatinib en todas las dosis evaluadas en los estudios clínicos, se informó sobre prolongación del intervalo QTc como reacción adversa en 16 pacientes (<1%). veintidós pacientes (1%) experimentaron un QTcF >500 ms. En 865 pacientes con leucemia tratados con dasatinib en cinco estudios de fase 2 y rama única, los cambios medios máximos del QTcF (IC superior del 90%) con respecto al nivel basal fueron de 7,0 ms a 13,4 ms. Dasatinib puede

aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc en los pacientes, incluidos pacientes con hipocalemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros productos medicinales que provocan una prolongación del intervalo QT, y tratamiento con dosis altas acumulativas de antraciclinas. Debe corregirse la hipocalemia o la hipomagnesemia antes y durante la administración de dasatinib. 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. Se debe descontinuar el medicamento 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 dasatinib, 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. Toxicidad embrio-fetal sobre la base de los limitados datos en humanos, dasatinib puede ocasionar daño al feto al ser administrado a una mujer embarazada. Se han informado efectos farmacológicos adversos de dasatinib, que incluyen hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal, con la exposición materna a dasatinib. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo, lo cual puede incluir el uso de un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con dasatinib y durante 30 días luego de la última dosis.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Los inhibidores de la tirosin quinasa - BCR-ABL han sido asociados con la reactivación del virus de la hepatitis b (VHB), incluyendo algunos casos individuales reportados con dasatinib. En ciertas ocasiones, la reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B asociada al uso de inhibidores de la tirosin quinasa - BCR-ABL resultó en insuficiencia hepática o hepatitis fulminante que condujo a trasplante hepático o muerte. El monitoreo de la infección por el virus de la hepatitis B debe realizarse de acuerdo con las guías de práctica clínica previo al inicio del tratamiento con dasatinib. Se recomienda a los pacientes que tengan serología positiva consultar un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Con infección por el virus de la hepatitis b que requieran tratamiento con inhibidores de la tirosin quinasa - BCR-ABL deben ser estrechamente monitoreados sobre la aparición de signos clínicos o de laboratorio de infección activa por el virus de la hepatitis B a lo largo de la terapia y varios meses después de terminar

el tratamiento. En los pacientes en los que se reactiva el virus de la hepatitis B mientras reciben dasatinib se recomienda consultar a la brevedad un médico especialista.

Excipientes

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Posología y método 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 de inicio recomendada para LMC en fase crónica es de 100 mg de dasatinib una vez al día.

La dosis de inicio recomendada para la LLA Ph + es de 140 mg una vez al día.

Duración del tratamiento

En ensayos clínicos, el tratamiento con Dasatinib en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica, LMC en fase acelerada, blástica mieloide o linfoide (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 lograr una respuesta citogenética o molecular [incluyendo respuesta citogenética completa (RCyC), respuesta molecular mayor (RMM) y RM].

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

Aumento de dosis

En ensayos clínicos 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.

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

En los ensayos clínicos, la mielosupresión requirió una reducción de la dosis o la suspensión temporal o permanente del tratamiento en estudio. 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.

Las directrices para los ajustes de la dosis en adultos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: 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 y/o 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. 2. Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original. 3. 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 reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir dosis de modo adicional hasta 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir el tratamiento (para pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo incluyendo imatinib).
Adultos con LMC en fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg, una vez al día)	RAN < 0,5 x 10^9/L y/o plaquetas < 10 x 10^9/L	1. Descartar que la citopenia esté relacionada con la leucemia (aspirado o biopsia 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 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 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, valorar aumentar la dosis a 180 mg una vez al día.

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

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 ó 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 hasta 50 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, se debe interrumpir el uso de dasatinib 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. 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 una reducción del nivel de dosis.. Una vez resuelto un episodio grave (grado 3 ó 4), el tratamiento puede continuarse como proceda a un nivel de dosis reducido dependiendo de la gravedad inicial de la reacción adversa.

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

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 y zumo de pomelo con Dasatinib. Si es posible, se debe seleccionar una medicación concomitante alternativa con un potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Si el dasatinib debe administrarse con un inhibidor potente de CYP3A4, considere una reducción de la dosis a:

- 40 mg al día para pacientes que toman Dasatinib 140 mg comprimidos al día.
- 20 mg al día para pacientes que toman Dasatinib 100 mg comprimidos al día.
- 20 mg al día para pacientes que toman Dasatinib 70 mg comprimidos al día.

Para pacientes que toman Dasatinib 60 mg o 40 mg al día, se considerará interrumpir la dosis de
Dasatinib hasta que se suspenda el inhibidor del CYP3A4, o cambiar a una dosis más baja. Deje un período de lavado de aproximadamente 1 semana después de que se suspenda el inhibidor antes de reiniciar el tratamiento con Dasatinib.

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

Forma de administración

Dasatinib debe ser administrado por vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película 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 con película no se deben disolver ya que la exposición en pacientes que reciben un comprimido disuelto es menor que en aquellos que ingieren un comprimido completo.

Dasatinib se puede tomar con o sin comida y se debe tomar de manera constante o por la mañana o por la noche. No se debe tomar Dasatinib con pomelo o zumo de pomelo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En estos pacientes no se han observado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes relacionadas con la edad. No es necesaria una recomendación de dosis específica en pacientes de edad avanzada.

Deterioro hepático

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

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos con dasatinib en pacientes con función renal disminuida. Dado que el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos es <4%, no se espera una disminución del aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal.

Vida útil: 2 años.

Condiciones de almacenamiento: Almacenar a temperatura no mayor a 30°C en su envase y empaque original.

Fabricante: Aizant Drug Research Solutions Pvt Ltd. con domicilio en Block A and Block B Survey No. 172/173 Apparel Park Road Dulapally Village Dundigal-Gandimaisamma Mandal Medchal-Malkhajgiri District Hyderabad Telangana 500 100. India.

Importador: Dr. Reddy´s Laboratories S.A.S. con domicilio en Carrera 7 No. 155C – 30 Oficina 2805, Edificio North Point Torre E, Bogotá, Colombia.

Registro Sanitario No.: INVIMA 2023M-0020996

Código de barras EAN 13:

- **8901148262256.** Caja por 60 tabletas recubiertas en frasco HDPE con desecante.

Teléfono de contacto: (+57) 3176407395

Enviar reporte de eventos adversos o sospecha del mismo al correo:
farmacogivilancia.colombia@drreddys.com