

## LEUNIB

### Dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA	INDUSTRIA ARGENTINA
-----------------------------	---------------------

#### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dasatinib	20 mg	50 mg	70 mg	100 mg
Lactosa monohidratada	27 mg	67,5 mg	94,5 mg	135 mg
Celulosa microcristalina	27 mg	67,5 mg	94,5 mg	135 mg
Croscarmelosa sódica	3,2 mg	8,0 mg	11,2 mg	16 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,4 mg	6,0 mg	8,4 mg	12 mg
Estearato de magnesio	0,4 mg	1,0 mg	1,4 mg	2 mg
Alcohol polivinílico	1,3 mg	3,2 mg	4,5 mg	6,4 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	2,0 mg	2,8 mg	4,0 mg
Polietilenglicol	0,6 mg	1,6 mg	2,3 mg	3,2 mg
Talco	0,5 mg	1,2 mg	1,7 mg	2,4 mg

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Inhibidor directo del la quinasa

Código ATC: L01XE06

#### INDICACIONES

Dasatinib está indicado para el tratamiento de:

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

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### Mecanismo de acción

Dasatinib a concentraciones normales, inhibe las siguientes quinasas: BCR-ABL familia SRC (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2, y PDGFRβ. Se predice que dasatinib se une a múltiples conformaciones de la quinasa ABL.

*In vitro*, dasatinib resultó activo en las líneas de células leucémicas lo que representa variantes de la enfermedad sensible y resistente al mesilato de imatinib. Dasatinib inhibió el crecimiento de líneas de células de leucemia mieloide crónica, LMC, y leucemia linfoblástica aguda (LLA), con sobre expresión de BCR-ABL. Dasatinib supera la resistencia a imatinib originada a partir de las mutaciones de los dominios BCR-ABL quinasa, activación de vías alternativas de señalización con participación de la quinasa de la familia SRC (LYN, HCK), y sobre expresión de genes de resistencia a fármacos múltiples.

##### Farmacocinética

Las concentraciones máximas en plasma (C<sub>max</sub>) de dasatinib se observan dentro 0,5 y 3 horas (T<sub>max</sub>) después de la administración oral. Dasatinib muestra aumentos proporcionales a la dosis en el Área Bajo la Curva (ABC) y características de eliminación lineal en el rango de dosis de 25 mg a 120 mg/dos veces al día. La vida media terminal promedio general de dasatinib es de 5 a 6 horas.

##### Distribución

Dasatinib tienen un volumen de distribución aparente de 2505 litros, lo que sugiere que el fármaco se distribuye extensamente en el espacio extravascular. La unión de dasatinib y su metabolito activo a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* es de aproximadamente el 96% y 93%, respectivamente, independientemente de la concentración en el rango de 100 a 500 ng/ml.

##### Metabolismo

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

##### Eliminación

La eliminación se produce principalmente por la materia fecal. Después de una dosis oral única de dasatinib marcado con [<sup>14</sup>C], aproximadamente el 4% y 85% de la radioactividad administrada se recupera en la orina y en la materia fecal, respectivamente, dentro de

los 10 días. El dasatinib sin alteraciones representó el 0,1% y el 19% de la dosis administrada en la orina y materia fecal, respectivamente, y el resto de la dosis consiste en metabolitos.

##### Efectos de la Edad y el Sexo

Los análisis farmacocinéticos de los datos demográficos indican que no hay efectos clínicamente relevantes de edad y sexo en farmacocinética de dasatinib.

##### Disfunción Hepática y renal

Las dosis de dasatinib de 50 mg y 20 mg se evaluaron en pacientes con disfunción hepática moderada (clase C de Child-Pugh) y en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh). 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 disminución en los valores C<sub>max</sub> y ABC normalizados según la dosis de 47% y 8%, respectivamente. Los pacientes con disfunción hepática grave tuvieron una disminución en los valores de C<sub>max</sub> normalizados según la dosis de 28%, en comparación con los individuos de control normales.

Estas diferencias en C<sub>max</sub> y ABC 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.

##### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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. No se deben partir o triturar los comprimidos recubiertos; deben tragarse enteros. Puede tomarse con o sin alimentos, ya sea en la mañana o en la noche.

##### Modificación de la dosis

**Inductores potentes de CYP3A4 concomitantes:** el uso de inductores concomitantes potentes de CYP3A4 puede reducir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib y su uso debe evitarse (por ej. Dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina y fenobarbital). La hierba de San Juan (St John´s Wort) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib de forma impredecible y su uso debe evitarse. En caso que se deba coadministrar un inductor potente de CYP3A4, se debe considerar un aumento de la dosis. Si se aumenta la dosis, debe monitorizarse cuidadosamente al paciente para detectar toxicidad (ver Interacciones Farmacológicas).

**Inhibidores potentes de CYP3A4 concomitantes:** Los inhibidores de CYP3A4 (por ej, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y variconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib. El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib y su uso debe evitarse. Se recomienda, 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, se debe considerar una disminución de la dosis hasta 20 mg diarios. No obstante, no hay datos clínicos 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 usos de inhibidores potentes de CYP3A4 debe interrumpirse, o bien dasatinib debe suspenderse hasta que el tratamiento con el inhibidor haya terminado. Cuando se interrumpa el uso de los inhibidores potentes, debe permitirse un período de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis de dasatinib. (Ver Interacciones Farmacológicas)

##### Incremento gradual de la dosis

De acuerdo a datos publicados, se permitió el incremento gradual de la dosis a 140 mg una vez al día (LMC en fase crónica) o 180 mg una vez al día (LMC en fase avanzada y LLA Ph+) en pacientes adultos con LMC y LLA Ph+, que no habían alcanzado una respuesta hematológica o citogénica a la dosis inicial recomendada.

##### Ajustes de la dosis para reacciones adversas

**Mielosupresión**
puede controlarse mediante la interrupción o reducción de la dosis o la discontinuación de la terapia. Se ha utilizado el factor de crecimiento hematopoyético en pacientes con mielosupresión resistente. Las normas para las modificaciones de la dosis están resumidas en la **Tabla 1**.

##### Embarazo.

##### Categoría D

Dasatinib puede ocasionar daño al feto al ser administrado a una mujer embarazada. No debe administrarse en mujeres embarazadas.

##### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes incluyen retención de fluido, desórdenes gastrointestinales, retención de fluidos severa que puede resultar en efusión pleural y pericárdica, edema pulmonar y ascitis. Se han reportado hemorragias severas del SNC, algunas veces fatales, que pueden requerir interrupción del tratamiento y transfusiones. La mielosupresión, manifestada como neutropenia, trombocitopenia, o anemia, ocurren más frecuentemente en pacientes con Leucemia mieloide crónica o leucemia linfoblástica aguda que en pacientes en fase crónica. La recuperación ocurre luego de la interrupción del tratamiento y/o reducción de la dosis.

Otros efectos adversos incluyen dolor de cabeza, pirexia, dolor muscular esquelético, fatiga, rash cutáneo, escalofríos y prurito. Se han reportado infecciones, incluyendo neumonía. También pueden ocurrir falla cardíaca y arritmias. Dasatinib tiene el potencial de prolongar el intervalo QT, por lo que debe ser dado con precaución en pacientes con riesgo, como por ejemplo pacientes con hipocalcemia, hipomagnesemia y aquellos con terapia antiarrítmica o que recibieron otras dosis de antiartriacinas.

Las principales siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones del prospecto:
- Mielosupresión (Advertencias y Precauciones)
- Eventos relacionados con sangrado (Ver Advertencias y Precauciones).
- Retención de líquidos (Ver Advertencias y Precauciones).
- Prolongación del intervalo QT (Ver Advertencias y Precauciones).
- Insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda e infarto de miocardo (Ver Advertencias y Precauciones).
- Hipertensión Pulmonar Arterial (Ver Advertencias y Precauciones).

##### Resumen de Reacciones Adversas

Estas reacciones son presentadas por Sistema de Clasificación de Órganos y por frecuencia. Las frecuencias son definidas como: *muy común* (≥1/10); *común* (≥1/100 a < 1/10); *poco común* (≥1/1.000 a < 1/100); *raro* (≥1/10.000 a < 1/1.000); desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles de post comercialización).

Tabla 2. Tabla resumiendo las Reacciones Adversas.

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy Común	Infección (incluyendo bacterial, viral, fúngica)
Común	Pneumonia, infecciones del tracto respiratorio su perior/inflamación, infección por virus de herpes, sepsis (incluyendo desenlace fatal)
<b>Neoplasias benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)</b>	
Poco común	Síndrome de hals lamarg
<b>Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático</b>	
Común	Neutropenia febril, pancitopenia
Raro	Agresia medular de células rojas
<b>Desórdenes del sistema inmune</b>	
Poco común	Hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)
<b>Desórdenes metabólicos y de nutrición</b>	
Común	Anorexia, desórdenes del apetito, hiperuricemia
Poco común	Hipoalbuminemia
<b>Desórdenes psiquiátricos</b>	
Común	Depresión, insomnio
Poco Común	Ansiedad, estado confusional, labilidad afectiva, disminución libido.
<b>Desórdenes Sistema nervioso</b>	
Muy común	Dolor de cabeza
Común	Neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia.
Poco Común	Síndrome SNC **, síncope, temblores, arria
Raro	Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsión, neuritis óptica, parálisis del nervio VII
<b>Desórdenes Oculares</b>	
Común	Desórdenes visuales (molessia visual, visión borrosa, agudeza visual reducida), sequedad de ojo.
Poco Común	Conjuntivitis
Raro	Daño visual
<b>Desórdenes del oído y labirinto</b>	
Común	Tinnitus
Poco común	Vértigo

**Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por dasatinib**

Dasatinib es sustrato del citocromo P450, por lo cual puede alterar las

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Neutropenia y Trombocitopenia

LMC en Fase Crónica (dosis inicial de 100 mg una vez al día)	RAN* <0.5 x 10 <sup>9</sup> /L O Plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> /L	1. Interrumpir Dasatinib hasta que RAN ≥ 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L y plaquetas ≥ 50 <sup>9</sup> /L. <p>2. Reiniciar el tratamiento con dasatinib a la dosis inicial original si la recuperación ocurre en ≤ 7 días.</p> <p>3. Si las plaquetas son &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/L, u ocurre recurrencia de RAN &lt;0.5 x 10<sup>9</sup>/L durante &gt; 7 días, repetir el Paso 1 y reiniciar el Dasatinib con una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, 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 mátrix).</p> <p>4. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula)</p> <p>5. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, interrumpir dasatinib hasta que RAN ≥ 1.0 x 10<sup>9</sup>/L y plaquetas ≥20 x 10<sup>9</sup>/L, y reiniciar el Paso 1 y reiniciar con Dasatinib a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) o 80 mg una vez al día (tercer episodio).</p> <p>6. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considere un incremento gradual de la dosis hasta 180 mg una vez al día.</p>
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 <sup>9</sup> /L O Plaquetas < 10 <sup>9</sup> /L	1. Compruebe si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula) <p>2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, interrumpir dasatinib hasta que RAN ≥ 1.0 x 10<sup>9</sup>/L y plaquetas ≥20 x 10<sup>9</sup>/L, y reiniciar el Paso 1 y reiniciar con Dasatinib a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) o 80 mg una vez al día (tercer episodio).</p> <p>3. Si hay recurrencia de citopenia, repetir el Paso 1 y reiniciar con Dasatinib a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) o 80 mg una vez al día (tercer episodio).</p> <p>4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considere un incremento gradual de la dosis hasta 180 mg una vez al día.</p>

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

##### Reacciones adversas no-hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica con el uso de dasatinib, se debe suspender el tratamiento hasta que se haya resuelto o mejorado el evento. A partir de ese momento, se puede recomponer el tratamiento de la manera apropiada con 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 un episodio severo (grado 3 ó 4), el tratamiento debe reestablecerse con una reducción de dosis de acuerdo a la severidad del cuadro.

##### Pacientes pediátricos

No está recomendado el uso de dasatinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

##### 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 publicado estudios 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.

##### CONTRAINDICACIONES

Esta contraindicación en pacientes con hipersensibilidad a dasatinib o a cualquier otro componente de Leunib.

##### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

##### Mielosupresión

El tratamiento con dasatinib está asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (Criterio de toxicidad común (CTC) del NIC Grado 3 ó 4). Su frecuencia es mayor en pacientes con LMC en fase avanzada ó LLA Ph+ que en los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib y con LMC en fase crónica; se informó mielosupresión de Grado 3 ó 4 con menor frecuencia en pacientes tratados con 100 mg una vez por día que en pacientes tratados con otros regimenes posológicos. En pacientes resistentes o intolerantes al imatinib, los recuentos completos de sangre deben realizarse semanalmente durante los primeros dos meses y mensualmente de ahí en adelante, o según esté clínicamente indicado. En pacientes con LMC recientemente diagnosticada, los recuentos completos sanguíneos deben realizarse cada 2 semanas por las primeras 6 semanas, cada 3 meses durante

2 años y luego cada 6 meses.

La mielosupresión generalmente fue reversible y habitualmente manejada suspendiendo dasatinib temporalmente o reduciendo la dosis (Ver Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas).

##### Eventos Relacionados con Sangrado

Dasatinib, además de causar trombocitopenia en sujetos humanos, generó disfunción plaquetaria *in vitro*. Se reportaron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SCN), incluso algunas fatales, en < 1% de los pacientes que recibieron Dasatinib.

Se reportaron hemorragias gastrointestinales graves, incluso algunas fatales, en el 4% de los pacientes y generalmente requirieron 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. Se reportaron casos de retención de líquidos graves en el 10% de los pacientes como máximo, casos de ascitis y edema generalizado en <1% de los pacientes y edema pulmonar grave en el 1% de los pacientes. Los pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de derrame pleural como disnea o tos seca deben ser evaluados mediante radiografía de tórax. El derrame pleural grave 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. En los estudios de optimización de la dosis, se informaron eventos de retención de líquidos con menor frecuencia en el régimen de dosis de una vez por día que con los otros regimenes posológicos.

##### Prolongación del Intervalo QT

Dasatinib tiene el potencial de prolongar el intervalo QT, por lo cual debe administrarse con precaución a pacientes que tienen o que pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc. Esto incluye los pacientes con hipocalcemia 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 tratamiento con dosis altas acumulativas de antirracina. Debe corregirse la hipocalcemia o la hipomagnesemia antes de administrar Dasatinib.

##### Hipertensión pulmonar arterial (HPA)

HPA ha sido reportada en asociación con el tratamiento de dasatinib en reportes de post-comercialización. En estos casos HPA fue reportada luego del inicio de la terapia, incluyendo después de un año o más.

Los pacientes deben 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 presenta síntomas de enfermedad cardíaca o pacientes con factores de riesgo para enfermedades cardíacas o pulmonares. Pacientes que desarrollan disnea y fatiga luego del comienzo de la terapia, deben ser 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 o interrumpida. Si no se encuentra explicación, y no hay mejora durante la interrupción o disminución de la dosis, se debe considerar HPA. Si se confirma el diagnóstico de HPA, el dasatinib debe ser discontinuado permanentemente.

##### Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Disfunción Ventricular izquierda e infarto de Miocardio

Se han reportado caso de insuficiencia cardíaca congestiva, falla cardíaca e infarto de miocardio fatal.

Eventos adversos cardíacos fueron más frecuentes en pacientes con factores de riesgo o antecedentes de enfermedad cardíaca. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos o síntomas correspondientes a disfunción cardíaca.

##### Lactosa

Este medicamento contiene lactosa (ver composición cuali-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.

##### Uso en el embarazo

Embarazo Categoría D

Dasatinib puede ocasionar daño al feto al ser administrado a una

mujer embarazada. En estudios no clínicos, a concentraciones plasmáticas inferiores a las observadas en seres humanos que recibieron dosis terapéuticas de dasatinib, se observó toxicidad embrio-fetal, incluyendo malformaciones esqueléticas, en ratas y conejos. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de dasatinib en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con dasatinib.

##### 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

El efecto del dasatinib sobre el esperma es desconocido, por lo tanto los hombres y mujeres deben tomar medidas contraceptivas durante el tratamiento.

##### Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de dasatinib en pacientes menores de 18 años de edad no se ha establecido.

##### Uso Geriátrico

No se observaron diferencias en la eficacia en los pacientes mayor o menor de edad. Aunque el perfil de seguridad del dasatinib en la población geriátrica fue similar al de la población de los más jóvenes, los pacientes de 65 años de edad o más tienen más probabilidades de presentar eventos de retención de líquido y disnea.

##### 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 publicado estudios 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.

##### INTERACCIONES

**Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib**
El uso concomitante de Dasatinib y los fármacos que inhiben CYP3A4 pueden aumentar la exposición a dasatinib y debería evitarse. En pacientes que reciben tratamiento con dasatinib, se debe considerar la monitorización meticolosa para detectar toxicidad y una reducción de la dosis dasatinib si no puede evitarse una administración sistémica de un potente inhibidor de CYP3A4 ver ajuste de Dosis (Posología y Forma de Administración).

**Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib**
Inductores de CYP3A4, tales como Carbamazepina, Dexametasona, Fenobarbital, Fenitoína y Rifampicina, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de dasatinib. Se deben considerar agentes alternativos con menor potencial de inducción enzimática. Si se debe administrar Dasatinib con un inductor CYP3A4, debe considerarse un aumento de la dosis de Dasatinib (ver Posología y Forma de Administración).

##### Anticídios

Dado que la solubilidad de dasatinib depende del pH. Cuando se administra hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio en forma concomitante con una dosis de 50 mg de Dasatinib, se observa una reducción en la ABC de dasatinib del 55% y una reducción de la Cmax del 58%. 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.

##### Antagonistas H2/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.

No se recomienda el uso concomitante de antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones con Dasatinib.

**Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por dasatinib**

Dasatinib es sustrato del citocromo P450, por lo cual puede alterar las

5.1). La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento sin posterior evidencia de mielosupresión.

##### Bioquímicos

En pacientes con LMC en fase crónica, se han reportado hipofosfatemia grado 3 ó 4 en un 4% de los pacientes tratados, elevaciones de las transaminasas en grado 3 ó 4, creatinina y bilirrubina en ≤ 1% de los pacientes, luego de un mínimo de 12 meses de seguimiento. Luego de un mínimo de 36 meses de seguimiento, la tasa acumulativa de hipofosfatemia grado 3 ó 4 fue del 7%, elevación de creatinina grado 3 ó 4 y bilirrubina fue de 1% y elevaciones de transaminasas grado 3 ó 4 permanecieron en menos de 1%. El tratamiento con dasatinib no fue discontinuado debido a estos parámetros bioquímicos.

##### SOBREDOSIS

La experiencia de sobredosis de dasatinib en estudios se limita a casos aislados. Se informó casos de sobredosis de 280 mg por día durante 1 semana en dos pacientes y ambos desarrollaron mielosupresión severa y hemorragia. Debido a que dasatinib está asociado a la mielosupresión severa (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones adversas), los pacientes que ingieran más de la dosificación recomendada deben supervisarse de cerca por si presentan mielosupresión y se les debe proporcionar el tratamiento complementario adecuado.

La sobredosis aguda en animales se asoció con la cardiotoxicidad.