FROXAL
DASATINIB 20, 50, 70 y 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS- VÍA DE ADMINISTRACIÓN: ORAL

INDUSTRIA ARGENTINA **VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FROXAL DASATINIB 20 mg comprimidos recubiertos
FROXAL DASATINIB 50 mg comprimidos recubiertos
FROXAL DASATINIB 70 mg comprimidos recubiertos
FROXAL DASATINIB 100 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de FROXAL 20 mg contiene:

20 mg de Dasatinib. Excipientes: Polvo de celulosa 46,70 mg, Lactosa 30,00 mg, Croscarmelosa sódica 1,50 mg, Dióxido de silicio coloidal 0,80 mg, Estearato de magnesio 1,00 mg; Cubierta: Alcohol polivínilico 1,20 mg, Dióxido de Titanio 0,75 mg, Macrogol 3350 0,60 mg, Talco 0,45 mg.

Cada comprimido recubierto de FROXAL 50 mg contiene:

50 mg de Dasatinib. Excipientes: Polvo de celulosa 116,75 mg, Lactosa 75,00 mg, Croscarmelosa sódica 3,75 mg, Dióxido de silicio coloidal 2,00 mg, Estearato de magnesio 2,50 mg; Cubierta: Alcohol polivínilico 3,00 mg, Dióxido de Titanio 1,88 mg, Macrogol 3350 1,50 mg, Talco 1,13 mg

Cada comprimido recubierto de FROXAL 70 mg contiene:

70 mg de Dasatinib. Excipientes: Polvo de celulosa 163,45 mg, Lactosa 105,00 mg, Croscarmelosa sódica 5,25 mg, Dióxido de silicio coloidal 2,80 mg, Estearato de magnesio 3,50 mg; Cubierta: Alcohol polivínilico 4,20 mg, Dióxido de Titanio 2,63 mg, Macrogol 3350 2,10 mg, Talco 1,58 mg

Cada comprimido recubierto de FROXAL 100 mg contiene:

100 mg de Dasatinib. Excipientes: Polvo de celulosa 233,50 mg, Lactosa 150,00 mg, Croscarmelosa sódica 7,50 mg, Dióxido de silicio coloidal 4,00 mg, Estearato de magnesio 5,00 mg; Cubierta: Alcohol polivínilico 6,00 mg, Dióxido de Titanio 3,75 mg, Macrogol 3350 3 mg, Talco 2,25 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

FROXAL 20 mg comprimido recubierto
FROXAL 50 mg comprimido recubierto
FROXAL 70 mg comprimido recubierto
FROXAL 100 mg comprimido recubierto

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

FROXAL está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico, cromosoma Filadelfia positivo(Ph+).
- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib.
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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 LMC en fase acelerada, crisis blástica mieloide o linfoide (fases avanzadas) o en LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) es de 140 mg una vez al día (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento

En ensayos clínicos, el tratamiento con Dasatinib se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ya no se tolera por el paciente. No se ha investigado el efecto de la suspensión del tratamiento en pacientes que han logrado una respuesta completa citogenética o molecular (incluyendo respuesta citogenética completa (RCyC), respuesta molecular mayor (RMM) y RMA5).

Para alcanzar la dosis recomendada FROXAL está disponible como comprimidos recubiertos con película de 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg. Se recomienda el incremento o la reducción de la dosis en base a la respuesta del paciente y la tolerabilidad.

Escalada 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 se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia

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 x10^9/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).
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 y/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. Continúe con la misma dosis si es la primera vez que se presenta y reduzca la dosis si es una reacción adversa. Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica grave, grado 3 o 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, 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, el tratamiento con Dasatinib se debe interrumpir hasta que el paciente sea asintomático y 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 (ver secciones 4.4 y 4.8). 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 un nivel de dosis reducido. Una vez resuelto un episodio grave (grado 3 o 4), el tratamiento puede continuarse como proceda a un nivel de dosis reducido dependiendo de la gravedad inicial de la reacción adversa.

Población pediátrica

Se ha establecido todavía, la seguridad y eficacia de Dasatinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles (ver sección 5.1).

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

Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada. Sin embargo, FROXAL debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos con Dasatinib en pacientes con función renal reducida (el estudio en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina en suero > 3 veces el límite superior del rango normal, y ensayos en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib excluyó a pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1,5 veces el límite superior del rango normal). Como el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos representa menos del 4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

Forma de administración

FROXAL debe ser administrado por vía oral.
Los comprimidos recubiertos con película no deben aplastarse ni fraccionarse para minimizar el riesgo de exposición dérmica, deben tragarse enteros. Los comprimidos pueden tomarse con o sin comida y deben tomarse sistemáticamente o por la mañana o por la noche.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Interacciones clínicamente relevantes

Dasatinib es un sustrato y un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4. Por tanto, existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente, que se metabolizan fundamentalmente por CYP3A4 o que ejercen un efecto modulador sobre CYP3A4.

El uso concomitante de Dasatinib y medicamentos o sustancias que inhiban de forma potente el CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, zumo de pomelo) puede aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben Dasatinib (ver sección 4.5).

El uso concomitante de Dasatinib con medicamentos inductores de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contienen *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a Dasatinib, incrementando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en pacientes que reciben Dasatinib, deberá optarse por la coadministración con medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4 (ver sección 4.5).

El uso concomitante de Dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. Por tanto, se debe garantizar precaución cuando se coadministre Dasatinib con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina) (ver sección 4.5).

El uso concomitante de Dasatinib y antagonistas de la histamina tipo 2 (H) (p. ej., famotidina), o los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio puede reducir la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la utilización de los antagonistas-H2 o inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, pueden administrarse productos con hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de Dasatinib (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Basado en los hallazgos de un estudio farmacocinético de dosis única, los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2). Debido a las limitaciones de este ensayo clínico, se recomienda precaución al administrar dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Reacciones adversas importantes

Mielosupresión

El tratamiento con Dasatinib se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Su incidencia es más temprana y más frecuente en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. En pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+, debe realizarse hemogramas completos cada semana durante los 2 primeros meses, y posteriormente cada mes o con la frecuencia que se sea indicada clínicamente. En pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica debe realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los primeros 12 semanas, después cada 3 meses y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. La mielosupresión es generalmente reversible y normalmente se controla interrumpiendo temporalmente la administración de Dasatinib o reduciendo la dosis (ver secciones 4.2 y 4.8).

Sangrado

En pacientes con LMC en fase crónica (n = 548), 5 pacientes (1%) que recibieron Dasatinib tuvieron hemorragias grado 3 o 4. En ensayos clínicos en pacientes con LMC en fase acelerada que recibieron la dosis recomendada de Dasatinib (n = 304) ocurrieron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SNC) en el 1% de los pacientes y en el 2% de los pacientes en LMC en fase avanzada (fase Acelerada Combinada (CFC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo hemorragia gastrointestinal grado 3 o 4 en el 6% de los pacientes con LMC en fase avanzada y generalmente requirieron suspensión del tratamiento y transfusiones. Se produjeron hemorragias grado 3 o 4 en el 4% de los pacientes con LMC en fase avanzada. La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con sangrados en estos pacientes fueron típicamente asociadas con trombocitopenia grado 3 o 4 (ver secciones 4.8). Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con Dasatinib afecta de modo reversible a la activación de plaquetas.

Hay que tener precaución si los pacientes utilizan antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

Retención de líquidos

Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó retención de líquidos grado 3 o 4 en 13 pacientes (5%) en el grupo de tratamiento con Dasatinib y 2 pacientes (1%) en el grupo de tratamiento con imatinib tras un seguimiento mínimo de 60 meses (ver sección 4.8). En todos los pacientes tratados con Dasatinib con LMC en fase crónica se produjo retención de líquidos grave en 32 pacientes (6%) de los que recibieron Dasatinib a la dosis recomendada (n = 548). En ensayos clínicos en pacientes con LMC en fase avanzada que recibieron Dasatinib a la dosis recomendada (n = 304) se notificó retención de líquidos grado 3 o 4 en el 8% de los pacientes, incluyendo derrame pleural y pericárdico grado 3 o 4 en el 7% y el 1% de los pacientes respectivamente. En estos casos pacientes se notificó edema pulmonar grado 3 o 4 e hipertensión pulmonar en el 1% de los pacientes.

Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de tórax. Los derrames pleurales grado 3 o 4, puden requerir tratamiento y interrupción temporal del tratamiento. Las reacciones adversas de retención de líquidos se han normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides (ver secciones 4.2 y 4.8). Durante los estudios de Dasatinib, se observó mayor probabilidad de los pacientes jóvenes de experimentar episodios de derrame pleural, disnea, tos, derrame pericárdico e insuficiencia cardiaca congestiva, y deben ser monitorizados cuidadosamente.

Hipertensión pulmonar arterial (HPA)

La HTPA (hipertensión pulmonar arterial precapilar confirmada por cateterismo derecho) ha sido notificada asociada al tratamiento con Dasatinib (ver sección 4.8). En estos casos, la HTPA se notificó después del inicio del tratamiento con Dasatinib, incluyendo casos de más de un año de duración.

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 cardiaca o pulmonar. En los pacientes que desarrollen disnea y fatiga tras el inicio del tratamiento se deberán evaluar las etiologías más comunes incluyendo derrame pleural, edema pulmonar, anemia o infiltrados pulmonares. De acuerdo con las recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas no hematológicas (ver sección 4.2) deberá reducirse la dosis de dasatinib o interrumpir el tratamiento durante esta evaluación. Si no se encontrase explicación, o si no se produce una mejoría con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento, debe considerarse el diagnóstico de HTPA. La aproximación diagnóstica debe seguir las directrices de la práctica clínica habitual. Si se confirma la HTPA, interrumpir permanentemente el tratamiento con Dasatinib. El seguimiento de la HTPA deberá realizarse de acuerdo a las directrices de la práctica clínica habitual. Si después la suspensión del tratamiento en pacientes con HTPA, se han observado mejoras en los parámetros clínicos y hemodinámicos.

Prolongación de QT

Los datos *in vitro* sugieren que Dasatinib tiene capacidad de prolongar la repolarización cardiaca ventricular (intervalo QT) (ver sección 5.3). En 258 pacientes tratados con Dasatinib y 258 pacientes tratados con imatinib tras un seguimiento mínimo de 60 meses, en el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, se notificó en 1 paciente (< 1%) en cada grupo una prolongación QTc como una reacción adversa. La mediana de cambio en el QTcF desde el inicio del estudio fue de 3,0 msg en los pacientes tratados con Dasatinib comparados con los 8,2 msg en los pacientes tratados con imatinib. Un paciente (< 1%) en cada grupo experimentó un QTcF > 500 msg. En 865 pacientes con leucemia, tratados con Dasatinib en estudios clínicos Fase II, el método medio del intervalo QTc respecto a los valores basales, aplicando el método de Fridericia (QTcF) fue de 4-6 msg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 msg (ver sección 4.8). De los 2.182 pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, que recibieron Dasatinib en los ensayos clínicos, 15 (1%) pacientes presentaron prolongación QTc como una reacción adversa. Ninguno de estos pacientes (1%) tuvieron un QTcF > 500 msg.

Dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QTc. Esto incluye pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de QT largo, pacientes que tomen medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que induzcan prolongación de QT y pacientes en tratamiento con dosis altas acumuladas de antracíclinas. La hipopotasemia o hipomagnesemia debe corregirse antes de la administración de Dasatinib.

Reacciones adversas cardiacas

Dasatinib fue estudiado en un estudio clínico aleatorizado de 519 pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, que incluía pacientes con enfermedad cardiaca previa. Se notificaron reacciones adversas cardiacas, tipo insuficiencia cardiaca congestiva /insuficiencia cardiaca, derrame pericárdico, arritmias, palpitaciones, prolongación del intervalo QT e infarto de miocardio (indiyendo mortal) en pacientes que estaban tomando Dasatinib. Las reacciones adversas cardiacas fueron más frecuentes en pacientes con factores de riesgo o con historial de enfermedad cardiaca. Los pacientes con factores de riesgo (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes) o con historial de enfermedad cardiaca (p. ej. intervención coronaria percutánea previa, enfermedad arterial coronaria documentada) deben ser monitorizados cuidadosamente para los signos y síntomas compatibles con insuficiencia cardiaca como dolor torácico, dificultad para respirar y diaforesis.

Si aparecen estos signos o síntomas clínicos, se aconseja al médico interumpir la administración de Dasatinib. Después de su resolución, debe realizarse una evaluación funcional antes de continuar el tratamiento con Dasatinib. Debe valorarse el uso de medicamentos para el manejo de las reacciones de fuerzas leves/moderadas (s grado 2) y reintroducire a una dosis reducida si las reacciones adversas fueron graves (s grado 3) (ver sección 4.2). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitorizados periódicamente.

En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares importantes o no controladas.

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; algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o un caso mortal en hígado.
Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con FROXAL. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con FROXAL se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.8).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Dasatinib
Los estudios *in vitro* indican que Dasatinib es un sustrato de CYP3A4. El uso simultáneo de Dasatinib con medicamentos o sustancias que pueden inhibir el CYP3A4 (p.ej.: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, zumo de pomelo) puede aumentar la exposición a Dasatinib. Por tanto, en pacientes que reciben Dasatinib, no se recomienda la administración sistémica de inhibidores potentes de CYP3A4.

En base a los estudios *in vivo*, a concentraciones clínicamente relevantes, la unión de Dasatinib a las proteínas plasmáticas es del 96% aproximadamente. No se han realizado estudios para evaluar la interacción de Dasatinib con otros medicamentos que se unan a proteínas. Se desconoce el potencial de desplazamiento y su importancia clínica.

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib
Cuando se administró Dasatinib en combinación con 600 mg de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, el AUC de Dasatinib disminuyó en un 82%. Otros medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4 (p.ej: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o medicamentos a base de productos de origen vegetal que contengan hierba de San Juan) pueden también aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de Dasatinib. Por lo tanto, no se recomienda el uso simultáneo de inductores potentes del CYP3A4 con Dasatinib. En pacientes en los que estén indicadas la rifampicina u otros inductores de CYP3A4, deben usarse medicamentos alternativos con menor potencial de inducción enzimática.

Antagonistas de receptores histamínicos-2 e inhibidores de la bomba de protones
Es probable que la supresión a largo plazo de la acidez gástrica por antagonistas-H2 o inhibidores de la bomba de protones (p. ej., famotidina y omeprazol) reduzca la exposición a Dasatinib. En un ensayo de dosis única en sujetos sanos, la administración de famotidina 10 horas antes de una dosis única de Dasatinib ocasionó una reducción en el 61%. En un ensayo de 14 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de Dasatinib 22 horas después de una dosis de 40 mg de omeprazol durante 4 días, en el estado estacionario, no ejerció efecto sobre la biodisponibilidad de Dasatinib en un 42%. Debe valorarse el uso de antídotos en lugar de los antagonistas-H2 o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciban tratamiento con Dasatinib (ver sección 4.4).

Antiácidos
Los datos predinicos demuestran que la solubilidad de dasatinib es pH-dependiente. En sujetos sanos, el uso simultáneo de antiácidos con hidróxido de aluminio/magnesio y Dasatinib redujo el AUC de una dosis única de Dasatinib un 55% y la Cmax un 58%. En ensayos clínicos, cuando los antiácidos se administraron 2 horas antes de una dosis única de Dasatinib, no se observaron cambios relevantes en la concentración o la exposición a dasatinib. Así pues, los antiácidos deben administrarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de Dasatinib.

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por dasatinib
El uso concomitante de Dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un ensayo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de Dasatinib aumentó el AUC y la Cmáx de la simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4, un 20 y 37%, respectivamente. No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de Dasatinib. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cisapride, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina)) deben administrarse con precaución en pacientes que estén recibiendo Dasatinib (ver sección 4.4).
La información *in vitro* indica un riesgo decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no-específica)
Frecuentes	neumonía (incluyendo bacteriana, vírica, y fúngica), infecciones relacionadas con el tracto respiratorio superior, infección por vírus del herpes simple, sepsis (incluyendo casos poco frecuentes con desenlaces mortales)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	mielosupresión (incluyendo anemia, neutropenia, trombocitopenia)
Frecuentes	neutropenia febril
Poco frecuentes	linfadenopatía, linfadenopatía
Raras	aplasia pura de serie roja
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes	hipotiroidismo
Raras	hipertiroidismo, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	anorexia, disminución del apetito[a], hiperuricemia
Poco frecuentes	síntomas de tipo Síndrome de lisis tumoral, deshidratación, hipoalbuminemia, hiperglicemia, hipercolesterolemia
Raras	diabetes mellitus
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	depresión, insomnio
Poco frecuentes	ansiedad, estado confusional, alteración de la carga emocional, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	cefalea
Frecuentes	neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia
Poco frecuentes	sangrado del SNC[b], síncope, temblor, amnesia, alteraciones del equilibrio
Raras	accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, neuritis óptica, parálisis del VII par, demencia, ataxia
Trastornos oculares	
Frecuentes	alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco
Poco frecuentes	insuficiencia visual, conjuntivitis, fotofobia, incremento del lagrimeo
Trastornos del oído y el laberinto	
Frecuentes	tinnitus
Poco frecuentes	pérdida de audición, vértigo
Trastornos Cardiacos	
Frecuentes	insuficiencia cardiaca congestiva/insuficiencia cardiaca[m], derrame pericárdico[n], arritmia (incluyendo taquicardia), palpitaciones
Poco frecuentes	infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal)[o], electrocardiograma con intervalo QT prolongado[p], pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina de pecho, cardiomegalia, electrocardiograma con onda T anormal, incremento de la troponina
Raras	cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo, parada cardiaca efusiones pericárdicas, prolongación del intervalo PR, enfermedad arterial coronaria, pleuropericarditis
No conocida	fibrilación auricular/flutter auricular
Trastornos Vasculares	
Muy frecuentes	hemorragia[e]
Frecuentes	hipertensión, rubor
Poco frecuentes	trombosis/embolia venosa profunda, embolismo, livedo reticularis
Raras	trombosis venosa profunda, embolismo, livedo reticularis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	derrame pleural[f], disnea
Frecuentes	edema pulmonar [h], hipertensión pulmonar[i], infiltración pulmonar, neumonitis, tos
Poco frecuentes	hipertensión arterial pulmonar, broncoespasmo, asma
Raras	embolismo pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo
No conocida	enfermedad intersticial pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal
Frecuentes	hemorragia gastrointestinal[j], colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, alteraciones de la mucosa oral
Poco frecuentes	pancreatitis (incluyendo aumento de amilasa pancreática), úlcera del tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis[k], fisura anal, disfagia, enfermedad por reflujo gastroesofágico
Raras	gastroenteropatía con pérdida de proteínas, íleo, fístula anal
No conocida	hemorragia gastrointestinal mortal[e]
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	hepatitis, colecistitis, colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción cutánea[g]
Frecuentes	alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de la piel, urticaria, hiperhidrosis
Poco frecuentes	dermatosis neutrofílica, fotosensibilidad, alteraciones de la pigmentación, paniculitis, alteración cutánea, ampollas cutáneas, alteraciones en las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, alteraciones del cabello
Raras	vasculitis leucocitoclástica, fibrosis cutánea
Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson[l]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor muscular, mialgia
Frecuentes	artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez muscular-esquelética, espasmo muscular
Poco frecuentes	rabdomiolisis, osteonecrosis, inflamación muscular, tendinitis, artritis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	insuficiencia renal (incluyendo fallo renal), frecuencia urinaria, proteinuria
No conocida	Síndrome renal[q]
Embarazo, puerperio y alteraciones perinatales	
Raras	aborto
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	ginecomastia, alteraciones de la menstruación
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	edema periférico[r], fatiga, pirexia, edema facial[s]
Frecuentes	astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizado[t], escalofríos
Poco frecuentes	malestar, otros edemas superficiales[u]
Raras	Eritema de la mancha
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	pérdida de peso, aumento de peso
Poco frecuentes	disminución del hidroxibutirato/quinasa en sangre aumento de la gamma-glutamil transferasa
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	contusión

a Incluye disminución del apetito, saciedad temprana, aumento del apetito.

b Incluye hemorragia en el sistema nervioso central, hematoma cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia cerebelosa, hemorragia intracraneal, hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, hemorragia subcutánea, hemorragia subdural y hemorragia subdural.

c Incluye aumento del péptido natriurético cerebral, insuficiencia ventricular, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia ventricular derecha, fallo cardiaco, insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia cardiaca crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva, insuficiencia diastólica, descenso de la fracción de eyección y fallo ventricular, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia ventricular derecha e hipoquinesia ventricular.

d Incluye sangrado gastrointestinal y sangrado del sistema nervioso central (SNC; estas reacciones adversas se han informado según la clasificación por órganos y sistemas dentro de trastornos gastrointestinales y dentro de trastornos del sistema nervioso respectivamente).

e Incluye exposición medicamentosa, eritema, eritema multiforme, eritrosis, erupción cutánea exfoliativa, eritema generalizado, erupción genital, herpes, mácula, mácula, psoriasis pustular eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papulosa, erupción pruriginosa, erupción pustular, erupción vesicular, exfoliación cutánea, irritación de la piel erupción cutánea tóxica, urticaria vesiculosa y erupción vesicular.

f Incluye derrame pleural, derrame pleural con efusión, derrame pleural exudativo, derrame pleural inflamatorio, hipercolesterolemia

g Incluye eritema, edema periorbitario, edema periorbital, tumefacción facial.

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

i Sobrecarga líquida, retención de líquidos, edema gastrointestinal, edema generalizado, edema, edema debido a enfermedad cardiaca, derrame pericárdico, edema posterior a un procedimiento, edema vitreal.

j Tumefacción genital, edema en el lugar de la inicción, edema genital, edema penesno, tumefacción peneana, edema escrotal, tumefacción cutánea, tumefacción testicular, tumefacción vulvovaginal.

k Para detalles adicionales, ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

l Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

El tratamiento con Dasatinib se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Su incidencia es más temprana y más frecuente en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica (ver sección 4.4).

Sangrado

Se han notificado hemorragias relacionadas con el tratamiento en pacientes que tomaban Dasatinib, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC, grado 3 o 4 (ver sección 4