

MENTIONS LEGALES COMPLETES CUMULEES

SPRYCEL® 20, 50, 70 mg, 100 comprimés pelliculés

dasatinib

Date du dernier rectificatif d'AMM : mai 2010

Motif de la mise à jour des ML :

- Alignement du RCP avec le CCDS (sections modifiées : Mises en garde et Effets indésirables)
- Correction d'erreurs typographiques

Numéro de version : 2010_05_V1

Date de modification des ML : 05/05/2010

La mention CNIL figurant en fin de ML ne s'applique pas aux invitations destinées à des médecins ; dans ce cas elle doit être remplacée par la mention suivante :

« Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatisés, susceptibles de comporter des informations à caractère personnel concernant les membres des professions de santé, comme notamment praticiens, pharmaciens hospitaliers. Ces fichiers sont déclarés auprès de la CNIL. En application des dispositions articles 34 et suivant de la Loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb. Cette invitation valant convention sera, avant chaque date de mise en application, transmise par la société Bristol-Myers Squibb, au Conseil de l'Ordre compétent, conformément à l'article L 4113-6 du Code de la Santé Publique. »

**Cette page de garde est réservée à l'usage interne.
Elle ne doit pas être remise aux professionnels de santé**

MENTIONS LEGALES COMPLETES CUMULEES

SPRYCEL[®] 20, 50, 70 mg, 100 comprimés pelliculés *dasatinib*

DENOMINATION DU MEDICAMENT

SPRYCEL[®] 20 mg comprimés pelliculés. SPRYCEL[®] 50 mg comprimés pelliculés.
SPRYCEL[®] 70 mg comprimés pelliculés. SPRYCEL[®] 100 mg comprimés pelliculés

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg ou 50 mg ou 70 mg ou 100 mg de dasatinib (monohydraté).

Excipients: chaque comprimé de 20 mg ou 50 mg ou 70 mg ou 100 mg contient respectivement 27 mg, 67,5 mg, 94,5 mg, 135 mg de lactose monohydraté.
Pour la liste complète des excipients, voir Liste des excipients.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé blanc à blanc cassé, biconvexe, rond, avec impression de "BMS" (ou "BMS 100" pour SPRYCEL[®] 100 mg) sur l'une des faces et de "527" ou "528" ou "524" ou "852" sur l'autre face.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

SPRYCEL[®] est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate.

SPRYCEL[®] est également indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à Chromosome Philadelphie (Ph+) et de la LMC en phase blastique lymphoïde en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.

Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des leucémies.

La posologie initiale recommandée pour la phase chronique de LMC est de 100 mg de dasatinib une fois par jour, administrée oralement.

La posologie initiale recommandée pour la phase accélérée de LMC, la phase blastique myéloïde ou blastique lymphoïde (phase avancée) de LMC ou la LAL Ph+, est de 140 mg une fois par jour, administrée oralement (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Les comprimés ne doivent pas être écrasés ni coupés, mais doivent être avalés tels quels. SPRYCEL[®] peut être administré pendant ou en dehors des repas et doit l'être de manière régulière, soit le matin, soit le soir.

Durée du traitement: dans les essais cliniques, le traitement par SPRYCEL[®] était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. L'effet de l'arrêt du traitement après obtention d'une réponse cytogénétique complète (RCyC) n'a pas été étudié.

Pour atteindre la posologie recommandée, SPRYCEL[®] est disponible en comprimés pelliculés de 20 mg, 50 mg, 70 mg et 100 mg. Une augmentation ou une réduction de dose est recommandée en fonction de la réponse et la tolérance au traitement.

Augmentation de la posologie:

Dans les études cliniques conduites chez des patients adultes atteints de LMC ou de LAL Ph+, des augmentations de dose à 140 mg une fois par jour (LMC en phase chronique) ou à 180 mg une fois par jour (phase avancée de LMC ou LAL Ph+) étaient autorisées chez des patients n'ayant pas obtenu de réponse hématologique ou cytogénétique à la dose initiale recommandée.

Adaptation de la posologie en cas d'effets indésirables:

Myélosuppression

Dans les études cliniques, les cas de myélosuppression ont nécessité un arrêt de traitement, une réduction de dose ou une sortie d'étude. Parfois, le recours à un support transfusionnel en plaquettes et en globules rouges était nécessaire. Pour les myélosuppressions persistantes, le recours aux facteurs de croissance hématopoïétiques était nécessaire. Les recommandations relatives aux adaptations de la posologie sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1: Ajustement de la posologie en cas de neutropénie et de thrombocytopénie

<p>LMC en phase chronique (dose initiale 100 mg une fois par jour)</p>	<p>PNN < 0,5 x 10⁹/l et/ou plaquettes < 50 x 10⁹/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 Arrêt du traitement jusqu'à ce que PNN ≥ 1,0 x 10⁹/l et plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l. 2 Reprendre le traitement à la dose initiale. 3 Si les plaquettes sont < 25 x 10⁹/l et/ou si récurrence de PNN < 0,5 x 10⁹/l pendant une durée > 7 jours, recommencer à l'étape 1 et reprendre le traitement à une dose réduite de 80 mg une fois par jour (second épisode) ou arrêter (troisième épisode).
<p>LMC en phase accélérée ou blastique et LAL Ph+ (dose initiale 140 mg une fois par jour)</p>	<p>PNN < 0,5 x 10⁹/l et/ou plaquettes < 10 x 10⁹/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire). 2 Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, arrêter le traitement jusqu'à ce que PN ≥ 1,0 x 10⁹/l et plaquettes ≥ 20 x 10⁹/l et reprendre le traitement à la dose initiale. 3 En cas de récurrence de la cytopénie, recommencer à l'étape 1 et reprendre le traitement à la dose réduite de 100 mg une fois par jour (second épisode) ou de 80 mg une fois par jour (troisième épisode). 4 Si la cytopénie est imputable à la leucémie, envisager une augmentation posologique à 180 mg une fois par jour.

PNN: polynucléaires neutrophiles

Effets indésirables extra-hématologiques:

En cas de survenue d'un effet indésirable grave extra-hématologique sous dasatinib, le traitement doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement. Le traitement peut ensuite être repris, de manière appropriée, à une posologie réduite en fonction de la sévérité initiale de l'événement.

Chez l'enfant: l'utilisation de SPRYCEL[®] n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans par manque de données de sécurité et d'efficacité (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

Sujets âgés: aucune différence pharmacocinétique liée à l'âge cliniquement significative n'a été observée chez ces patients. Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez le sujet âgé.

Insuffisance hépatique: les patients présentant une altération légère, modérée ou sévère de la fonction hépatique peuvent recevoir le traitement à la posologie initiale recommandée. Cependant, SPRYCEL[®] doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une

insuffisance hépatique (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance rénale: aucun essai clinique n'a été mené avec SPRYCEL[®] chez des patients présentant une diminution de la fonction rénale (les études ont exclu les patients présentant un taux sérique de la créatinine > à 1,5 fois la limite supérieure de la normale). Dans la mesure où la clairance rénale de dasatinib et de ses métabolites est < 4%, une diminution de la clairance totale chez les insuffisants rénaux n'est pas attendue.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Interactions médicamenteuses

Dasatinib est substrat et inhibiteur du cytochrome P450 (CYP) 3A4. Par conséquent, il existe un risque potentiel d'interaction avec d'autres médicaments co-administrés, qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 ou qui modulent son activité (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

L'utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments puissants inhibiteurs du CYP3A4 (exemple: kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir, télichromycine) peut augmenter l'exposition au dasatinib. Par conséquent, chez les patients traités par dasatinib, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

L'utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments inducteurs du CYP3A4 (exemple: dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou préparations à base de plantes contenant de l'*Hypericum perforatum* connu sous le nom de millepertuis) peut réduire de manière substantielle l'exposition au dasatinib et ainsi potentiellement augmenter le risque d'échec thérapeutique. Par conséquent, chez les patients recevant dasatinib, les médicaments administrés de manière concomitante devront être choisis pour avoir un faible potentiel d'induction du CYP3A4 (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

L'utilisation concomitante de dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 pourrait augmenter l'exposition à ce dernier. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la co-administration de dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 à faible index thérapeutique, comme notamment astémizole, terféndine, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil ou alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine) (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

L'utilisation concomitante de dasatinib et d'un antihistaminique H₂ (exemple: famotidine), d'un inhibiteur de pompe à protons (exemple: oméprazole) ou d'hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium peut réduire l'exposition au dasatinib.

Les antihistaminiques H₂ et les inhibiteurs de pompe à protons ne sont pas recommandés. Les produits à base d'hydroxyde d'aluminium et/ou d'hydroxyde de magnésium devraient être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de dasatinib (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Populations particulières

D'après les résultats d'une étude de pharmacocinétique en dose unique, les patients présentant une altération légère, modérée ou sévère de la fonction hépatique peuvent recevoir le traitement à la posologie initiale recommandée (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacocinétiques). Etant donné les limites de cette étude,

SPRYCEL[®] doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

Principaux effets indésirables

Myélosuppression: le traitement par dasatinib est associé à des anémies, des neutropénies et des thrombocytopénies. Leur survenue est plus fréquente dans les phases avancées de LMC ou de LAL Ph+, que dans les phases chroniques de LMC. Des numérations de la formule sanguine doivent être effectuées une fois par semaine durant les deux premiers mois, puis une fois par mois, et en fonction de l'état clinique. Les cas de myélosuppression ont généralement été réversibles et le plus souvent pris en charge par un arrêt temporaire de dasatinib ou par une réduction de dose (voir rubrique Posologie et mode d'administration et Anomalies des analyses biologiques, Hématologie).

Dans une étude de phase III d'optimisation de dose chez les patients en phase chronique de LMC, des myélosuppressions de grade 3 ou 4 ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités avec 70 mg deux fois par jour que chez les patients traités avec 100 mg une fois par jour.

Accidents hémorragiques: dans l'ensemble des études cliniques, une hémorragie sévère du système nerveux central (SNC) est survenue chez moins de 1% des patients. Huit cas ont été fatals dont 6 ont été associés à une thrombocytopénie de grade 4 selon le Common Toxicity Criteria (CTC). Une hémorragie gastro-intestinale de grade 3 ou 4 est survenue chez 4% des patients et a généralement nécessité l'interruption du traitement et des transfusions. D'autres hémorragies de grade 3 ou 4 sont survenues chez 2% des patients. La plupart de ces événements hémorragiques liés au traitement ont été associées à une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 (voir rubrique Effets indésirables). De plus, des essais *in vitro* et *in vivo* suggèrent un effet réversible du traitement par SPRYCEL[®] sur l'activation des plaquettes.

Les patients traités par des médicaments antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants ont été exclus des études cliniques initiales conduites avec SPRYCEL[®]. Dans les études suivantes, l'utilisation concomitante de SPRYCEL[®] et d'anticoagulants, acide acétylsalicylique, et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) était autorisée lorsque le taux de plaquettes était > 50 000-75 000/mm³. Des précautions doivent être prises chez les patients nécessitant un traitement par des médicaments antiagrégants plaquettaires ou par anticoagulants.

Rétention hydrique: dasatinib est associé à des rétentions hydriques. Dans l'ensemble des études cliniques, des rétentions hydriques de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 10% des patients, incluant des épanchements pleuraux et péricardiques de grade 3 ou 4, rapportés respectivement chez 7% et 1% des patients. Des ascites et des œdèmes généralisés de grade 3 ou 4 ont été rapportés pour chacun d'eux chez moins de 1% des patients. Des œdèmes pulmonaires non-cardiogéniques de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 1% des patients. Les patients développant des symptômes évoquant un épanchement pleural telles qu'une dyspnée ou une toux sèche, doivent être explorés par des radiographies pulmonaires. Les épanchements pleuraux sévères peuvent nécessiter des ponctions évacuatrices et la mise sous oxygène. Les rétentions hydriques ont généralement été prises en charge par des traitements symptomatiques dont des diurétiques et des cures courtes de stéroïdes. Alors que le profil de tolérance de SPRYCEL[®] dans la population âgée était similaire à celui de la population plus jeune, les patients âgés de 65 ans et plus sont susceptibles de développer plus de rétentions hydriques et de dyspnée et doivent être étroitement surveillés. Les rétentions hydriques ont été rapportées moins fréquemment chez les patients traités avec un schéma en une prise par jour comparé à un schéma en deux prises par jour dans deux études de phase III d'optimisation de dose (voir rubrique Effets indésirables).

Allongement de l'intervalle QT: les données *in vitro* suggèrent que SPRYCEL[®] peut potentiellement entraîner un allongement de la repolarisation ventriculaire cardiaque (intervalle QT) (voir rubrique Données de sécurité préclinique). Chez 865 patients atteints de

leucémie traités par dasatinib dans les études cliniques de Phase II, les variations moyennes de l'intervalle QT_c par rapport à la valeur initiale (utilisant la méthode de Fredericia QT_{cF}), étaient de 4 à 6 msec; la valeur maximale de la limite supérieure des intervalles de confiance à 95% des variations moyennes était < 7 msec. (Voir rubrique Effets indésirables). Parmi les 2 182 patients ayant reçu dasatinib dans les études cliniques, 14 (< 1%) ont eu une prolongation de l'intervalle QT_c rapportée comme un effet indésirable. Vingt et un patients (1%) ont eu un QT_{cF} > 500 msec. Dasatinib doit être administré avec précaution chez les patients présentant ou susceptibles de développer un allongement de l'intervalle QT_c. Cela inclut les patients présentant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, les patients présentant un syndrome d'allongement congénital du QT, les patients traités par des médicaments antiarythmiques ou d'autres médicaments susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle QT et les patients ayant reçu des doses cumulatives d'anthracyclines élevées. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant administration de dasatinib.

Les patients présentant des maladies cardiovasculaires incontrôlées ou importantes n'ont pas été inclus dans les études cliniques.

Lactose

Ce médicament contient 135 mg de lactose monohydraté pour une dose quotidienne de 100 mg et 189 mg de lactose monohydraté pour une dose quotidienne de 140 mg. Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au galactose, une déficience en lactase Lapp ou une malabsorption du glucose ou du galactose, ne devraient pas prendre ce médicament.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Substances actives susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de dasatinib

Les études *in vitro* montrent que dasatinib est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments puissants inhibiteurs du CYP3A4 (exemple: kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir, télichromycine) peut augmenter l'exposition au dasatinib. Par conséquent, chez les patients recevant dasatinib, l'administration systémique d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 n'est pas recommandée.

Aux concentrations cliniquement significatives, la liaison de dasatinib aux protéines plasmatiques est approximativement de 96% sur la base des expériences *in vitro*. Aucune étude d'évaluation de l'interaction de dasatinib avec d'autres médicaments liés aux protéines n'a été menée. L'altération de cette interaction et sa signification clinique ne sont pas connues.

Substances actives susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de dasatinib

L'administration de dasatinib après 8 jours d'administration quotidienne, le soir, de 600 mg de rifampicine, puissant inducteur du CYP3A4, réduit l'ASC (aire sous la courbe) de dasatinib de 82%. D'autres médicaments inducteurs du CYP3A4 (exemple: dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou préparations à base de plante contenant de l'*Hypericum perforatum* connu sous le nom de millepertuis) peuvent également augmenter le métabolisme et diminuer les concentrations plasmatiques de dasatinib. En conséquence, l'utilisation concomitante de dasatinib et de puissants inducteurs du CYP3A4, n'est pas recommandée. Chez les patients pour lesquels la rifampicine ou d'autres inducteurs du CYP3A4 sont indiqués, des thérapeutiques alternatives entraînant une induction enzymatique plus faible doivent être envisagées.

Antihistaminiques H₂ et inhibiteurs de pompe à protons:

Une inhibition prolongée de la sécrétion acide gastrique par des antihistaminiques H₂ ou des inhibiteurs de pompe à protons (par exemple: famotidine, oméprazole) risque de réduire l'exposition à dasatinib. Dans une étude en dose unique conduite chez des volontaires sains, l'administration de famotidine 10 heures avant une dose unique de SPRYCEL[®] a réduit

l'exposition à dasatinib de 61%. L'utilisation d'antiacides doit être envisagée en remplacement des antihistaminiques H₂ ou des inhibiteurs de pompe à protons chez les patients traités par SPRYCEL[®] (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Antiacides:

Des données non cliniques montrent que la solubilité du dasatinib est pH-dépendante. Chez des sujets sains, l'utilisation concomitante d'antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium / d'hydroxyde de magnésium avec SPRYCEL[®] a réduit l'ASC d'une dose unique de SPRYCEL[®] de 55% et la C_{max} de 58%. Cependant, lorsque les antiacides ont été administrés deux heures avant une dose unique de SPRYCEL[®], aucun changement significatif de la concentration ou de l'exposition à dasatinib n'a été observé. Par conséquent, les antiacides peuvent être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise du SPRYCEL[®] (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Substances actives dont les concentrations plasmatiques sont susceptibles d'être modifiées par dasatinib

L'utilisation concomitante du dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 peut augmenter l'exposition au substrat du CYP3A4. Dans une étude chez des sujets sains, une dose unique de 100 mg de dasatinib a augmenté l'ASC et la C_{max} de la simvastatine, substrat connu du CYP3A4, de 20% et 37% respectivement. On ne peut pas exclure une augmentation de cet effet suite à des doses répétées de dasatinib. Par conséquent, les substrats du CYP3A4 connus pour avoir un faible index thérapeutique (exemple: astémizole, terfénaire, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil ou alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine)) devraient être administrés avec précaution chez les patients recevant dasatinib (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Les données *in vitro* montrent un risque potentiel d'interaction avec les substrats du CYP2C8, tels les glitazones.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de dasatinib chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique Données de sécurité préclinique.). Le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu.

SPRYCEL[®] ne doit pas être utilisé durant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. En cas d'utilisation pendant la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Les données sur l'excrétion du dasatinib dans le lait maternel humain ou animal sont limitées/insuffisantes. Les données physico-chimiques et les données pharmacodynamiques / toxicologiques disponibles orientent vers une excrétion de dasatinib dans le lait maternel et le risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

L'allaitement devrait être interrompu durant le traitement par SPRYCEL[®].

Fertilité

Les effets de dasatinib sur le sperme sont inconnus, par conséquent les hommes ou les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être informés de potentiels effets indésirables tels que des étourdissements ou une vision floue pendant le traitement par dasatinib. En conséquence, une attention particulière en cas de conduite de véhicule ou de machines est recommandée.

Effets indésirables

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à SPRYCEL[®] de 2 182 patients traités dans les études cliniques avec un suivi minimum de 24 mois (dose initiale de 100 mg une fois par jour, 140 mg une fois par jour, 50 mg deux fois par jour, ou 70 mg deux fois par jour). Sur les 2 182 patients traités, 25% étaient âgés de 65 ans ou plus, tandis que 5% étaient âgés de ≥ 75 ans ou plus. La durée médiane du traitement était de 15 mois (de 0,03 à 36 mois).

La majorité des patients traités par SPRYCEL[®] ont présenté des effets indésirables au cours du traitement. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère à modérée. Le traitement a été interrompu pour cause d'effets indésirables chez 15% des patients en phase chronique de LMC, 15% en phase accélérée, 16% en phase blastique myéloïde, 8% en phase blastique lymphoïde de LMC et 8% des LAL Ph+. Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose chez des patients en phase chronique de LMC, le taux d'arrêt de traitement pour effets indésirables était plus bas chez les patients traités avec 100 mg une fois par jour que chez les patients traités avec 70 mg deux fois par jour (10% et 16% respectivement); les taux d'interruption et de réduction de dose étaient également plus bas chez les patients traités avec 100 mg une fois par jour que chez les patients traités avec 70 mg deux fois par jour. Des réductions et des interruptions de doses moins fréquentes ont également été rapportées chez les patients en phase avancées de LMC et les LAL Ph+ traités avec 140 mg une fois par jour que chez ceux traités avec 70 mg deux fois par jour.

La majorité des patients en phase chronique de LMC intolérants à l'imatinib ont pu tolérer le traitement par dasatinib. Dans les études cliniques en phase chronique de LMC, 10 des 215 patients intolérants à l'imatinib ont développé la même toxicité non-hématologique de grade 3 ou 4 avec SPRYCEL[®] qu'avec le traitement antérieur par imatinib: 8 de ces 10 patients ont eu des réductions de doses et ont été en mesure de continuer leur traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été: rétention hydrique (dont épanchement pleural), diarrhée, céphalée, nausée, rash cutané, dyspnée, hémorragie, fatigue, douleur musculo-squelettique, infection, vomissement, toux, douleur abdominale et fièvre. Une neutropénie fébrile liée au médicament a été rapportée chez 5% des patients.

Divers effets indésirables, tels qu'épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire et épanchement péricardique avec ou sans œdème superficiel, ont été décrits dans le cadre de "rétention hydrique". L'utilisation de dasatinib est associée à une rétention hydrique de grade 3 ou 4 chez 10% des patients. Des épanchements pleuraux et péricardiques de grade 3 ou 4 ont été rapportés respectivement chez 7% et 1% des patients. Des ascites et des œdèmes généralisés de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez moins de 1% des patients. Un pour cent des patients a eu un œdème pulmonaire de grade 3 ou 4. Les rétentions hydriques ont été prises en charge par des traitements symptomatiques dont des diurétiques et des courtes cures de stéroïdes. Alors que le profil de tolérance de SPRYCEL[®] dans la population âgée était similaire à celui de la population plus jeune, les patients âgés de 65 ans et plus sont susceptibles de développer plus de rétentions hydriques et de dyspnée et doivent être étroitement surveillés (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Des événements hémorragiques liés au médicament, allant des pétéchies et épistaxis aux hémorragies gastro-intestinales de grade 3 ou 4 et hémorragies du système nerveux central (SNC) de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez les patients traités par SPRYCEL[®] (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Une hémorragie sévère du SNC est survenue chez < 1% des patients. Huit cas ont été fatals dont 6 associés à une thrombocytopénie de grade CTC 4. Une hémorragie gastro-intestinale de grade 3 ou 4 est survenue chez 4% des patients et a généralement nécessité l'interruption du traitement et des transfusions. D'autres hémorragies de grade 3 ou 4 sont survenues chez 2% des patients. La plupart de ces événements hémorragiques liés au traitement ont généralement

été associés à une thrombocytopénie de grade 3 ou 4. De plus des essais *in vitro* et *in vivo* suggèrent un effet réversible du traitement par SPRYCEL[®] sur l'activation des plaquettes (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Le traitement par SPRYCEL[®] est associé à des anémies, des neutropénies et des thrombocytopénies. Leur survenue est plus fréquente chez les patients en phase avancée de LMC ou avec une LAL Ph+ qu'en phase chronique de LMC (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Dans les études cliniques, il a été recommandé d'interrompre le traitement par imatinib au moins 7 jours avant le traitement par SPRYCEL[®].

Les effets indésirables suivants, en dehors des anomalies biologiques, ont été observés chez les patients ayant participé aux études cliniques SPRYCEL[®]. Ces effets sont présentés par système classe-organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: *très fréquent* ($\geq 1/10$); *fréquent* ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); *peu fréquent* ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); *rare* ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Table 2: Résumé tabulé des effets indésirables dans les essais cliniques

Infections et infestations	
<i>Très fréquent</i>	infection (dont infection bactérienne, virale, fongique, non-spécifiée)
<i>Fréquent</i>	septicémie (d'issue parfois fatale), pneumonie (dont infection bactérienne, virale et fongique), infection/inflammation des voies respiratoires hautes, infection virale herpétique, entérocolite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)	
<i>Peu fréquent</i>	syndrome de lyse tumorale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
<i>Fréquent</i>	neutropénie fébrile, pancytopenie
<i>Rare</i>	érythroblastopénie
Affections du système immunitaire	
<i>Peu fréquent</i>	hypersensibilité (dont érythème noueux)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Fréquent</i>	anorexie, troubles de l'appétit, hyperuricémie
<i>Rare</i>	hypoalbuminémie
Affections psychiatriques	
<i>Fréquent</i>	dépression, insomnie
<i>Peu fréquent</i>	anxiété, état confusionnel, affection de l'humeur, diminution de la libido
Affections du système nerveux	
<i>Très fréquent</i>	maux de tête
<i>Fréquent</i>	neuropathie (dont neuropathie périphérique), étourdissement, dysgueusie, somnolence
<i>Peu fréquent</i>	hémorragie du système nerveux central ^a , syncope, tremblements, amnésie
<i>Rare</i>	accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, convulsion
Affections oculaires	
<i>Fréquent</i>	trouble visuel (dont perturbation de la vue, vision trouble et réduction de l'acuité visuelle), sécheresse oculaire
<i>Peu fréquent</i>	conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
<i>Fréquent</i>	acouphènes
<i>Peu fréquent</i>	vertige
Affections cardiaques	
<i>Fréquent</i>	insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque ^b , épanchement péricardique, arythmie (dont tachycardie), palpitations

<i>Peu fréquent</i>	infarctus du myocarde, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, péricardite, arythmie ventriculaire (dont tachycardie ventriculaire), angine de poitrine, cardiomégalie
<i>Rare</i>	cœur pulmonaire, myocardite, syndrome coronaire aigu
Affections vasculaires	
<i>Très fréquent</i>	hémorragie ^c
<i>Fréquent</i>	hypertension, flush
<i>Peu fréquent</i>	hypotension, thrombophlébite
<i>Rare</i>	livedo
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
<i>Très fréquent</i>	épanchement pleural, dyspnée, toux
<i>Fréquent</i>	œdème pulmonaire, hypertension pulmonaire, infiltration pulmonaire, pneumonie
<i>Peu fréquent:</i>	bronchospasme, asthme
<i>Rare</i>	syndrome de détresse respiratoire aigu
Affections gastro-intestinales	
<i>Très fréquent</i>	diarrhée, vomissement, nausée, douleurs abdominales
<i>Fréquent</i>	saignement gastro-intestinal, colite (dont colite neutropénique), gastrite, inflammation des muqueuses (dont mucite/stomatites), dyspepsie, distension abdominale, constipation, troubles des tissus mous de la bouche
<i>Peu fréquent</i>	pancréatite, ulcère gastro-intestinal haut, œsophagite, ascite, fissure anale, dysphagie
Affections hépatobiliaires	
<i>Peu fréquent</i>	hépatite, cholécystite, cholestase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Très fréquent</i>	rash cutané ^d
<i>Fréquent</i>	alopécie, dermatite (dont eczéma), prurit, acné, sécheresse cutanée, urticaire, hyperhydrose
<i>Peu fréquent</i>	syndrome de Sweet (dermatose neutrophilique aiguë fébrile), photosensibilité, trouble pigmentaire, panniculite, ulcère cutané, affections bulleuses, trouble unguéal, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
<i>Très fréquent</i>	douleur musculo-squelettique
<i>Fréquent</i>	arthralgie, myalgie, inflammation musculaire, faiblesse musculaire, raideur musculo-squelettique
<i>Peu fréquent</i>	rhabdomyolyse
<i>Rare</i>	tendinite
Affections du rein et des voies urinaires	
<i>Peu fréquent</i>	insuffisance rénale, pollakiurie, protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
<i>Peu fréquent</i>	gynécomastie, dysménorrhée
Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration	
<i>Très fréquent</i>	rétenion hydrique, fatigue, œdème superficiel ^e , pyrexie
<i>Fréquent</i>	asthénie, douleur, douleur dans la poitrine, œdème généralisé, frissons
<i>Peu fréquent</i>	malaise, intolérance à la température
Investigations	
<i>Fréquent</i>	perte de poids, prise de poids
<i>Peu fréquent</i>	augmentation de la phospho-créatine kinase sanguine
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
<i>Fréquent:</i>	contusion

^a Inclut hématome cérébral, hémorragie cérébrale, hématome extra-dural, hémorragie intracrânienne, accident vasculaire cérébral hémorragique, hémorragie subarachnoïdienne, hématome sous-dural et hémorragie sous-durale.

- ^b Inclut dysfonctionnement ventriculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, cardiomyopathie congestive, dysfonctionnement diastolique, diminution de la fraction d'éjection et insuffisance ventriculaire.
- ^c Exclut les hémorragies gastro-intestinales et les hémorragies du système nerveux central; ces effets secondaires sont reportés dans le système classe-organe des affections gastro-intestinales et des affections du système nerveux respectivement.
- ^d Inclut éruption cutanée liée au médicament, érythème, érythème polymorphe, érythroïde, rash exfoliant, érythème généralisé, rash génital, rash cutané à la chaleur, milium, rash, rash érythémateux, rash folliculaire, rash généralisé, rash maculaire, rash maculo-papuleux, rash papuleux, rash prurigineux, rash pustuleux, rash vésiculaire, exfoliation cutanée, irritation cutanée et urticaire vésiculeux.
- ^e Inclut gonflement des oreilles, œdème conjonctival, œdème des yeux, gonflement des yeux, œdème des paupières, œdème de la face, gonflement des organes génitaux, œdème gravitationnel, œdème de la lèvre, œdème localisé, œdème maculaire, œdème génital, œdème de la bouche, œdème périphérique, œdème orbital, œdème pénién, œdème périorbital, œdème prenant le godet, œdème scrotal, gonflement de la face et œdème de la langue.

Dans l'étude de Phase III d'optimisation de dose chez des patients en phase chronique de LMC (durée médiane de traitement de 23 mois), l'incidence des épanchements pleuraux et des insuffisances cardiaques congestives/dysfonctionnements cardiaques a été plus faible chez les patients traités avec SPRYCEL[®] 100 mg une fois par jour que chez des patients traités avec SPRYCEL[®] 70 mg deux fois par jour (Tableau 3a). La myélosuppression a également été rapportée moins fréquemment avec 100 mg une fois par jour (voir Anomalies biologiques ci-dessous).

Tableau 3a: Effets indésirables sélectionnés rapportés dans l'étude de Phase III d'optimisation de dose: Phase Chronique de LMC

	100 mg une fois par jour n = 165		140 mg une fois par jour ^a n = 163		50 mg deux fois par jour ^a n = 167		70 mg deux fois par jour ^a n = 167	
	Tous Grades	Grades 3/4	Tous Grades	Grades 3/4	Tous Grades	Grades 3/4	Tous Grades	Grades 3/4
Terme préférentiel	Pourcentage (%) de Patients							
Diarrhée	27	2	30	4	31	2	27	4
Rétention hydrique	34	4	40	7	37	5	40	10
Œdème superficiel	18	0	17	1	19	0	19	1
Epanchement pleural	18	2	26	5	24	4	24	5
Œdème généralisé	3	0	5	0	0	0	2	0
Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque ^b	0	0	4	1	1	1	5	3
Epanchement péricardique	2	1	6	2	5	2	2	1
Œdème pulmonaire	0	0	0	0	1	1	3	1
Hypertension pulmonaire	0	0	1	0	1	0	1	1
Hémorragie	11	1	14	1	10	4	16	2
Saignement gastro-intestinal	2	1	2	0	5	3	4	2

^a Dose initiale non-recommandée de SPRYCEL[®] dans le traitement de la LMC en phase chronique (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

^b Inclut dysfonctionnement ventriculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, cardiomyopathie congestive, dysfonctionnement diastolique, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire, et insuffisance ventriculaire.

Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose chez les patients en phase avancée de LMC et les patients atteints de LAL Ph+ (durée médiane de traitement de 14 mois pour les phases accélérées de LMC, 3 mois pour les phases blastiques myéloïdes de LMC, 4 mois pour les phases blastiques lymphoïdes et 3 mois pour les LAL Ph+), une rétention hydrique (épanchement pleural et épanchement péricardique) a été rapportée moins fréquemment chez les patients traités avec SPRYCEL[®] 140 mg une fois par jour que chez les patients traités avec 70 mg deux fois par jour (Tableau 3b).

Tableau 3b: Effets indésirables sélectionnés rapportés dans l'étude de Phase III d'optimisation de dose: phase avancée de LMC et LAL Ph+

	140 mg une fois par jour n = 304		70 mg deux fois par jour ^a n = 305	
	Tous Grades	Grades 3/4	Tous Grades	Grades 3/4
Terme préférentiel	Pourcentage (%) de Patients			
Diarrhée	28	3	29	4
Rétention hydrique	33	7	43	11
Œdème superficiel	15	< 1	19	1
Epanchement pleural	20	6	34	7
Œdème généralisé	2	0	3	1
Insuffisance cardiaque congestive/ dysfonctionnement cardiaque ^b	1	0	2	1
Epanchement péricardique	2	1	6	2
Œdème pulmonaire	1	1	3	1
Ascites	0	0	1	0
Hypertension pulmonaire	0	0	1	< 1
Hémorragie	23	8	27	7
Saignement gastro-intestinal	8	6	12	6

^a Dose initiale non-recommandée de SPRYCEL[®] dans le traitement de la LMC en phase avancée et de la LAL-Ph+ (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

^b Inclut dysfonctionnement ventriculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, cardiomyopathie congestive, dysfonctionnement diastolique, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire, et insuffisance ventriculaire.

Expérience après commercialisation:

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de la surveillance après la mise sur le marché. La fréquence des ces effets indésirables est considérée comme inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 4: Résumé tabulé des effets indésirables décrits dans les rapports après commercialisation

Affections cardiaques	
<i>Inconnue</i>	fibrillation auriculaire/flutter atrial
Affections vasculaires	
<i>Inconnue</i>	thrombose/embolie (y compris embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
<i>Inconnue</i>	maladie interstitielle pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
<i>Inconnue</i>	hémorragie gastrointestinale fatale

Anomalies biologiques:

Hématologie:

Des cytopénies (thrombocytopénie, neutropénie et anémie) ont systématiquement été associées aux LMC. Cependant, la survenue des cytopénies s'est montrée clairement dépendante de la phase de la maladie. La fréquence des anomalies hématologiques de grade 3 ou 4 est présentée dans le Tableau 5.

Tableau 5: Anomalies biologiques hématologiques de grade CTC 3/4 dans les Etudes Cliniques

	Phase chronique (n = 150)	Phase accélérée (n = 502)	Phase blastique myéloïde (n= 280)	Phase blastique lymphoïde et LAL Ph+ (n= 250)
	Pourcentage de patients (%)			
Paramètres hématologiques				
Neutropénie	47	69	80	79
Thrombocytopénie	41	72	82	78
Anémie	19	55	75	46

Grades CTC : neutropénie (Grade 3 $\geq 0,5$ – $< 1,0 \times 10^9/l$, Grade 4 $< 0,5 \times 10^9/l$) ; thrombocytopénie (Grade 3 ≥ 25 – $< 50 \times 10^9/l$, Grade 4 $< 25 \times 10^9/l$); anémie (hémoglobine Grade 3 ≥ 65 – < 80 g/l, Grade 4 < 65 g/l).

Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose chez les patients en phase chronique de LMC, la fréquence des neutropénies, thrombocytopénies et anémies était plus faible dans le groupe SPRYCEL® 100 mg une fois par jour que dans le groupe SPRYCEL® 70 mg deux fois par jour.

Chez les patients ayant présenté des myélosuppressions de grade 3 ou 4, le retour à la normale est généralement survenu après de brèves interruptions et/ou réductions de dose et après arrêt définitif du traitement dans 5% des cas. La plupart des patients ont poursuivi le traitement sans récurrence d'autres signes de myélosuppression.

Biochimie:

Des augmentations des transaminases ou de la bilirubine à un grade 3 ou 4 ont été rapportées chez $< 1\%$ des patients atteints de LMC en phase chronique, mais cette fréquence a été supérieure chez les patients atteints de LMC en phase avancées et dans les LAL Ph+ atteignant 1% à 7% des patients. Cet événement a été habituellement traité par réduction de dose ou par interruption de traitement. Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose dans le traitement de la LMC en phase chronique, des élévations de transaminases ou de bilirubine de grades 3 ou 4 ont été rapportées chez $\leq 1\%$ des patients avec une incidence faible, similaire dans les quatre groupes de traitement. Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose dans le traitement de la LMC en phase avancée et de la LAL Ph+, des élévations de transaminases ou de bilirubine de grades 3 ou 4 ont été rapportées chez 1 à 4% des patients dans tous les groupes de traitement.

Environ 5% des patients traités par dasatinib qui avaient une calcémie normale ont présenté une hypocalcémie transitoire de grade 3 ou 4 durant l'étude. En général, la survenue d'une hypocalcémie n'était pas associée à des symptômes cliniques. Les patients ayant développé une hypocalcémie de grade 3 ou 4 ont vu leur taux revenir à la normale après supplémentation orale en calcium. Des hypocalcémies, hypokaliémies et hypophosphatémies de grades 3 et 4 ont été rapportées dans toutes les phases de LMC mais ont été rapportées à une fréquence plus élevée chez les patients en phase blastique myéloïde ou blastique lymphoïde de LMC et LAL Ph+. Des élévations de la créatinine de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez moins de 1% des patients en phase chronique de LMC et cette fréquence était augmentée de 1 à 4% chez les patients en phase avancée de LMC.

Electrocardiogramme:

Dans les 5 études cliniques de phase II, 865 patients leucémiques recevant SPRYCEL® à la dose de 70 mg deux fois par jour ont eu des ECG répétés et effectués à des temps prédéfinis avant traitement et en cours de traitement, avec lecture centralisée. L'intervalle QT a été corrigé en fonction de la fréquence cardiaque selon la méthode de Fredericia. A toutes les évaluations post dose faites au 8^{ème} jour, les variations moyennes de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale étaient de 4 à 6 msec; la valeur maximale de la limite supérieure des intervalles de confiance à 95% des variations moyennes était < 7 msec. Parmi les 2 182 patients ayant reçu SPRYCEL® dans les études cliniques, 14 (< 1%) ont eu une prolongation de l'intervalle QTc rapportée comme un effet indésirable. Vingt et un patients (1%) ont eu un QTcF > 500 msec (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Surdosage

Les observations de surdosage de SPRYCEL® dans les études cliniques se limitent à des cas isolés. Un surdosage de 280 mg par jour pendant une semaine a été rapporté chez deux patients et les deux ont développé une diminution significative du nombre de plaquettes. Compte tenu que dasatinib est associé à des myélosuppressions de grade 3 ou 4 (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), les patients ayant absorbé une dose plus importante que la dose recommandée doivent être étroitement surveillés pour la myélosuppression et un traitement symptomatique approprié doit être donné.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Inhibiteur de protéine kinase, code ATC: LO1XE06

Dasatinib inhibe l'activité de la kinase BCR-ABL, des kinases de la famille SRC, d'un certain nombre d'autres kinases oncogènes sélectives dont le c-KIT, des récepteurs de l'éphrine (EPH), et du récepteur β du PDGF. DASATINIB est un inhibiteur puissant de la kinase BCR-ABL agissant à des concentrations sub-nanomolaires de 0,6-0,8 nM. Il se lie aussi bien à la forme active qu'à la forme inactive de l'enzyme BCR-ABL.

In vitro, dasatinib est actif sur différentes lignées cellulaires leucémiques sensibles et résistantes à l'imatinib. Ces études non cliniques ont montré que dasatinib peut surmonter les résistances à l'imatinib provoquées par l'hyperexpression de BCR-ABL, les mutations du domaine de la kinase BCR-ABL, l'activation de voies de signalisation alternatives impliquant les kinases de la famille SRC (LYN, HCK) et l'hyperexpression du gène MDR ("Multi Drug Resistance"). De plus, dasatinib inhibe les kinases de la famille SRC à une concentration subnanomolaire.

In vivo sur des modèles murins, dasatinib a empêché la progression de la LMC de la phase chronique à la phase blastique et a prolongé la survie des souris porteuses de lignées cellulaires de LMC humaines de multiples origines dont le système nerveux central.

Etudes cliniques:

Dans l'étude de phase I, des réponses hématologiques et cytogénétiques ont été observées dans toutes les phases de LMC et dans les LAL Ph+, chez les 84 premiers patients traités et suivi jusqu'à 27 mois. Ces réponses ont été durables dans toutes les phases de LMC et dans les LAL Ph+.

Au total, 2 182 patients ont été évalués dans les études cliniques: 25% d'entre eux étaient âgés de 65 ans et plus, 5% étaient âgés de 75 ans et plus. La tolérance et l'efficacité de dasatinib n'ont pas encore été étudiées chez l'enfant.

Essais cliniques de phase II dans la LMC:

Quatre études cliniques de phase II, bras unique, non contrôlées et ouvertes ont été menées dans le but de déterminer la tolérance et l'efficacité de dasatinib chez des patients atteints de LMC en phase chronique, accélérée ou blastique myéloïde, résistants ou intolérants à l'imatinib. Une étude randomisée, non comparative a été conduite chez des patients en phase chronique, en échec à un traitement initial de 400 ou 600 mg d'imatinib. La dose initiale de dasatinib était de 70 mg deux fois par jour. Des adaptations posologiques ont été autorisées dans le but d'améliorer l'efficacité du traitement ou d'en réduire la toxicité (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

L'efficacité de dasatinib est jugée sur les taux de réponse hématologique ou cytogénétique. La durabilité de la réponse et les taux de survie estimés fournissent une preuve supplémentaire du bénéfice clinique de dasatinib.

LMC en phase chronique

Deux études cliniques ont été menées chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib; l'objectif principal de ces études en termes d'efficacité était la réponse cytogénétique majeure (RCyM):

1- Une étude ouverte, randomisée, non comparative, multicentrique a été menée chez des patients en échec d'un traitement préalable par imatinib à 400 ou 600 mg. Les patients ont été randomisés (2 :1) pour recevoir respectivement soit dasatinib (70 mg deux fois par jour) soit imatinib (400 mg deux fois par jour). Un changement de bras de traitement était autorisé en cas de progression de la maladie ou d'intolérance au traitement non contrôlables par une modification de dose. Le critère principal était la RCyM à 12 semaines. Les résultats sont disponibles pour 150 patients: 101 étaient randomisés dans le groupe dasatinib et 49 dans le groupe imatinib (tous résistants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et la randomisation était de 64 mois dans le bras dasatinib et de 52 mois dans le bras imatinib. Tous les sujets étaient largement prétraités. Sous imatinib une réponse hématologique complète (RHC) antérieure avait été obtenue chez 93% de l'ensemble de cette population. Une RCyM à l'imatinib avait été obtenue antérieurement chez respectivement 28% et 29% des patients randomisés dans les bras dasatinib et imatinib.

La durée médiane du traitement a été de 23 mois dans le bras dasatinib (avec 44% des patients traités pendant plus de 24 mois à ce jour) et 3 mois pour imatinib (avec 10% des patients traités pendant plus de 24 mois à ce jour). Quatre-vingt-treize pour cent des patients dans le bras dasatinib et 82% des patients dans le bras imatinib ont atteint une RHC avant tout changement de bras (cross-over).

Après 3 mois, une RCyM a été observée plus souvent dans le bras dasatinib (36%) que dans le bras imatinib (29%). Notamment, 22% des patients ont atteint une Réponse Cytogénétique Complète (RCyC) dans le bras dasatinib contre seulement 8% dans le bras imatinib. Avec un traitement et un suivi plus long (médian de 24 mois), une RCyM a été obtenue chez 53% des patients traités par dasatinib (RCyC obtenue chez 44% d'entre eux) et chez 33% des patients traités par imatinib (RCyC obtenue chez 18% d'entre eux) avant changement de bras. Parmi les patients ayant reçu imatinib 400 mg avant l'entrée dans l'étude, une RCyM a été obtenue chez 61% des patients dans le bras dasatinib et chez 50% des patients dans le bras imatinib.

Selon l'estimation de Kaplan-Meier, la proportion de patients ayant conservé une RCyM pendant 1 an était de 92% (IC 95% : [85%-100%]) pour dasatinib (97% de RCyC, IC 95% : [92%-100%]) et de 74% (IC 95% : [49%-100%]) pour imatinib (100% de RCyC). La proportion de patients ayant conservé une RCyM pendant 18 mois était de 90% (IC 95% : [82%-98%]) pour dasatinib (94% de RCyC, IC 95% : [87%-100%]) et de 74% (IC 95% : [49%-100%]) pour imatinib (100% de RCyC).

Selon l'estimation de Kaplan-Meier, la proportion de patients en survie sans progression (SSP) à 1 an était de 91% (IC 95% : [85%-97%]) pour dasatinib et de 73% (IC 95% : [54%-91%]) pour imatinib. La proportion de patient en SSP à 2 ans était de 86% (IC 95% : [78%-93%]) avec dasatinib et de 65% (IC 95% : [43%-87%]) pour imatinib.

Un total de 43% des patients du bras dasatinib, et 82% du bras imatinib ont été en échec de traitement, échec défini par une progression de la maladie ou un changement vers un autre traitement (réponse insuffisante, intolérance aux traitements de l'étude, etc.).

Le taux de réponse moléculaire majeur (défini par un rapport BCR-ABL/transcrits contrôles $\leq 0,1\%$ mesuré par RQ-PCR dans des échantillons de sang périphérique), avant changement de bras de traitement était de 29% avec dasatinib et de 12% avec imatinib.

2- Une étude ouverte, bras unique, multicentrique a été menée chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib (i.e., les patients qui ont présenté une toxicité significative pendant le traitement par imatinib, empêchant la poursuite du traitement). Un total de 387 patients a été traité par dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (288 patients résistants et 99 intolérants). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 61 mois. La majorité des patients (53%) a reçu un traitement antérieur par imatinib pendant plus de trois ans. La majorité des patients résistants (72%) a reçu de l'imatinib à une dose > 600 mg. En plus de l'imatinib, 35% des patients avaient déjà reçu une chimiothérapie, 65% de l'interféron, et 10% ont déjà eu une transplantation médullaire.

Trente-huit pour cent des patients présentaient en prétraitement des mutations connues pour induire des résistances à imatinib. La durée médiane du traitement sous dasatinib était de 24 mois avec 51% de patients traités pendant plus de 24 mois à ce jour. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 6. Une RCyM a été obtenue chez 55% des patients résistants à l'imatinib et chez 82% des patients intolérants à l'imatinib. Avec un suivi minimal de 24 mois, 21 des 240 patients qui ont obtenu une RCyM ont progressé et la durée médiane de RCyM n'a pas été atteinte.

Selon l'estimation de Kaplan-Meier, 95% (IC 95% : [92%-98%]) des patients ont conservé une RCyM à 1 an et 88% (IC 95% : [83%-93%]) ont conservé une RCyM à 2 ans. La proportion de patients ayant conservé une RCyC à 1 an était de 97% (IC 95% : [94%-99%]) et la proportion de patients ayant conservé une RCyC à 2 ans était de 90% (IC 95% : [86%-95%]). Quarante deux pour cent des patients résistants à l'imatinib n'ayant jamais eu de RCyM antérieure sous imatinib (n= 188) ont obtenu une RCyM avec dasatinib.

Il y avait 45 mutations BCR-ABL différentes chez 38% des patients inclus dans cette étude clinique. Une réponse hématologique complète ou une RCyM a pu être obtenue pour tous les types de mutation BCR-ABL associés à une résistance à l'imatinib sauf la mutation T315I. Les taux de RCyM à 2 ans étaient semblables quelque soit le statut mutationnel initial: toute mutation BCR-ABL, mutation de la boucle P ou absence de mutation (63%, 61% et 62% respectivement).

Parmi les patients résistants à l'imatinib, le taux estimé de SSP était de 88% (IC 95% : [84%-92%]) à 1 an et de 75% (IC 95% : [69%-81%]) à 2 ans. Parmi les patients intolérants à l'imatinib, le taux estimé de SSP était de 98% (IC 95% : [95-100%]) à 1 an et de 94% (IC 95% : [88%-99%]) à 2 ans.

Le taux de réponse moléculaire majeure à 24 mois était de 45% (35% chez les patients résistants à l'imatinib et 74% chez les patients intolérants à l'imatinib).

LMC en phase accélérée:

Une étude ouverte, bras unique, multicentrique a été menée chez des patients intolérants ou résistants à l'imatinib. Un total de 174 patients a reçu dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (161 patients résistants et 13 intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 82 mois. La durée médiane du traitement par dasatinib a été de 14 mois avec 31% de patients traités pendant > 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (évaluée chez 41 patients avec une RCyC) était de 46% à 24 mois. Des résultats complémentaires d'efficacité sont présentés dans le Tableau 6.

LMC en phase blastique myéloïde:

Une étude ouverte, bras unique, multicentrique a été menée chez des patients intolérants ou résistants à l'imatinib. Un total de 109 patients a reçu dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (99 patients résistants et 10 intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement a été de 48 mois. La durée médiane du traitement par dasatinib a été de 3,5 mois avec 12% de patients traités pendant > 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (évaluée chez 19 patients avec une RCyC) était de 68% à 24 mois. Des résultats complémentaires d'efficacité sont présentés dans le Tableau 6.

Essais cliniques dans la LMC en phase blastique lymphoïde et dans la LAL Ph+:

Une étude ouverte, bras unique, multicentrique a été menée chez des patients atteints de LMC en phase blastique lymphoïde ou de LAL Ph+, résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib. Un total de 48 patients en phase blastique lymphoïde de LMC a reçu dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (42 patients résistants et 6 intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 28 mois. La durée médiane du traitement par dasatinib était de 3 mois avec 2% des patients traités pendant > 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (l'ensemble des 22 patients traités avec une RCyC) était de 50% à 24 mois. De plus, 46 patients atteints de LAL Ph+ ont reçu du dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (44 patients résistants et 2 intolérants à imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 18 mois. La durée médiane du traitement par dasatinib a été de 3 mois avec 7% de patients traités pendant > 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (l'ensemble des 25 patients traités avec une RCyC) était de 52% à 24 mois. Des résultats complémentaires d'efficacité sont présentés dans le Tableau 6. On note que des réponses hématologiques majeures (RHMa) ont été obtenues rapidement (pour la plupart en 35 jours à partir de la première administration de dasatinib pour les patients atteints de LMC en phase blastique lymphoïde, et en 55 jours pour les patients atteints de LAL Ph+).

Tableau 6 Efficacité de SPRYCEL® dans les études cliniques de Phase II à bras unique^a

	Chronique (n= 387)	Accéléré (n= 174)	Blastique myéloïde (n= 109)	Blastique lymphoïde (n= 48)	LAL Ph+ (n= 46)
Réponse hématologique^b (%)					
RHMa (IC à 95%)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
RHC (IC à 95%)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (IC à 95%)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Durée de la RHMa (% , selon l'estimation de Kaplan-Meier)					
A 1 an	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
A 2 ans	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Réponse cytogénétique^c (%)					
RCyM (IC à 95%)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
RCyC (IC à 95%)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Survie (% , selon les estimations de Kaplan-Meier)					
Survie sans progression A 1 an	97% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-44)	14% (3-25)	21% (9-34)
A 2 ans	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Globale	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
A 1 an	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
A 2 ans	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)
Les données présentées dans ce tableau proviennent d'études utilisant une dose initiale de 70 mg deux fois par jour. Voir rubrique Posologie et mode d'administration pour la dose initiale recommandée.					
^a Les chiffres en gras correspondent aux résultats des critères primaires.					
^b Critère de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après 4 semaines): Réponse hématologique majeure: (RHMa) = Réponse Hématologique Complète (RHC) + absence de signe de leucémie (NEL)					
RHC (LMC chronique): numération leucocytaire ≤ LSN, plaquettes < 450 000/mm ³ , absence de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique, myélocytes + métamyélocytes dans le sang périphérique < 5%, basophiles circulants dans le sang périphérique < 20%, et absence de toute localisation extramédullaire.					
RHC (LMC avancée / LAL Ph+): numération leucocytaire ≤ LSN, PN (polynucléaires neutrophiles) ≥ 1 000/mm ³ , plaquettes ≥ 100 000/mm ³ , absence de blaste ou de promyélocyte dans le sang périphérique, blastes médullaires ≤ 5%, myélocytes + métamyélocytes dans le sang périphérique < 5%, basophiles circulants dans le sang périphérique < 20% et absence de toute localisation extramédullaire.					
NEL (absence de signe de leucémie): mêmes critères que pour la RHC mais PN ≥ 500/mm ³ et < 1 000/mm ³ , et plaquettes ≥ 20 000/mm ³ et ≤ 100 000/mm ³ .					
^c Critère de réponse cytogénétique: complète (0% de métaphases Ph+) ou partielle (> 0% - 35%). Réponse Cytogénétique Majeure (RCyM) (0% - 35%) associant les réponses complète et partielle.					
n/a: non applicable IC= intervalle de confiance LSN= limite supérieure de la normale					

L'effet d'une transplantation médullaire après traitement par dasatinib n'a pas été complètement évalué.

Etudes cliniques de Phase III

Deux études randomisées, ouvertes, ont été menées afin d'évaluer l'efficacité de dasatinib administré une fois par jour comparé à une administration deux fois par jour. Les résultats décrits ci-dessous sont basés sur un minimum de 24 mois de suivi après le début du traitement par dasatinib.

1- Dans l'étude en phase chronique de LMC, le critère primaire était la RCyM chez les patients résistants à l'imatinib. Le principal critère secondaire était la RCyM par niveau de

dose totale quotidienne chez les patients résistants à l'imatinib. Les autres critères secondaires comprenaient la durée de la RCyM, la SSP et la survie globale. Un total de 670 patients, dont 497 étaient résistants à l'imatinib, ont été randomisés dans les groupes dasatinib 100 mg une fois par jour, 140 mg une fois par jour, 50 mg deux fois par jour ou 70 mg deux fois par jour. La durée médiane de traitement était approximativement de 22 mois (de < 1 mois à 31 mois).

L'efficacité a été obtenue dans tous les groupes de traitement dasatinib, avec en ce qui concerne le critère primaire, un schéma une prise par jour démontrant une efficacité comparable (non-infériorité) à celle du schéma deux prises par jour (différence dans la RCyM 1,9%; intervalle de confiance à 95% [-6,8% - 10,6%]). Le critère secondaire de l'étude a également montré une efficacité comparable (non-infériorité) entre la dose totale à 100 mg par jour et la dose totale à 140 mg par jour (différence dans la RCyM de -0,2%; intervalle de confiance à 95% [-8,9% - 8,5%]). Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7: Efficacité de SPRYCEL® dans l'étude de Phase III d'optimisation de dose: Phase chronique de LMC

	100 mg une fois par jour n = 167	50 mg deux fois par jour ^a n = 168	140 mg une fois par jour ^a n = 167	70 mg deux fois par jour ^a n = 168
Tous les patients				
Patients résistants à l'imatinib	n = 124	n = 124	n = 123	n = 126
Taux de Réponse Hématologique^b (%) (IC95%)				
RHC	92%(86-95)	92% (87-96)	87% (81-92)	88% (82-93)
Réponse Cytogénétique^c (%) (IC95%)				
RCyM				
Tous les patients	63% (56-71)	61% (54-69)	63% (55-70)	61% (54-69)
Patients résistants à l'imatinib	59% (50-68)	56% (47-65)	58% (49-67)	57% (48-66)
RCyC				
Tous les patients	50% (42-58)	50% (42-58)	50% (42-58)	54% (46-61)
Patients résistants à l'imatinib	44% (35-53)	42% (33-52)	42% (33-52)	48% (39-57)
Réponse Moléculaire Majeure^d (%) (IC95%)				
Tous les patients	69% (58-79)	70% (59-80)	72% (60-82)	66% (54-76)
Patients résistants à l'imatinib	72% (58-83)	69% (54-81)	63% (48-76)	64% (50-76)
Survie (% [IC 95%] Estimations Kaplan-Meier				
Sans Progression				
1 an				
Tous les patients	90% (86-95)	86% (81-92)	88% (82-93)	87% (82-93)
Patients résistants à l'imatinib	88% (82-94)	84% (77-91)	86% (80-93)	85% (78-91)
2 ans				
Tous les patients	80% (73-87)	76% (68-83)	75% (67-82)	76% (68-83)
Patients résistants à l'imatinib	77% (68-85)	73% (64-82)	68% (59-78)	72% (63-81)
Survie Globale				
1 an				
Tous les patients	96% (93-99)	96% (93-99)	96%(93-99)	94% (90-98)
Patients résistants à l'imatinib	94% (90-98)	95% (91-99)	97% (93-100)	92% (87-97)
2 ans				
Tous les patients	91% (86-96)	90% (86-95)	94% (90-97)	88% (82-93)
Patients résistants à l'imatinib	89% (84-95)	89% (83-94)	94% (89-98)	84% (78-91)

^a Dose initiale non-recommandée de SPRYCEL® dans le traitement de la LMC en phase avancée et de la LAL Ph+ (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

^b Critère de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après 4 semaines):

RHC (phase chronique de LMC): PN ≤ LNS, plaquettes < 450 000/mm³, ni blaste ni promyélocyte dans le sang périphérique, myélocytes plus métamyélocytes < 5% dans le sang périphérique, basophiles < 20% dans le sang périphérique, et pas d'invasion extramédullaire.

^c Critère de réponse cytogénétique: complète (0% métaphases Ph+) ou partielle (> 0%–35%). RCyM (0%–35%) comprend à la fois les réponses complètes et partielles.

^d Critère de réponse moléculaire majeure: définie comme BCR-ABL/transcrits contrôles ≤ 0,1% par RQ_PCR dans les échantillons de sang périphérique. La réponse moléculaire était évaluée dans un sous-groupe de patients évalués qui présentaient une RCyC.

Selon les estimations de Kaplan-Meier, la proportion de patients traités avec dasatinib 100 mg une fois par jour qui ont maintenu une RCyM pendant 18 mois était de 93% (IC à

95% [88%-98%]) et 88% (IC à 95% [81%-98%]) pour les patients traités avec dasatinib 70 mg deux fois par jour.

L'efficacité a également été évaluée chez les patients intolérants à l'imatinib. Dans cette population de patients qui ont reçu 100 mg une fois par jour, une RCyM a été obtenue dans 77% des cas, une RCyC dans 67% des cas et une réponse moléculaire majeure dans 64% des cas. Selon les estimations de Kaplan-Meier, tous les patients intolérants à l'imatinib (100%) ont maintenu leur RCyM pendant 1 an et 92% (IC à 95%: [80%-100%]) ont maintenu une RCyM pendant 18 mois. Le taux estimé de SSP dans cette population était de 97% (IC à 95% [92%-100%]) à 1 an et de 87% (IC à 95% [76%-99%]) à 2 ans. Le taux estimé de survie globale était de 100% à 1 an et 95% (IC à 95% [88%-100%]) à 2 ans.

2- Dans l'étude en phase avancée de LMC et LAL Ph+, le critère primaire était la RHMa. Un total de 611 patients ont été randomisés dans les groupes dasatinib 140 mg une fois par jour ou 70 mg deux fois par jour. La durée médiane de traitement était approximativement de 6 mois (intervalle 0,03-31 mois).

Sur le critère primaire d'efficacité, le schéma une prise par jour a démontré une efficacité comparable (non-infériorité) à celle du schéma deux prises par jour (différence dans la RHMa de 0,8%; intervalle de confiance [-7,1% - 8,7%]). Les taux de réponse sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8: Efficacité de SPRYCEL® dans l'étude de phase III d'optimisation de dose: Phase Avancée de LMC et LAL Ph+

	140 mg une fois par jour				70 mg deux fois par jour ^a			
	Accélérée (n= 158)	Blastique Myéloïde (n= 75)	Blastique Lymphoïde (n= 33)	LAL Ph+ (n= 40)	Accélérée (n= 158)	Blastique Myéloïde (n= 75)	Blastique Lymphoïde (n= 33)	LAL Ph+ (n= 40)
RHMa^b	66%	28%	42%	38%	68%	28%	32%	32%
(IC à 95%)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)	(60-75)	(19-40)	(16-52)	(19-48)
RHC^b	47%	17%	21%	33%	52%	18%	14%	25%
(IC à 95%)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)	(44-60)	(10-28)	(4-33)	(13-40)
NEL^b	19%	11%	21%	5%	16%	11%	18%	7%
(IC à 95%)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)	(11-23)	(5-20)	(6-37)	(1-19)
RCyMa^c	39%	28%	52%	70%	43%	30%	46%	52%
(IC à 95%)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)	(35-51)	(20-42)	(28-66)	(37-68)
RCyC	32%	17%	39%	50%	33%	23%	43%	39%
(IC à 95%)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)	(26-41)	(14-34)	(25-63)	(24-55)

^a Dose initiale non-recommandée de SPRYCEL® dans le traitement de la LMC en phase chronique (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

^b Critère de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après 4 semaines): Réponse hématologique majeure (RHMa) = réponse hématologique complète (RHC) + pas de preuve de leucémie (NEL).

RHC: numération leucocytaire \leq LSN, PNN \geq 1 000/mm³, plaquettes \geq 100 000/mm³, absence de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique, blastes myéloïdes et sang \leq 5%, myélocytes plus métamyélocytes dans le sang périphérique $<$ 5%, basophiles dans le sang périphérique $<$ 20%, et pas d'envahissement extra-médullaire.

NEL: mêmes critères que pour la RHC mais ANC \geq 500/mm³ et $<$ 1 000/mm³, ou plaquettes \geq 20 000/mm³ et \leq 100 000/mm³

^c CyM associe les réponses complète (0%Ph+ en métaphase) et partielle ($>$ 0%-35%)

IC= Intervalle de Confiance LNS: limite normale supérieure

La durée médiane de RHMa chez les patients en phase accélérée de LMC n'a été atteinte dans aucun des 2 groupes; la médiane de SSP était respectivement de 25 et de 26 mois dans le groupe 140 mg une fois par jour et dans le groupe 70 mg deux fois par jour; et la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe 140 mg une fois par jour et était de 31 mois dans le groupe 70 mg deux fois par jour.

Chez les patients en phase blastique myéloïde de LMC, la durée médiane de RHMa était respectivement de 8 et 9 mois pour le groupe 140 mg une fois par jour et pour le groupe 70 mg deux fois par jour; la médiane de SSP était de 4 mois dans les deux groupes; et la

médiane de survie globale était de 8 mois dans les deux groupes. Chez les patients en phase blastique lymphoïde de LMC, la durée médiane de RHMa était respectivement de 5 et de 8 mois pour le groupe 140 mg une fois par jour et pour le groupe 70 mg deux fois par jour; la médiane de SSP était de 5 mois dans les deux groupes et la médiane de survie globale était de 11 et 9 mois respectivement.

Chez les patients LAL Ph+, la durée médiane de RHMa était respectivement de 5 et 12 mois pour le groupe 140 mg une fois par jour et pour le groupe 70 mg deux fois par jour; la médiane de SSP était de 4 et 3 mois respectivement, et la médiane de survie globale était de 7 et 9 mois respectivement.

Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du dasatinib ont été évaluées chez 229 adultes sains et chez 84 patients.

Absorption:

Dasatinib est rapidement absorbé chez les patients après administration orale, avec un pic de concentration entre 0,5 et 3 heures. Après administration orale, l'augmentation de l'exposition moyenne (ASC_t) est approximativement proportionnelle à l'augmentation de la dose pour des posologies allant de 25 mg à 120 mg deux fois par jour. La demi-vie moyenne globale de dasatinib est approximativement de 5 à 6 heures chez les patients.

Les données obtenues chez les sujets sains après une dose unique de 100 mg de dasatinib 30 minutes après un repas riche en graisses ont révélé une augmentation de 14% de l'ASC moyenne de dasatinib. L'absorption d'un repas pauvre en graisses 30 minutes avant l'administration de dasatinib a entraîné une augmentation moyenne de 21% de l'ASC de dasatinib. Les effets de la prise alimentaire sur l'exposition à dasatinib ne sont pas cliniquement significatifs.

Distribution:

Chez les patients, dasatinib a un volume de distribution apparent important (2 505 l), suggérant que le médicament est fortement distribué dans l'espace extravasculaire. A des concentrations de dasatinib cliniquement significatives, la liaison aux protéines plasmatiques était de 96% approximativement sur la base d'expériences *in vitro*.

Métabolisme:

Dasatinib est fortement métabolisé chez l'homme par de multiples enzymes impliquées dans la production de métabolites. Chez des sujets sains ayant reçu une dose de 100 mg de dasatinib marqué au ¹⁴C, dasatinib sous forme inchangée représentait 29% de la radioactivité circulante dans le plasma. Les concentrations plasmatiques et l'activité mesurée *in vitro* indiquent que les métabolites de dasatinib ne semblent pas jouer un rôle majeur dans la pharmacologie du produit. Le CYP3A4 est une enzyme majeure responsable du métabolisme de dasatinib.

Élimination:

L'élimination s'effectue principalement dans les fèces, en grande partie sous forme de métabolites. Après une dose orale unique de dasatinib marqué au ¹⁴C, approximativement 89% de la dose a été éliminée dans les 10 jours, 4% et 85% de la radioactivité étant retrouvés respectivement dans les urines et les fèces. Dasatinib sous forme inchangée représente respectivement 0,1% et 19% de la dose dans les urines et les fèces, le reste étant éliminé sous forme de métabolites.

Altérations des fonctions hépatique et rénale:

Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dasatinib en dose unique ont été évalués chez 8 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ayant reçu une

dose de 50 mg et chez 5 patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ayant reçu une dose de 20 mg, comparativement à des sujets sains ayant reçu 70 mg de dasatinib. La C_{max} moyenne et l'AUC de dasatinib ajustée pour la dose de 70 mg ont diminué de 47% et 8% respectivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la C_{max} moyenne et l'AUC de dasatinib ajustée pour la dose de 70 mg ont diminué de 43% et 28% respectivement comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Dasatinib et ses métabolites sont peu excrétés par le rein.

Données de sécurité précliniques

Le profil de tolérance préclinique de dasatinib a été évalué dans un ensemble d'études *in vitro* et *in vivo* sur la souris, le rat, le singe et le lapin.

Les principales toxicités sont survenues dans les systèmes gastro-intestinal, hématopoïétique et lymphoïde.

La toxicité gastro-intestinale était dose-limitante chez le rat et le singe, l'intestin ayant été constamment un organe cible. Chez le rat, des diminutions minimales à modérées des composantes érythrocytaires ont été accompagnées de modifications de la moelle osseuse. Des changements similaires ont été observés chez le singe avec une incidence moindre. Une toxicité lymphoïde s'est traduite chez le rat par une déplétion lymphoïde des ganglions lymphatiques, de la rate et du thymus, et par une diminution du poids des organes lymphoïdes. Ces modifications des systèmes gastro-intestinal, hématopoïétique et lymphoïde ont été réversibles après l'arrêt du traitement.

Des modifications rénales ont été observées chez les singes traités pendant une période allant jusqu'à 9 mois, et se sont limitées à une augmentation de la minéralisation rénale. Des hémorragies cutanées ont été observées dans une étude de toxicité aiguë à dose orale unique chez le singe, mais n'ont pas été observées dans des études de doses répétées chez le singe comme chez le rat. Chez le rat, le dasatinib a inhibé l'agrégation plaquettaire *in vitro* et a prolongé le temps de saignement *in vivo*, mais n'a pas provoqué d'hémorragie spontanée.

L'activité *in vitro* du dasatinib sur hERG et sur les fibres de Purkinje suggèrent un potentiel prolongement de la repolarisation ventriculaire cardiaque (intervalle QT). Cependant, dans une étude de dose unique *in vivo* sur des singes conscients soumis à des mesures télémétriques, il n'a pas été constaté de changement de l'intervalle QT ou de l'aspect des ondes de l'ECG.

Dasatinib n'a pas montré de pouvoir mutagène dans les tests *in vitro* sur les cellules bactériennes (test d'Ames), ni de pouvoir génotoxique dans le test du micronoyau effectué *in vivo* chez le rat. Dasatinib a montré un pouvoir clastogène *in vitro* sur des cellules d'Ovaire de Hamster Chinois (OHC) en division.

Dans une étude conventionnelle évaluant la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, dasatinib n'a pas affecté la fertilité des mâles ou des femelles, mais a induit une létalité embryonnaire à des niveaux de doses avoisinant l'exposition humaine en clinique. Dans les études de développement embryo-foetal, dasatinib a également induit chez le rat une létalité embryonnaire associée à une diminution de la taille des portées, ainsi qu'une altération du squelette foetal chez le rat et le lapin. Ces effets sont survenus à des doses qui n'induisaient pas de toxicité maternelle indiquant que dasatinib est un toxique sélectif de la reproduction depuis l'implantation jusqu'à l'achèvement de l'organogenèse.

Chez la souris, l'immunosuppression induite par dasatinib était liée à la dose, et a pu être efficacement contrôlée par une réduction de dose et/ou des changements du schéma thérapeutique. Dasatinib a montré *in vitro* un potentiel phototoxique dans un test de relargage du rouge neutre dans des fibroblastes de souris. Dasatinib est considéré comme non-phototoxique *in vivo* après une administration unique orale à des souris glabres femelles, à des expositions allant jusqu'à 3 fois l'exposition chez l'homme après une administration de la dose thérapeutique recommandée (basée sur l'ASC).

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec dasatinib.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de magnésium

Pelliculage:

Hypromellose
Dioxyde de titane
Macrogol 400

Durée de conservation

3 ans

Nature et contenu de l'emballage extérieur

SPRYCEL[®] 20, 50 et 70 mg : Boîtes contenant 60 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées unidoses prédécoupées.

SPRYCEL[®] 100 mg : Boîtes contenant 30 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées unidoses prédécoupées.

Précautions particulières d'élimination

Les comprimés sont constitués d'un comprimé noyau entouré d'un film pelliculé visant à éviter que les professionnels de santé soit exposés à la substance active. Cependant, les professionnels de santé doivent porter des gants de chimiothérapie jetables, dans le cas où les comprimés sont involontairement écrasés ou cassés, ceci de manière à minimiser les risques d'exposition dermique.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

DONNEES ADMINISTRATIVES

SPRYCEL[®] 20 mg comprimés pelliculés: EU/1/06/363/007 (377 637-9): boîte de 60x1 comprimés pelliculés - plaquettes thermoformées unidoses prédécoupées (alu/alu) : 2207,56 €.

SPRYCEL[®] 50 mg comprimés pelliculés: EU/1/06/363/008 (377 641-6): boîte de 60x1 comprimés pelliculés - plaquettes thermoformées unidoses prédécoupées (alu/alu) : 4388,40 €.

SPRYCEL® 70 mg comprimés pelliculés: EU/1/06/363/009 (377 644-5): boîte de 60x1 comprimés pelliculés - plaquettes thermoformées unidoses prédécoupées (alu/alu) : 4388,40 €.

SPRYCEL® 100 mg comprimés pelliculés: EU/1/06/363/011 (391 595-8): boîte de 30x1 comprimés pelliculés - plaquettes thermoformées unidoses prédécoupées (alu/alu) : 4388,40 €

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I - Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Remboursement Sécurité Sociale à 100%. Agréé aux Collectivités.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1 DH
Royaume Uni.

Représentant local en France

Bristol Myers Squibb
3 rue Joseph Monier
BP 325
92506 Rueil Malmaison Cedex.
Tel: 01.58.83.60.00.
Fax: 01.58.83.60.01.

Information médicale et pharmacovigilance:
Tel: N° Azur 0 810 410 500.
Fax: 0 805 405 558
Email: infomed@bms.com.

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

mai 2010 / V1

Information détaillée sur le produit disponible sur le site intranet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.