

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **SPRYCEL** *

(dasatinib)

Comprimés de dasatinib (sous forme monohydratée)
à 20 mg, à 50 mg, à 70 et à 100 mg

Inhibiteur de la protéine-tyrosine kinase

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

* MC de Bristol-Myers Squibb Company,
utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada

Date de préparation :

22 mars 2007

Date de révision :

12 mai 2010

Numéro de contrôle de la présentation : 135103

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	266
STABILITÉ ET CONSERVATION	29
CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	29
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ÉTUDES CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	42
TOXICOLOGIE	43
BIBLIOGRAPHIE.....	577
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR	588

SPRYCEL

(dasatinib)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents
Orale	Comprimés à 20 mg, à 50 mg, à 70 mg et à 100 mg	Lactose monohydraté. <i>Consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

SPRYCEL (dasatinib) est indiqué dans le traitement des adultes atteints d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique, en phase d'accélération ou en crise blastique, associée à une résistance ou à une intolérance au traitement antérieur, incluant celui par le mésylate d'imatinib.

L'approbation en cas de LMC se fonde sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques observés au cours d'études cliniques comportant un suivi minimal de 24 mois (voir la section ÉTUDES CLINIQUES).

SPRYCEL est également indiqué dans le traitement des adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) Ph+, associée à une résistance ou à une intolérance au traitement antérieur.

L'approbation pour le traitement de la LLA Ph+ se base sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques observés au cours d'études cliniques comportant un suivi minimal de 24 mois (voir ÉTUDES CLINIQUES).

Personnes âgées (> 65 ans) : Bien que le profil d'innocuité de SPRYCEL chez les personnes âgées soit semblable à celui des personnes plus jeunes, les patients âgés de 65 ans ou plus sont plus susceptibles d'être atteints de rétention aqueuse, d'insuffisance cardiaque congestive, d'hémorragie gastro-intestinale et de dyspnée et devraient être suivis étroitement. On n'a observé aucune différence en termes d'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes. Toutefois, dans les deux études à répartition aléatoire menées chez des patients atteints de LMC en phase

chronique, les taux de réponse cytogénétique majeure étaient plus faibles chez les patients âgés de 65 ans et plus (réponse cytogénétique majeure de 42% chez les patients âgés de 65 ans et plus par rapport à 56% chez les autres patients participant à l'étude CA180017 et réponse cytogénétique majeure de 47% chez les patients âgés de 65 ans et plus par rapport à 68% chez les autres patients participant à l'étude CA180034).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de SPRYCEL chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières).

CONTRE-INDICATIONS

L'administration de SPRYCEL est contre-indiquée chez les patients ayant une hypersensibilité au dasatinib ou à tout autre ingrédient de SPRYCEL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- SPRYCEL (dasatinib) ne devrait être prescrit que par un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments antinéoplasiques.
- Dépression médullaire (thrombocytopénie, neutropénie et anémie (voir Mises en Garde et Précautions – Dépression médullaire).
- Hémorragie, incluant une hémorragie d'issue fatale (voir Mises en garde et précautions – Hémorragie).
- Rétention aqueuse, épanchement pleural et épanchement péricardique (voir Mises en garde et précautions – Rétention aqueuse).
- Insuffisance cardiaque et œdème pulmonaire (voir Mises en garde et précautions – Rétention aqueuse; Appareil cardiovasculaire).

Dépression médullaire

Le traitement par SPRYCEL (dasatinib) est associé à la thrombocytopénie, à la neutropénie et à l'anémie. La manifestation de ces affections est plus fréquente chez les patients souffrant d'une LMC au stade avancé ou d'une LLA Ph+ (leucémie lymphoblastique aiguë porteuse du chromosome Philadelphie) que chez ceux souffrant d'une LMC en phase chronique. On devrait effectuer une numération globulaire et une formule leucocytaire toutes les semaines, au cours des

deux premiers mois, et, tous les mois par la suite, ou selon les indications cliniques. La dépression médullaire a été généralement réversible et habituellement prise en charge par l'arrêt temporaire du traitement par SPRYCEL ou par une diminution de la dose (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire). On a traité les cas graves d'anémie (de grade 3 ou 4, selon la classification CTC - *Common Toxicity criteria*) par des transfusions sanguines. On a transfusé des culots globulaires sanguins chez 30 % des patients souffrant de LMC en phase chronique et chez 79 % de ceux en crise myéloblastique. La transfusion de plaquettes a été nécessaire chez 17 % des patients souffrant de LMC en phase chronique et chez 66 % de ceux en crise myéloblastique.

Dans le cadre d'une étude de phase III sur l'optimisation de la dose menée auprès de patients atteints de LMC en phase chronique, on a signalé moins fréquemment une dépression médullaire de grade 3 ou 4 chez les patients traités par 100 mg une fois par jour (neutropénie 35%, thrombocytopénie 23% et anémie 13%) que chez les patients qui recevaient 70 mg deux fois par jour (neutropénie 45%, thrombocytopénie 38% et anémie 18%) (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES)

Hémorragie

Lors des premières études cliniques portant sur SPRYCEL (dasatinib), on a exclu les patients qui prenaient des anticoagulants ou des médicaments inhibant la fonction plaquettaire. Dans les études suivantes, la prise d'anticoagulants, d'aspirine, et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) était autorisée en concomitance avec SPRYCEL si la numération plaquettaire était > 50 000.

Dans l'ensemble, 198 patients (9,1 %) ont connu des hémorragies de grade 3 ou 4. Cinquante patients (2 %) ont connu des hémorragies d'issue fatale.

Une hémorragie intracrânienne est survenue chez 48 patients (2,2 %) et a été jugée attribuable à SPRYCEL dans 21 cas (0,96 %). Une hémorragie intracrânienne d'issue fatale est survenue chez 19 patients (0,9 %) et a été jugée attribuable à SPRYCEL dans neuf cas (0,4 %).

On a aussi signalé une hémorragie gastro-intestinale, sans égard au lien avec SPRYCEL, chez 13 % des patients. Chez 6 % des patients, l'hémorragie était grave et a généralement dicté l'arrêt du traitement et la transfusion de culots globulaires. D'autres épisodes d'hémorragie grave sont survenus chez 3 % des patients.

Rétention aqueuse

SPRYCEL est associé à une rétention aqueuse qui s'est révélée grave chez 11 % des patients, dont des cas graves d'épanchement pleural et péricardique signalés chez 7 % et 2 % des patients, respectivement (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES). On a également signalé des cas d'ascite grave chez ≤1 % et d'œdème généralisé chez ≤1 % des patients. Les autres manifestations de rétention aqueuse ont inclus l'œdème pulmonaire (3 %), l'insuffisance cardiaque/le dysfonctionnement cardiaque (4 %) et l'épanchement péricardique (5 %). Dix-neuf patients ont manifesté un œdème pulmonaire grave. Les patients qui manifestent des symptômes

évoquant un épanchement pleural, comme la dyspnée ou la toux sèche, devraient se soumettre à une radiographie thoracique.

En général, les épisodes de rétention aqueuse ont été traités par des mesures de soutien, incluant l'administration de diurétiques, ou par de brèves cures de corticoïdes. L'épanchement pleural a dicté, dans certains cas, une oxygénothérapie et au moins une thoracentèse chez 64 patients (3 %).

Dans le cadre d'une étude de phase III sur l'optimisation de la dose menée auprès de patients atteints de LMC en phase chronique, on a signalé moins fréquemment une rétention aqueuse de grade 3 ou 4 chez les patients traités par 100 mg une fois par jour (5%) que chez les patients qui recevaient 70 mg deux fois par jour (11%) (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES)

Appareil cardiovasculaire

Des patients ont été écartés des études portant sur le dasatinib en raison d'une vaste gamme d'épisodes ou de maladies cardiaques. Au moment de la sélection, un tracé d'ÉCG significativement anormal constituait également un critère d'exclusion. Aucune évaluation prospective de la fonction cardiaque n'a été menée.

L'insuffisance cardiaque/le dysfonctionnement cardiaque ont été signalés chez 96 sujets (4 %) au cours de l'étude, et ont été considérés comme grave chez 49 de ces sujets (2 %). Dans certains cas, l'épisode a été déclenché par une surcharge volumique aiguë, incluant celle liée à la transfusion de produits sanguins.

Allongement de l'intervalle QT : Les données *in vitro* laissent entendre que le dasatinib et son métabolite N-désalkylé, le BMS582691 peuvent prolonger la repolarisation ventriculaire cardiaque (intervalle QT, voir Étude de pharmacologie portant sur l'innocuité). Chez 865 patients atteints de leucémie, traités par SPRYCEL lors des études cliniques de phase II, les changements moyens par rapport aux valeurs initiales de l'intervalle QTcF ont été de 4 à 6 msec; les limites supérieures des intervalles de confiance à 95 % pour tous les changements moyens par rapport aux valeurs initiales ont été inférieures à <7 msec et les limites inférieures des intervalles de confiance à 95 % pour tous les changements moyens par rapport aux valeurs initiales ont été supérieures à -2 msec. Sur les 2 182 patients traités par SPRYCEL lors d'études cliniques, 21 patients (< 1 %) ont présenté un intervalle QTcF supérieur à 500 msec.

SPRYCEL devrait être administré avec prudence aux patients qui présentent ou qui peuvent présenter un allongement de l'intervalle QTc, dont les patients atteints d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie, les patients atteints du syndrome du QT long congénital, les patients prenant des anti-arythmiques ou d'autres médicaments qui entraînent l'allongement de l'intervalle QT ou qui reçoivent un traitement par des doses élevées cumulatives d'anthracycline. On devrait corriger l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie avant de commencer l'administration de SPRYCEL. (Voir Interactions médicamenteuses et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Électrocardiographie.)

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de dasatinib a été évalué chez huit sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée à qui on a administré 50 mg de SPRYCEL et chez cinq sujets atteints d'insuffisance hépatique grave à qui on a administré 20 mg de SPRYCEL, par rapport à des sujets appariés en bonne santé à qui on a administré SPRYCEL à 70 mg. L'insuffisance hépatique n'a pas entraîné de modification cliniquement significative sur le plan de l'exposition au dasatinib aux doses étudiées. Toutefois, aucune donnée pharmacocinétique n'a été recueillie auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique traités par SPRYCEL à une dose de 70 à 100 mg (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Populations particulières et états pathologiques). En raison des limites de cette étude clinique, on recommande la prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Lors d'études non cliniques, on a observé un poids accru du foie et des foyers de modifications hépatocellulaires chez des rats et une vacuolisation hépatocellulaire chez des singes, après l'administration répétée de doses de dasatinib (pendant 6 à 9 mois). On a également observé une élévation des taux d'ALT chez des singes et une élévation des taux d'AST et/ou baisse des taux d'albumine chez des rats et des singes.

Au cours des études cliniques, on a observé quatre cas d'hépatotoxicité, deux cas d'hépatite cytolytique, un cas de stéatose hépatique et un cas d'hépatite.

Insuffisance rénale

Jusqu'à maintenant, on n'a mené aucune étude clinique portant sur SPRYCEL chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal (on a exclu des études cliniques les patients dont la concentration de créatinine sérique était plus de 1,5 fois la limite supérieure de la normale). Le dasatinib et ses métabolites sont excrétés en quantités minimes par les reins. Étant donné que le taux d'excrétion rénale du dasatinib sous forme inchangée et de ses métabolites est inférieur à 4 %, on ne s'attend pas à une diminution de la clairance corporelle totale chez les insuffisants rénaux. L'effet de la dialyse sur la pharmacocinétique du dasatinib n'a pas été étudié.

Carcinogénèse et mutagenèse

On n'a pas mené d'études de carcinogénicité sur le dasatinib.

Le dasatinib a eu des effets clastogènes *in vitro* sur des cellules ovariennes de hamsters chinois en division, avec ou sans activation métabolique, aux concentrations allant de 5 à 60 µg/mL. Lors des tests *in vitro* sur des cellules bactériennes (test d'Ames), le dasatinib n'a pas exercé d'effet mutagène et, lors d'un test *in vivo* du micronoyau chez le rat, il n'a entraîné aucun effet génotoxique.

Rhabdomyolyse

On a signalé des cas de rhabdomyolyse accompagnée d'une insuffisance rénale aiguë. Les patients présentant des symptômes musculaires (douleurs musculaires) devraient être examinés

afin d'écarter la présence d'une rhabdomyolyse (taux élevé de créatine kinase, taux élevé de créatinine sérique, hyperkaliémie, hyperphosphatémie, urines foncées, taux élevé d'ALT et d'AST).

Interactions médicamenteuses

Inhibiteurs du CYP3A4 : L'utilisation concomitante du dasatinib et de médicaments qui inhibent fortement le CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le ritonavir, l'atazanavir, le lopinavir et le jus de pamplemousse) peut augmenter l'exposition au dasatinib. Par conséquent, chez les patients recevant SPRYCEL, l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 n'est pas recommandée. Il est recommandé d'opter pour un médicament concomitant dont le pouvoir d'inhibition du CYP3A4 est faible ou nul. Lorsqu'il n'est pas possible d'éviter l'administration systémique d'un inhibiteur puissant du CYP3A4, il faut envisager une surveillance étroite des signes de toxicité et une réduction de la dose quotidienne de SPRYCEL à 20 ou 40 mg (voir les sections INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Inducteurs du CYP3A4 : L'utilisation concomitante du dasatinib et de médicaments qui activent le CYP3A4 (par exemple, la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital et *Hypericum perforatum*, aussi connu sous le nom de millepertuis) peut réduire substantiellement l'exposition au dasatinib, pouvant ainsi augmenter le risque d'échec thérapeutique. De plus, on a noté un allongement de l'intervalle QTc > 30 msec, par rapport aux données de l'enregistrement ECG initial, chez un nombre plus élevé d'hommes en santé dans le cas où le dasatinib et la rifampicine étaient administrés à 12 heures d'intervalle plutôt que dans celui où le dasatinib était administré seul (25 % vs 10 %). Aucun sujet n'a présenté d'intervalle QTcF de plus de 450 msec ni de changement par rapport aux valeurs initiales > 60 msec (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Par conséquent, l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 et du dasatinib n'est pas recommandée. Les patients, chez lesquels l'administration de rifampicine ou d'autres inducteurs du CYP3A4 est indiquée, devraient recevoir des agents de rechange ayant un potentiel moindre d'induction enzymatique.

Substrats du CYP3A4 : L'utilisation concomitante du dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 peut augmenter l'exposition au substrat du CYP3A4. De plus, chez trois sujets en santé (n = 48), on a noté un allongement de l'intervalle QTc > 30 msec, par rapport aux données de l'enregistrement ECG initial, après l'administration concomitante d'une seule dose de dasatinib et de simvastatine. Aucun sujet n'a présenté d'intervalle QTcF de plus de 450 msec ni de changement par rapport aux valeurs initiales > 60 msec (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Par conséquent, on recommande la prudence lors de l'administration concomitante de SPRYCEL et de médicaments qui peuvent altérer l'activité du CYP3A4 ou allonger l'intervalle QTc ou de substrats du CYP3A4 ayant un index thérapeutique étroit, comme les macrolides, les benzodiazépines, le pimozide, la quinidine ou les alcaloïdes de l'ergot (ergotamine, dihydroergotamine). L'effet des substrats du CYP3A4 sur la pharmacocinétique du dasatinib n'a pas été étudié.

Antagonistes des récepteurs H₂ ou inhibiteurs de la pompe à protons : La suppression prolongée de la sécrétion d'acide gastrique par les antagonistes H₂ ou les inhibiteurs de la pompe à protons (par exemple, la famotidine et l'oméprazole) pourrait réduire l'exposition au dasatinib (voir la

section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). **On devrait envisager d'utiliser des anti-acides au lieu des antagonistes des récepteurs H₂ ou des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients recevant un traitement par SPRYCEL.**

Anti-acides : L'usage concomitant du dasatinib et de l'hydroxyde d'aluminium/l'hydroxyde de magnésium peut réduire l'exposition au dasatinib. Toutefois, **les produits d'hydroxyde d'aluminium/d'hydroxyde de magnésium peuvent être administrés jusqu'à 2 heures avant ou après l'administration du dasatinib** (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Anti-émétiques : On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité du dasatinib, administré en concomitance avec des anti-émétiques (prochlorpérazine, métochlorpamide, inhibiteurs des récepteurs 5-HT₃).

Lactose

Les comprimés SPRYCEL à 20 mg, à 50 mg, à 70 mg et à 100 mg contiennent du lactose dans des quantités proportionnelles de 27 mg, de 67,5 mg, de 94,5 mg et de 135 mg, respectivement. Par conséquent, une dose quotidienne de 140 mg de dasatinib renferme 189 mg de lactose et une dose quotidienne de 100 mg renferme 135 mg de lactose. Les patients présentant les troubles héréditaires rares suivants : intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ne devraient pas prendre le dasatinib.

Populations particulières :

Femmes enceintes : Il n'existe pas de données appropriées sur l'administration du dasatinib chez les femmes enceintes. Les études portant sur des animaux ont montré qu'à des concentrations qui sont facilement atteignables chez les humains recevant des doses thérapeutiques de SPRYCEL, on a observé une toxicité fœtale chez les rates et les lapines gravides. On a noté chez les rats le décès de fœtus (voir la section TOXICOLOGIE). Le risque possible chez les humains est inconnu.

Par conséquent, l'administration de SPRYCEL n'est pas recommandée chez les femmes qui sont enceintes ou qui souhaitent le devenir. Si SPRYCEL est utilisé au cours de la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant son traitement par SPRYCEL, elle devrait être informée des risques possibles pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si SPRYCEL est excrété dans le lait maternel. Les femmes prenant SPRYCEL ne devraient pas allaiter leur nourrisson.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de SPRYCEL chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées (> 65 ans) : Sur les 2 182 patients ayant participé aux études cliniques portant sur SPRYCEL (dasatinib), 547 (25 %) étaient âgés de 65 ans et plus, et 105 (5 %) étaient âgés de 75 ans et plus. Bien que le profil d'innocuité de SPRYCEL chez les personnes âgées soit semblable à celui des personnes plus jeunes, les patients âgés de 65 ans ou plus sont plus susceptibles d'être atteints de rétention aqueuse, d'insuffisance cardiaque congestive,

d'hémorragie gastro-intestinale et de dyspnée et devraient être suivis étroitement. On n'a observé aucune différence en termes d'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes. Toutefois, dans les deux études à répartition aléatoire menées chez des patients atteints de LMC en phase chronique, les taux de réponse cytogénétique majeure (RCyM) étaient plus faibles chez les patients âgés de 65 ans et plus (réponse cytogénétique majeure de 42% chez les patients âgés de 65 ans et plus par rapport à 56% chez les autres patients participant à l'étude CA180017 et réponse cytogénétique majeure de 47% chez les patients âgés de 65 ans et plus par rapport à 68% chez les autres patients participant à l'étude CA180034)..

Fonction sexuelle et reproduction

Les effets de SPRYCEL sur la fécondité des hommes et des femmes sont inconnus. Les effets possibles de SPRYCEL sur les spermatozoïdes n'ont pas été étudiés. Les hommes et les femmes sous SPRYCEL, qui sont sexuellement actifs, devraient utiliser une méthode de contraception efficace.

Surveillance et essais de laboratoire

On devrait effectuer une numération globulaire et une formule leucocytaire toutes les semaines, au cours des deux premiers mois, et, tous les mois par la suite, ou selon les indications cliniques (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Dépression médullaire). Des épreuves de la fonction hépatique (AST, ALT et bilirubine), une évaluation des taux de CK et des épreuves de la fonction rénale devraient être effectuées toutes les deux semaines durant les deux premiers mois et, tous les mois par la suite, ou selon les indications cliniques (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance Hépatique et Rhabdomyolyse).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables associées au médicament

Les données ci-dessous portent sur l'exposition à SPRYCEL, dans le cadre d'études cliniques, de 2 182 patients atteints de leucémie (1 850 patients traités par 140 mg une fois par jour ou 70 mg deux fois par jour et 332 patients traités par 50 mg deux fois par jour ou 100 mg une fois par jour. La durée médiane du traitement a été de 15 mois (intervalle de <1 à 31 mois).

La majorité des patients traités par SPRYCEL ont manifesté des réactions indésirables, à un certain moment. La plupart des réactions ont été légères à modérées. On a interrompu l'administration de SPRYCEL en raison des effets toxiques liés au médicament à l'étude chez 8% à 15 % des patients atteints de LMC (à toutes les phases) ou de LLA Ph+.

Les effets indésirables le plus souvent signalés, dans la base de données regroupées portant sur l'innocuité recueillies auprès de 2 182 patients, sans égard à la causalité ou à la gravité, ont été les suivants : diarrhée, rétention aqueuse, céphalées, douleurs musculosquelettiques, hémorragies, pyrexie, fatigue, infection, rash cutané, nausées, dyspnée, toux, infection/inflammation des voies respiratoires supérieures, vomissements, douleurs, et douleurs abdominales.

Réactions indésirables au médicament observées au cours des études cliniques

Tous les effets indésirables survenus en cours de traitement (à l'exception des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire) sans égard au lien avec le médicament à l'étude, signalés chez au moins 5 % des patients recevant SPRYCEL dans le cadre d'études cliniques sont présentés aux tableaux 1 (études cliniques portant sur la LMC en phase chronique) et 2 (études cliniques portant sur la LMC au stade avancé et la LLA Ph+).

Dans le cadre de l'étude de phase III sur l'optimisation de la dose visant à évaluer l'utilisation d'une dose plus faible de SPRYCEL (100 mg par jour) et menée auprès de patients atteints de LMC en phase chronique, la durée médiane du traitement était d'environ 22 mois (intervalle < 1 à 30 mois). Dans le cadre de l'étude de phase III portant sur l'optimisation de la dose et visant à évaluer l'administration d'une dose unique quotidienne de SPRYCEL (140 mg une fois par jour) chez des patients dont la maladie est à un stade avancé, la durée médiane du traitement a été de 13,62 mois (intervalle de 0,03 à 31,15 mois) chez les patients atteints de LMC en phase d'accélération, de 3,19 mois (intervalle de 0,03 à 27,73 mois) chez ceux atteints de LMC en crise myéloblastique, de 3,55 mois (intervalle de 0,10 à 22,08 mois) chez ceux atteints de LMC en crise lymphoblastique et de 2,99 mois (intervalle de 0,16 à 23,46 mois) chez ceux atteints de LLA Ph+.

Tableau 1 : Effets indésirables signalés à une fréquence $\geq 5\%$ lors des études cliniques portant sur la LMC en phase chronique (posologie initiale recommandée : 100 mg une fois par jour)

Terme choisi	Phase III								Autres	
	100 mg 1 f.p.j. n=165		50 mg 2 f.p.j. ^a n=167		140 mg 1 f.p.j. ^a n=163		70 mg 2 f.p.j. ^a n=167		70 mg 2 f.p.j. ^a n=488	
	Pourcentage (%) de patients									
	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4
Céphalées	45	1	35	1	45	4	46	4	46	2
Douleurs musculosquelettiques	45	3	31	2	44	2	35	5	46	3
Infection (incluant celles d'origine bactérienne, virale et fongique)	42	5	36	2	39	4	37	4	47	7
Infection/inflammation des voies respiratoires supérieures	40	1	47	2	31	0	32	1	47	2
Diarrhée	38	3	42	5	43	4	46	7	51	4
Rétention aqueuse	33	5	38	5	45	9	43	11	57	14
Œdème superficiel	21	0	24	0	21	1	26	1	36	<1

Tableau 1 : Effets indésirables signalés à une fréquence $\geq 5\%$ lors des études cliniques portant sur la LMC en phase chronique (posologie initiale recommandée : 100 mg une fois par jour)

Terme choisi	Phase III								Autres	
	100 mg 1 f.p.j. n=165		50 mg 2 f.p.j. ^a n=167		140 mg 1 f.p.j. ^a n=163		70 mg 2 f.p.j. ^a n=167		70 mg 2 f.p.j. ^a n=488	
	Pourcentage (%) de patients									
	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4
Épanchement pleural	14	2	23	4	26	5	25	6	34	9
Œdème généralisé	4	1	0	0	6	0	1	0	6	1
Insuffisance cardiaque congestive/ dysfonctionnement cardiaque ^b	2	1	1	1	5	2	7	3	6	4
Épanchement péricardique	2	1	6	2	6	2	2	1	5	1
Œdème pulmonaire	1	0	1	1	0	0	3	1	3	1
Ascite	0	0	0	0	0	0	0	0	<1	0
Hypertension pulmonaire	0	0	1	0	1	0	2	1	2	1
Fatigue	34	2	31	0	37	2	25	4	47	4
Toux	30	1	30	0	26	1	31	0	37	1
Rash cutané	29	2	32	2	37	1	31	2	44	1
Arthralgie	27	2	22	2	25	1	20	4	28	2
Dyspnée	27	2	29	7	31	8	28	6	44	7
Douleur	25	1	22	2	24	1	23	1	30	1
Hémorragie	23	3	23	4	29	2	26	2	33	3
Saignements gastro-intestinaux	5	1	8	4	5	1	6	2	7	2
Saignements au niveau du SNC	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
Nausées	22	1	29	1	32	1	39	2	37	1
Douleurs abdominales	19	1	24	1	26	4	20	2	29	2
Pyrexie	18	1	26	1	26	0	25	1	37	2
Constipation	16	2	14	1	12	0	10	0	15	<1
Myalgie	16	0	11	0	17	1	12	1	17	1
Douleur thoracique	15	2	14	4	14	1	13	1	17	1

Tableau 1 : Effets indésirables signalés à une fréquence $\geq 5\%$ lors des études cliniques portant sur la LMC en phase chronique (posologie initiale recommandée : 100 mg une fois par jour)

Terme choisi	Phase III								Autres	
	100 mg 1 f.p.j. n=165		50 mg 2 f.p.j. ^a n=167		140 mg 1 f.p.j. ^a n=163		70 mg 2 f.p.j. ^a n=167		70 mg 2 f.p.j. ^a n=488	
	Pourcentage (%) de patients									
	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4
Étourdissements	14	1	12	0	15	1	14	2	19	<1
Prurit	14	1	10	0	13	0	11	0	14	0
Vomissements	14	1	18	2	20	2	29	1	20	1
Neuropathie (incluant la neuropathie périphérique)	12	1	14	1	14	0	10	1	19	1
Pneumonie (incluant celles d'origine bactérienne, virale et fongique)	11	4	11	4	10	6	14	6	11	5
Hyperhidrose	10	0	8	0	7	0	5	0	13	0
Insomnie	10	0	6	0	12	0	6	0	11	0
Inflammation des muqueuses (incluant mucosite/stomatite)	10	0	14	0	10	1	11	1	14	<1
Gain de poids	10	1	7	1	5	0	6	1	11	<1
Ballonnement abdominal	10	0	8	0	7	0	5	0	13	0
Arythmie (incluant tachycardie)	8	0	6	1	9	1	7	2	11	2
Asthénie	8	1	13	1	9	1	14	0	20	1
Dyspepsie	8	0	7	1	16	0	12	0	11	0
Palpitations	8	0	4	0	2	0	7	0	5	0
Anorexie	7	0	11	2	9	0	13	1	19	<1
Frissons	7	0	10	0	7	0	7	0	10	0
Dépression	7	1	8	2	7	1	5	1	8	1
Troubles visuels	7	0	4	0	4	0	5	0	7	0
Perte de poids	7	0	10	0	12	1	14	1	16	1
Alopécie	6	0	3	0	4	0	7	0	10	0
Entérocolite infectieuse	6	1	7	1	4	1	8	1	6	1
Hypertension	6	0	6	1	6	1	9	2	8	<1

Tableau 1 : Effets indésirables signalés à une fréquence $\geq 5\%$ lors des études cliniques portant sur la LMC en phase chronique (posologie initiale recommandée : 100 mg une fois par jour)

Terme choisi	Phase III								Autres	
	100 mg 1 f.p.j. n=165		50 mg 2 f.p.j. ^a n=167		140 mg 1 f.p.j. ^a n=163		70 mg 2 f.p.j. ^a n=167		70 mg 2 f.p.j. ^a n=488	
	Pourcentage (%) de patients									
	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4
Mictions fréquentes	6	1	5	0	7	0	5	0	5	<1
Peau sèche	5	0	2	0	3	0	3	0	7	0
Inflammation musculaire	5	0	10	1	3	0	5	0	10	<1
Acné	5	0	8	1	9	0	10	0	9	<1
Bouffées vasomotrices	4	0	4	0	6	0	7	0	9	0
Hypersensibilité (incluant l'érythème noueux)	4	1	1	0	7	2	3	1	4	1
Anxiété	4	0	8	2	6	0	7	0	7	0
Infection à herpès virus	4	1	2	0	6	0	5	1	5	<1
Contusion	2	0	7	0	6	0	2	0	7	0
Gastrite	2	0	5	1	7	1	5	1	6	1
Raideur musculosquelettique	1	0	5	0	2	0	2	0	4	0

^a Posologie initiale de SPRYCEL non recommandée pour la LMC en phase chronique. Données fournies à des fins de comparaison avec celles de l'étude portant sur l'optimisation de la dose.

^b Comprend : dysfonctionnement ventriculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, cardiomyopathie congestive, dysfonction diastolique, fraction d'éjection réduite et insuffisance ventriculaire.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés à une fréquence $\geq 5\%$ lors des études cliniques portant sur la LMC au stade avancé et la LLA Ph+ (posologie initiale recommandée : 140 mg une fois par jour)

Terme choisi	Phase III				Autres	
	140 mg 1 f.p.j n = 304		70 mg 2 f.p.j ^a n = 305		70 mg 2 f.p.j ^a n = 423	
	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grade 3/4
Pourcentage (%) de patients						
Infection	45	14	38	12	51	13
Diarrhée	44	6	49	6	63	10
Hémorragie	43	12	39	12	59	21
Saignements gastro-intestinaux	16	8	18	9	26	13
Saignements au niveau du SNC	4	1	4	1	4	2
Rétention aqueuse	42	8	50	12	65	16
Œdème superficiel	25	<1	26	2	48	2
Épanchement pleural	24	7	36	8	37	10
Œdème généralisé	2	0	5	1	10	1
Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque ^b	3	1	4	2	5	3
Épanchement péricardique	2	1	7	2	10	2
Œdème pulmonaire	2	1	4	2	6	1
Ascite	<1	<1	1	0	4	1
Hypertension pulmonaire	<1	0	2	<1	3	1
Pyrexie	38	3	37	3	59	10
Céphalées	37	4	33	4	43	4
Douleurs musculosquelettiques	36	7	34	6	50	8
Nausées	33	2	30	3	42	2
Fatigue	29	5	30	5	42	6
Vomissements	27	1	27	3	37	3
Dyspnée	27	6	32	9	40	11
Toux	27	0	30	0	37	1
Rash cutané	26	<1	27	2	41	2
Infection/inflammation des voies respiratoires supérieures	24	1	24	1	31	3

Tableau 2 : Effets indésirables signalés à une fréquence $\geq 5\%$ lors des études cliniques portant sur la LMC au stade avancé et la LLA Ph+ (posologie initiale recommandée : 140 mg une fois par jour)

Terme choisi	Phase III				Autres	
	140 mg 1 f.p.j n = 304		70 mg 2 f.p.j ^a n = 305		70 mg 2 f.p.j ^a n = 423	
	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grade 3/4
Pourcentage (%) de patients						
Douleur	23	2	19	1	36	4
Arthralgie	21	2	17	2	23	2
Douleurs abdominales	19	4	18	3	35	4
Perte de poids	16	1	16	2	22	2
Inflammation des muqueuses (incluant mucosite/stomatite)	16	1	16	1	26	2
Pneumonie (incluant celles d'origine bactérienne, virale et fongique)	15	9	17	8	21	11
Constipation	15	1	12	0	20	<1
Anorexie	14	1	21	2	26	2
Neuropathie (incluant la neuropathie périphérique)	13	1	10	<1	16	<1
Arythmie (incluant tachycardie)	13	1	10	1	16	2
Asthénie	12	2	11	3	22	5
Douleur thoracique	12	1	9	1	16	2
Neutropénie fébrile	11	11	13	13	17	16
Myalgie	11	1	10	1	16	1
Gain de poids	10	1	10	1	22	2
Hyperhidrose	9	0	7	0	12	0
Prurit	9	0	9	1	13	0
Étourdissements	8	1	9	<1	17	0
Dyspepsie	8	0	5	0	12	<1
Dépression	7	0	8	<1	10	<1
Hypertension	7	1	7	2	8	1
Hypotension	6	2	5	1	9	3
Insomnie	6	0	7	0	11	<1
Septicémie (incluant les cas d'issue fatale)	6	4	10	7	12	9
Anxiété	6	1	6	<1	10	<1

Tableau 2 : Effets indésirables signalés à une fréquence $\geq 5\%$ lors des études cliniques portant sur la LMC au stade avancé et la LLA Ph+ (posologie initiale recommandée : 140 mg une fois par jour)

Terme choisi	Phase III				Autres	
	140 mg 1 f.p.j n = 304		70 mg 2 f.p.j ^a n = 305		70 mg 2 f.p.j ^a n = 423	
	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grade 3/4
Pourcentage (%) de patients						
Contusion	6	<1	2	0	8	0
Peau sèche	6	0	4	0	7	0
Infiltration pulmonaire	5	2	3	1	6	3
Insuffisance rénale	5	4	2	1	5	4
Ballonnement abdominal	5	<1	8	0	16	0
Colite (incluant la colite neutropénique)	5	3	6	2	8	3
Entérocolite infectieuse	5	1	3	2	7	2
Troubles visuels	4	<1	4	<1	7	1
Frissons	4	0	7	<1	16	<1
Infection à herpès virus	4	1	2	<1	8	1
Atteintes des tissus mous de la bouche	4	0	1	0	8	0
Somnolence	4	1	6	1	4	<1
Mictions fréquentes	4	0	4	<1	6	<1
Gastrite	4	1	4	1	5	<1
Pneumonie	4	2	3	1	6	2
Acné	3	0	2	0	6	0
Bouffées vasomotrices	3	0	5	0	10	0
Alopécie	2	0	6	0	6	0

^a Posologie initiale de SPRYCEL non recommandée pour la LMC au stade avancé et pour la LLA Ph+. Données fournies à des fins de comparaison avec celles de l'étude portant sur l'optimisation de la dose.

^b Comprend : dysfonctionnement ventriculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, cardiomyopathie congestive, dysfonction diastolique, fraction d'éjection réduite et insuffisance ventriculaire.

Dans une étude à répartition aléatoire de phase II portant sur la LMC en phase chronique, 101 patients recevaient SPRYCEL (posologie initiale de 70 mg deux fois par jour) et 49 patients recevaient de l'imatinib (posologie initiale de 800 mg par jour). Il était permis dans cette étude de passer à l'autre traitement à l'étude. La durée médiane du traitement précédant la permutation

était plus longue avec SPRYCEL qu'avec l'imatinib (voir ÉTUDES CLINIQUES). Certains effets indésirables, sans égard au lien avec le médicament, sont indiqués dans le tableau 3.

Tableau 3 : Certains effets indésirables signalés dans l'étude à répartition aléatoire de phase II (LMC en phase chronique)

Terme choisi	SPRYCEL ^a n = 101		Imatinib ^a n = 49	
	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4
	Pourcentage (%) de patients			
Nausée	32	0	39	0
Épanchement pleural	26	5	0	0
Œdème superficiel	26	1	47	0
Vomissements	18	0	27	0
Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque ^b	3	2	0	0

a Posologie initiale : SPRYCEL à raison de 70 mg deux fois par jour; imatinib à raison de 800 mg une fois par jour.

b Comprend : dysfonctionnement ventriculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, cardiomyopathie congestive, dysfonction diastolique, fraction d'éjection réduite et insuffisance ventriculaire.

Effets indésirables moins courants (< 5 %, tous grades confondus), observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables suivants, sans égard au lien avec le médicament à l'étude ou au schéma posologique, ont été signalés à une fréquence inférieure à 5 % chez 1 850 patients recevant SPRYCEL à une dose de 140 mg, une fois par jour ou de 70 mg, deux fois par jour, dans le cadre d'études cliniques. Ces réactions sont présentées selon leur fréquence. Les réactions fréquentes sont celles survenant chez au moins 1 % des patients, les réactions peu fréquentes sont celles survenant chez 0,1 % à moins de 1 % des patients et les réactions rares sont celles survenant chez moins de 0,1 % des patients. Ces effets sont inclus selon leur pertinence sur le plan clinique.

Appareil gastro-intestinal – réactions fréquentes : dysphagie; réactions peu fréquentes : fissure anale, œsophagite, ulcère des voies gastro-intestinales supérieures, pancréatite, iléus.

Troubles d'ordre général et réactions au point d'administration - réactions fréquentes : malaise; réactions peu fréquentes : intolérance aux écarts de température.

Appareil musculosquelettique et tissus conjonctifs - réactions fréquentes : faiblesse musculaire; réactions peu fréquentes : tendinite, rhabdomyolyse.

Système nerveux - réactions fréquentes : dysgueusie, syncope, amnésie, tremblements, convulsions; réactions peu fréquentes : accident vasculaire cérébral, accès ischémique transitoire; réactions rares : syndrome de leuco-encéphalopathie réversible postérieure.

Appareil respiratoire, thorax et médiastin - réactions fréquentes : asthme; réactions peu fréquentes : bronchospasme, syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Peau et tissus sous-cutanés - réactions fréquentes : dermatite incluant l'eczéma, urticaire, ulcère cutané, altération de la pigmentation, réaction de photosensibilité; réactions peu fréquentes : affections bulleuses, affection unguéale, dermatose neutrophile fébrile aiguë, syndrome d'érythrodysesthésie palmaire-plantaire, panniculite.

Système vasculaire - réactions fréquentes : thrombophlébite; réactions peu fréquentes : livedo reticularis.

Résultats des analyses et des examens - réactions fréquentes : taux sanguin accru de créatine phosphokinase; réactions peu fréquentes : agrégation plaquettaire anormale.

Métabolisme et alimentation – réactions fréquentes : troubles de l'appétit, hyperuricémie; réactions peu fréquentes : hypoalbuminémie.

Appareil cardiaque - réactions fréquentes : angine de poitrine, cardiomégalie; réactions peu fréquentes : allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme, infarctus du myocarde péricardite, arythmie ventriculaire (incluant tachycardie ventriculaire), myocardite; réactions rares : syndrome coronarien aigu, cœur pulmonaire.

Troubles psychiatriques – réactions fréquentes : état confusionnel, labilité de l'affect; réactions peu fréquentes : baisse de la libido.

Sang et système lymphatique - réactions fréquentes : pancytopenie; réactions peu fréquentes : coagulopathie; réactions rares : aplasie érythrocytaire pure.

Yeux - réactions fréquentes : conjonctivite, sécheresse oculaire.

Reins et appareil génito-urinaire - réactions peu fréquentes : protéinurie.

Oreille et labyrinthe - réactions fréquentes : acouphène, vertiges.

Appareil reproducteur et seins - réactions fréquentes : gynécomastie; réactions peu fréquentes : règles irrégulières.

Système hépatobiliaire - réactions peu fréquentes : cholécystite, cholestase, hépatite.

Néoplasmes bénins, malins et non précisés - réactions fréquentes : syndrome de lyse tumorale.

Anomalies des résultats hématologiques et biologiques

On a couramment signalé des cas d'aplasie médullaire dans toutes les études. Toutefois, la fréquence des cas de neutropénie, de thrombocytopénie et de l'anémie de grade 3 ou 4 a été plus élevée chez les patients atteints d'une LMC au stade avancé ou d'une LLA Ph+ que chez ceux

atteints d'une LMC en phase chronique. La plupart des patients ont poursuivi leur traitement sans autres signes manifestes d'aplasie médullaire.

Chez les patients qui ont présenté une aplasie médullaire grave, on a généralement observé le rétablissement après une brève interruption de l'administration et/ou une baisse de la dose. Il a été parfois nécessaire d'abandonner de façon permanente le traitement.

On a signalé des élévations des taux de transaminases ou de bilirubine chez les patients atteints d'une LMC, sans égard à la phase, mais ces taux accrus ont été plus fréquents chez les patients dont la maladie était à un stade avancé. Les nombres de patients qui ont manifesté au moins trois élévations significatives simultanées de transaminases ou de bilirubine évoquant une toxicité hépatique ont été les suivants : phase chronique, 4; phase d'accélération, 13; crise myéloblastique, 13; crise lymphoblastique, 7. La plupart des épisodes ont été traités par la réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du traitement. Il y a eu un abandon du traitement en raison d'anomalies des résultats des tests d'exploration fonctionnelle hépatique. Bien que le lien de cause à effet n'ait pas été établi, on devrait suivre de près les résultats anormaux aux tests d'exploration fonctionnelle hépatique et envisager l'arrêt de l'administration de SPRYCEL.

Hypocalcémie :

Entre 48 % et 76 % des patients ont manifesté une hypocalcémie, au moins une fois, au cours de cette période. Des anomalies de grade 3 ou 4 ont été signalées chez 2, 7, 16, 13 et 9 % des patients atteints d'une LMC en phase chronique (n = 1 150), d'une LMC en phase d'accélération (n = 502), d'une LMC en crise myéloblastique (n = 280), d'une LMC en crise lymphoblastique (n = 115) et d'une LLA Ph + (n = 135), respectivement. Les pourcentages de patients atteints d'hypocalcémie qui ont été traités par des suppléments de calcium sont de 7 %, de 16 %, de 28 %, et de 20 %, pour les cas de LMC en phase chronique, de LMC en phase d'accélération, de LMC en crise myéloblastique et de LMC en crise lymphoblastique, respectivement et de 20% pour les cas de LLA Ph+.

Hypophosphatémie :

Entre 41 % et 50 % des patients ont manifesté une hypophosphatémie, au moins une fois, au cours de cette période. Des anomalies de grade 3 ou 4 ont été signalées chez 10, 13, 20, 19 et 21 % des patients atteints d'une LMC en phase chronique (n = 1 150), d'une LMC en phase d'accélération (n = 502), d'une LMC en crise myéloblastique (n = 280), d'une LMC en crise lymphoblastique (n = 115) et d'une LLA Ph + (n = 135), respectivement.

Dans le cadre de l'étude à répartition aléatoire de phase II, la fréquence des cas de neutropénie, de thrombocytopénie et d'anémie de grade 3 ou 4 était de 63 %, 57 % et 20 % respectivement dans le groupe traité par SPRYCEL et de 39 %, 14 % et 8 % respectivement, dans le groupe recevant l'imatinib. La fréquence des cas d'hypocalcémie de grade 3 ou 4 était de 5 % dans le groupe traité par SPRYCEL et de 0 % dans le groupe recevant l'imatinib. Les anomalies des constantes biologiques sont présentées aux tableaux 4 (LMC en phase chronique) et 5 (LMC au stade avancé et LLA Ph+)

Tableau 4: Anomalies des constantes biologiques de grades 3 et 4 selon les CTC lors des études cliniques portant sur la LMC en phase chronique (posologie initiale recommandée : 100 mg une fois par jour)

Terme choisi	Phase III				Autres
	100 mg 1 f.p.j. n=165	50 mg 2 f.p.j. ^a n=167	140 mg 1 f.p.j. ^a n=163	70 mg 2 f.p.j. ^a n=167	70 mg 2.f.p.j. ^a n=488
Pourcentage (%) de patients					
Paramètres hématologiques					
Neutropénie	35	47	44	45	53
Thrombocytopénie	23	36	41	38	51
Anémie	13	18	19	18	22
Paramètres biochimiques					
Hypophosphatémie	10	8	6	9	13
Hypokaliémie	2	2	4	4	4
Hypocalcémie	1	0	2	3	3
Taux élevés d'ALT	0	1	1	1	1
Taux élevés d'AST	1	1	1	0	1
Bilirubinémie élevée	1	0	1	1	1
Taux élevés de créatinine	0	0	1	1	1

^a Posologie initiale de SPRYCEL non recommandée pour la LMC en phase chronique. Données fournies à des fins de comparaison avec celles de l'étude portant sur l'optimisation de la dose.

Grades selon les CTC : neutropénie (grade 3 $\geq 0,5 < 1 \times 10^9/L$, grade 4 $< 0,5 \times 10^9/L$); thrombocytopénie (grade 3 $\geq 25 < 50 \times 10^9/L$, grade 4 $< 25 \times 10^9/L$); anémie (hémoglobine : grade 3 $\geq 65 < 80$ g/L, grade 4 < 65 g/L); taux élevés de créatinine (grade 3 $> 3-6 \times$ limite supérieure de la normale [LSN], grade 4 $> 6 \times$ LSN); bilirubinémie élevée (grade 3 $> 3-10 \times$ LSN, grade 4 $> 10 \times$ LSN); taux élevés d'AST ou d'ALT (grade 3 $> 5-20 \times$ LSN, grade 4 $> 20 \times$ LSN); hypocalcémie (grade 3 $< 7-6$ mg/dL, grade 4 < 6 mg/dL); hypophosphatémie (grade 3 $< 2-1$ mg/dL, grade 4 < 1 mg/dL); hypokaliémie (grade 3 $< 3,0 - 2,5$ mmol/L, grade 4 $< 2,5$ mmol/L).

Tableau 5 : Anomalies des constantes biologiques de grades 3 et 4 selon les CTC lors des études cliniques portant sur la LMC au stade avancé et la LLA Ph+ (posologie initiale recommandée : 140 mg une fois par jour)

Terme choisi	Phase III		Autres
	140 mg 1 f.p.j. n = 304	70 mg 2 f.p.j. ^a n = 305	70 mg 2 f.p.j. ^a n = 423
	Pourcentage (%) de patients		
Paramètres hématologiques			
Neutropénie	67	72	81
Thrombocytopénie	71	71	83
Anémie	54	51	67
Paramètres biochimiques			
Hypophosphatémie	14	14	21
Hypokaliémie	9	14	17
Hypocalcémie	6	9	14
Taux élevés d'ALT	4	3	8
Taux élevés d'AST	2	1	5
Bilirubinémie élevée	3	2	4
Taux élevés de créatinine	3	1	1

^a Posologie initiale de SPRYCEL non recommandée pour la LMC au stade avancé et la LLA Ph+. Données fournies à des fins de comparaison avec celles de l'étude portant sur l'optimisation de la dose.

Grades selon les CTC : neutropénie (grade 3 $\geq 0,5 < 1 \times 10^9/L$, grade 4 $< 0,5 \times 10^9/L$); thrombocytopénie (grade 3 $\geq 25 < 50 \times 10^9/L$, grade 4 $< 25 \times 10^9/L$); anémie (hémoglobine : grade 3 $\geq 65 < 80$ g/L, grade 4 < 65 g/L); taux élevés de créatinine (grade 3 $> 3 \times 3-6 \times$ limite supérieure de la normale [LSN], grade 4 $> 6 \times$ LSN); bilirubinémie élevée (grade 3 $> 3-10 \times$ LSN, grade 4 $> 10 \times$ LSN); taux élevés d'AST ou d'ALT (grade 3 $> 5-20 \times$ LSN, grade 4 $> 20 \times$ LSN); hypocalcémie (grade 3 $< 7-6$ mg/dL, grade 4 < 6 mg/dL); hypophosphatémie (grade 3 $< 2-1$ mg/dL, grade 4 < 1 mg/dL); hypokaliémie (grade 3 $< 3,0 - 2,5$ mmol/L, grade 4 $< 2,5$ mmol/L).

Les effets indésirables additionnels suivants ont été relevés au cours de l'utilisation de SPRYCEL après l'autorisation de commercialisation. Étant donné que ces effets sont signalés sur une base volontaire et qu'on ignore la taille de la population, il n'est pas toujours possible d'évaluer précisément leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet entre les effets et la prise du médicament.

Troubles cardiaques :	fibrillation auriculaire/flutter auriculaire ^a
Troubles vasculaires :	thrombose/embolie (notamment embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde) ^b
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	pneumopathie interstitielle
Troubles gastro-intestinaux :	hémorragie gastro-intestinale d'issue fatale ^c

a. Habituellement signalés chez les patients âgés ou chez les patients présentant des facteurs de confusion, notamment des troubles cardiaques ou cardiovasculaires concomitants ou sous-jacents importants, ou d'autres maladies concomitantes importantes (p. ex. grave infection/septicémie, anomalies électrolytiques).

b. Habituellement signalées chez les patients présentant un cancer sous-jacent, ou d'autres facteurs de confusion ou facteurs de risque, notamment des troubles cardiovasculaires, des antécédents de chirurgie ou d'autres maladies concomitantes.

c. Habituellement signalée chez les patients présentant un cancer évolutif sous-jacent (p. ex. LMC en phase d'accélération ou LLA Ph+) ou des maladies concomitantes graves ou mettant en jeu le pronostic vital (p. ex. graves troubles gastro-intestinaux, infection ou septicémie, thrombocytopénie).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le dasatinib n'est pas un inducteur des enzymes humaines du CYP. Le dasatinib est un inhibiteur du CYP3A4 et peut diminuer la clearance métabolique des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4. À des concentrations pertinentes sur le plan clinique, le dasatinib n'inhibe pas les CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1.

Interactions médicament-médicament

Médicaments pouvant élever les concentrations plasmatiques du dasatinib

Inhibiteurs du CYP3A4 : D'après des études *in vitro*, le dasatinib est un substrat du CYP3A4. Lors d'une étude menée auprès de 18 patients présentant des tumeurs solides, l'administration concomitante de SPRYCEL à 20 mg, une fois par jour, et de kétoconazole à 200 mg, deux fois par jour, a eu pour effet de quadrupler et quintupler les valeurs de la C_{max} et de l'ASC du dasatinib, respectivement. Les substances qui inhibent l'activité du CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le jus de pamplemousse) peuvent ralentir le métabolisme et élever les concentrations de dasatinib (voir les sections MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Interactions médicamenteuses et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques du dasatinib

Inducteurs du CYP3A4 : Les données provenant d'une étude menée chez 20 sujets en santé, chez lesquels on a administré une seule dose de SPRYCEL le matin, suivant l'administration le soir, pendant huit jours consécutifs, de 600 mg de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, ont révélé une réduction de la C_{max} et de l'ASC moyennes du dasatinib de 81 % et de 82 %, respectivement. De plus, on a noté un allongement de l'intervalle QTc > 30 msec, par rapport aux données de l'enregistrement ÉCG initial, chez un nombre plus élevé d'hommes en santé si une seule dose de dasatinib était administrée 12 heures après l'administration de rifampicine plutôt que si le dasatinib était administré seul (25 % vs 10 % n = 20). Aucun sujet n'a présenté d'intervalle QTcF de plus de 450 msec ni de changement par rapport aux valeurs initiales > 60 msec (voir les sections MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire; Interactions médicamenteuses et TOXICOLOGIE : Étude de pharmacologie portant sur l'innocuité).

Anti-acides : Les données précliniques indiquent que la solubilité du dasatinib dépend du pH. Lors d'une étude menée chez 24 sujets en santé, l'administration de 30 mL d'hydroxyde d'aluminium/d'hydroxyde de magnésium, deux heures avant une seule dose de 50 mg de SPRYCEL, n'a été associée à aucun changement pertinent de l'ASC ou de la C_{max} du dasatinib. Au contraire, lorsqu'on a administré 30 mL d'hydroxyde d'aluminium/d'hydroxyde de magnésium aux mêmes sujets en même temps qu'une dose de 50 mg de SPRYCEL, on a observé une réduction de 55 % de l'ASC du dasatinib et de 58 % de sa C_{max} (voir la section MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Interactions médicamenteuses).

Famotidine : Lors d'une étude menée chez 24 sujets en santé, l'administration d'une seule dose de 50 mg de SPRYCEL 10 heures après la prise de famotidine a diminué l'ASC et la C_{max} de SPRYCEL de 61 % et de 63 %, respectivement (voir la section MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Interactions médicamenteuses).

Médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par le dasatinib

Substrats du CYP3A4 : Les données portant sur l'administration d'une seule dose provenant d'une étude menée chez 54 sujets en santé indiquent que la C_{max} et l'ASC moyennes de la simvastatine, un substrat prototype du CYP3A4, ont augmenté de 37 % et de 20 %, respectivement, lorsque la simvastatine (à 80 mg) a été administrée en association avec une seule dose de 100 mg de SPRYCEL. De plus, chez trois sujets en santé (n = 48), on a noté un allongement de l'intervalle QTc > 30 msec, par rapport aux données de l'enregistrement ÉCG initial, après l'administration concomitante d'une seule dose de dasatinib et de simvastatine. Aucun sujet n'a présenté d'intervalle QTcF de plus de 450 msec ni de changement par rapport aux valeurs initiales > 60 msec. L'effet des substrats du CYP3A4 sur la pharmacocinétique du dasatinib n'a pas été étudié (voir la section MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire ; Interactions médicamenteuses).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les recommandations posologiques actuelles sont fondées sur les résultats de deux études de phase III à répartition aléatoire portant sur l'optimisation de la dose dans le traitement de la LMC en phase chronique et au stade avancé et de la LLA Ph+ (voir la section ÉTUDES CLINIQUES).

- La posologie de départ recommandée de SPRYCEL (dasatinib) chez les patients atteints de LMC en phase chronique est de 100 mg une fois par jour, administrée par voie orale, soit le matin, soit le soir.
- La posologie de départ recommandée de SPRYCEL chez les patients atteints de LMC au stade avancé, de LMC en crise myéloblastique ou de LMC en crise lymphoblastique est de 140 mg une fois par jour, administrée par voie orale, soit le matin, soit le soir.
- La posologie de départ recommandée de SPRYCEL chez les patients atteints de LLA Ph+ est de 140 mg une fois par jour, administrée par voie orale, soit le matin, soit le soir.

SPRYCEL peut être pris sans égard au repas. Les comprimés ne devraient pas être écrasés ni coupés; ils devraient être avalés tels quels.

Lors des études cliniques, le traitement par SPRYCEL a été maintenu jusqu'au moment où la maladie a évolué ou jusqu'à ce que le patient devienne intolérant au médicament. L'effet de l'arrêt du traitement après l'atteinte d'une réponse cytogénétique complète (CCyR) n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation.

Les inhibiteurs du CYP3A4, comme le kétoconazole, peuvent **élever** les concentrations plasmatiques de SPRYCEL. Il est recommandé d'opter pour un médicament concomitant dont le pouvoir d'inhibition enzymatique est faible ou nul. Si SPRYCEL doit être administré en association avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, une diminution de la dose quotidienne à 20

ou 40 mg doit être envisagée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Interactions médicamenteuses et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Augmentation de la dose

Lors des études cliniques menées chez des patients adultes atteints d'une LMC ou d'une LLA Ph+, on a autorisé l'augmentation de la dose à 140 mg, une fois par jour (LMC en phase chronique), ou à 180 mg, une fois par jour (LMC au stade avancé et LLA Ph+), chez les patients qui n'avaient pas obtenu une réponse hématologique ou cytogénétique à la posologie recommandée.

Adaptation posologique en raison des réactions indésirables

Aplasie médullaire

Lors des études cliniques, l'aplasie médullaire a été prise en charge par l'interruption de l'administration des doses, la réduction de la dose ou l'abandon du traitement à l'étude. On a utilisé des facteurs de croissance hématopoïétiques chez les patients atteints d'une aplasie médullaire résistante. Les consignes concernant l'adaptation posologique sont résumées au tableau 6.

Tableau 6 : Adaptations posologiques en présence de neutropénie et de thrombocytopénie

<p>LMC en phase chronique (dose de départ de 100 mg, une fois par jour)</p>	<p>TAPN* < $0,5 \times 10^9/L$ et/ou nombre de plaquettes < $50 \times 10^9/L$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arrêter le traitement par SPRYCEL jusqu'à ce que le taux absolu de polynucléaires neutrophiles (TAPN) soit $\geq 1,0 \times 10^9/L$ et que le nombre de plaquettes soit $\geq 50 \times 10^9/L$. 2. Reprendre le traitement par SPRYCEL à la dose de départ initiale. 3. Si le nombre de plaquettes est < $25 \times 10^9/L$ et/ou la récurrence du TAPN < $0,5 \times 10^9/L$ se poursuit pendant plus de 7 jours, répéter la 1^{re} étape et reprendre le traitement par SPRYCEL à une dose réduite de 80 mg une fois par jour (deuxième épisode) ou interrompre le traitement (troisième épisode).
<p>LMC en phase d'accélération, LMC en crise blastique et LLA Ph+ (dose de départ de 140 mg, une fois par jour)</p>	<p>TAPN < $0,5 \times 10^9/L$ et/ou nombre de plaquettes < $10 \times 10^9/L$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vérifier si la cytopénie est liée à la leucémie (aspirat d'une ponction médullaire ou biopsie). 2. Si la cytopénie n'est pas liée à la leucémie, arrêter le traitement par SPRYCEL jusqu'à ce que le TAPN soit $\geq 1,0 \times 10^9/L$ et que le nombre de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/L$ et reprendre le traitement à la dose de départ initiale. 3. S'il y a récurrence de la cytopénie, répéter la 1^{re} étape et reprendre le traitement par SPRYCEL à une dose réduite de 100 mg, une fois par jour, (deuxième épisode) ou de 80 mg, une fois par jour (troisième épisode). 4. Si la cytopénie est liée à la leucémie, envisager d'augmenter la dose à 180 mg, une fois par jour.

*TAPN : taux absolu de polynucléaires neutrophiles

Réactions indésirables non hématologiques

Si une réaction indésirable non hématologique grave se manifeste lors du traitement par SPRYCEL, il faut arrêter le traitement jusqu'à ce que les symptômes disparaissent ou diminuent. On peut par la suite reprendre le traitement, s'il y a lieu, à une plus faible dose selon la gravité initiale de la complication.

Enfants (< 18 ans) : L'administration de SPRYCEL aux enfants âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée en raison du manque de données sur l'innocuité et l'efficacité du médicament.

Insuffisance hépatique : Aucun essai clinique n'a évalué la pharmacocinétique de SPRYCEL à des doses de 70 à 100 mg chez des patients présentant un dysfonctionnement hépatique. SPRYCEL devrait être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave (voir la section MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance rénale : Aucune étude clinique n'a été menée sur le traitement par SPRYCEL chez des patients présentant un dysfonctionnement rénal (les patients présentant une concentration de créatinine sérique de plus de 1,5 fois la limite supérieure de la normale ont été exclus des études). Étant donné que la clearance rénale du dasatinib et de ses métabolites est inférieure à 4 %, on ne prévoit pas une diminution de la clearance corporelle totale chez les insuffisants rénaux.

SURDOSAGE

L'expérience sur le surdosage de SPRYCEL lors des études cliniques se limite à des cas isolés. La dose la plus élevée ingérée signalée était de 280 mg par jour, prise pendant une semaine par deux patients chez qui on a observé une diminution significative du nombre de plaquettes. Puisque SPRYCEL peut entraîner une dépression médullaire grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES), on doit surveiller de près les patients qui ont pris une dose plus élevée que celle recommandée afin de déceler tout signe de dépression médullaire et prendre les mesures thérapeutiques de soutien qui s'imposent.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le dasatinib inhibe l'activité de la protéine BCR-ABL kinase et des kinases de la famille SRC (LYN, HCK), ainsi que d'un certain nombre d'autres kinases, incluant la c-KIT, les kinases porteuses du récepteur éphrine (EPH) et celles porteuses du récepteur PDGFβ. Le dasatinib est un puissant inhibiteur de la BCR-ABL kinase et des kinases de la famille SRC, dont la puissance s'exerce à une concentration sousnanomolaire. Il se lie non seulement à la forme inactive de l'enzyme, mais également à sa conformation active.

Pharmacodynamie

Le dasatinib est actif *in vitro* contre les lignées de cellules leucémiques représentant des variantes de la maladie sensible et résistante à l'imatinib. Ces études précliniques montrent que le dasatinib peut surmonter la résistance à l'imatinib, découlant de la surexpression de la BCR-ABL, des mutations du domaine de la BCR-ABL kinase (14 mutations sur 15, le T3151 excepté), de l'activation des voies alternes de signalisation touchant les kinases de la famille SRC (LYN, HCK), ainsi que de la surexpression du gène de résistance à l'action de plusieurs médicaments (MDR1).

Lors d'expériences *in vivo* menées séparément sur des modèles de souris atteintes de LMC, le dasatinib a empêché l'évolution de la LMC, de la phase chronique à la crise blastique et a prolongé la survie des souris porteuses de lignées cellulaires de LMC de l'humain (voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de SPRYCEL (dasatinib) a été évaluée chez 229 sujets en santé et chez 84 patients souffrant de leucémie.

Absorption : Le dasatinib est rapidement absorbé par suite de l'administration par voie orale. On a observé l'atteinte des concentrations maximales de 0,5 à 3 heures après l'administration. La demi-vie terminale moyenne globale du dasatinib est de 5 à 6 heures environ.

Distribution : Chez les patients, SPRYCEL présente un volume apparent de distribution important (2 505 L), ce qui laisse supposer que le médicament est largement distribué dans l'espace extravasculaire.

Métabolisme : Le dasatinib est fortement métabolisé chez les humains. Lors d'une étude menée chez huit sujets en santé ayant reçu 100 mg de dasatinib marqué au ¹⁴C, le dasatinib sous forme inchangée représentait 29 % de la radioactivité en circulation dans le plasma. La concentration plasmatique et l'activité mesurée *in vitro* indiquent que les métabolites du dasatinib ne joueront probablement pas de rôle important dans la pharmacologie du médicament. Le CYP3A4 est une enzyme importante responsable du métabolisme du dasatinib.

Excrétion : Le dasatinib est principalement éliminé dans les fèces, principalement sous forme de métabolites. Par suite de l'administration par voie orale d'une seule dose de dasatinib marqué au ¹⁴C, environ 89 % de la dose a été éliminée en l'espace de 10 jours, et des fractions de 4 % et de 85 % de la radioactivité administrée ont été récupérées dans l'urine et dans les fèces, respectivement. Le dasatinib sous sa forme inchangée représente 0,1 % et 19 % de la dose administrée dans l'urine et les fèces, respectivement, le reste de la dose étant constituée de métabolites.

Populations particulières et états pathologiques :

Enfants : On n'a mené aucune étude clinique sur l'administration de SPRYCEL chez les enfants.

Insuffisance hépatique : L'effet de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de dasatinib a été évalué chez huit sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée à qui on a administré 50 mg de SPRYCEL et chez cinq sujets atteints d'insuffisance hépatique grave à qui on a administré 20 mg de SPRYCEL, par rapport à des sujets appariés en bonne santé à qui on a administré SPRYCEL à 70 mg. On a observé une réduction de 47 % et de 8 %, respectivement, de la C_{max} et de l'ASC moyennes du dasatinib corrigées en fonction de la dose de 70 mg chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée, par rapport aux sujets dont la fonction hépatique était normale. On a observé une réduction de 43 % et de 28 %, respectivement, de la C_{max} et de l'ASC moyennes du dasatinib corrigées en fonction de la dose à 70 mg chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave, par rapport aux sujets dont la fonction hépatique était normale. L'insuffisance hépatique n'a pas entraîné de modification cliniquement significative sur le plan de l'exposition au dasatinib aux doses étudiées. Toutefois, aucune donnée pharmacocinétique n'a été recueillie auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique traités par SPRYCEL à une dose de 70 à 100 mg. En raison des limites de cette étude clinique, on recommande la prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : On n'a mené aucune étude clinique sur l'administration de SPRYCEL à des patients atteints d'un dysfonctionnement rénal. Une fraction inférieure à 4 % de SPRYCEL et de ses métabolites est excrétée par les reins (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Électrocardiographie : Lors de cinq études cliniques de phase II menées chez des patients atteints de leucémie, on a effectué une ÉCG, au début du traitement et d'autres, en cours de traitement à des moments établis à l'avance. Ces tracés d'ÉCG ont été interprétés à un seul endroit dans le cas de 865 patients recevant SPRYCEL à 70 mg, deux fois par jour. On a corrigé l'intervalle QT en fonction de la fréquence cardiaque à l'aide de la formule de Fridericia. À tous les moments établis dans le temps, le 8^e jour suivant l'administration de la dose, les changements moyens par rapport aux valeurs initiales de l'intervalle QTcF ont été de 4 à 6 msec, avec des limites supérieures des intervalles de confiance à 95 % associés < 7 msec et des limites inférieures des intervalles de confiance à 95 % > - 2 msec. Sur les 2 182 patients traités par SPRYCEL au cours d'essais cliniques, 21 patients (< 1 %) ont présenté un intervalle QTcF > 500 msec (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicamenteuses

Voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Interactions médicament-aliments

Les données provenant d'une étude menée chez 54 sujets en santé ayant reçu une seule dose de 100 mg de dasatinib, 30 minutes après la consommation d'un repas riche en graisses, ont indiqué une augmentation de 14 % de l'ASC moyenne du dasatinib. L'ingestion d'un repas pauvre en graisses 30 minutes avant la dose de dasatinib a entraîné une augmentation de 21 % de l'ASC moyenne du dasatinib. Ces observations ne représentent pas de modifications de l'exposition, pertinentes sur le plan clinique.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les comprimés SPRYCEL (dasatinib) devraient être conservés à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.

CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

On devrait adopter les méthodes de manipulation et de mise au rebut appropriées liées aux médicaments anticancéreux. Plusieurs lignes directrices ont été publiées sur ce sujet. Il n'y a pas de consensus général sur le fait que toutes les mesures recommandées dans ces lignes directrices soient nécessaires ou appropriées.

Les comprimés SPRYCEL (dasatinib) sont composés d'un noyau (renfermant la substance active), entouré d'un pelliculage pour prévenir l'exposition du personnel des pharmacies ou des établissements de santé à la substance médicamenteuse active. Toutefois, dans le cas où les comprimés seraient broyés ou brisés, ces personnes devraient porter des gants jetables spécialement conçus pour la chimiothérapie. Les femmes enceintes travaillant dans ces milieux devraient éviter tout contact avec des comprimés broyés et/ou brisés.

PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le noyau des comprimés enrobés SPRYCEL (dasatinib) destinés à l'administration par voie orale, dans des teneurs de 20 mg, de 50 mg, de 70 mg et de 100 mg de dasatinib (sous forme monohydratée), contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. Le pelliculage contient les ingrédients inactifs suivants : hypromellose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

Le comprimé SPRYCEL à 20 mg est blanc à blanc cassé, biconvexe, rond et pelliculé et il porte l'inscription «BMS» sur un côté et «527» sur l'autre.

Le comprimé SPRYCEL à 50 mg est blanc à blanc cassé, biconvexe, ovale et pelliculé et il porte l'inscription «BMS» sur un côté et «528» sur l'autre.

Le comprimé SPRYCEL à 70 mg est blanc à blanc cassé, biconvexe, rond et pelliculé et il porte l'inscription «BMS» sur un côté et «524» sur l'autre.

Le comprimé SPRYCEL à 100 mg est blanc à blanc cassé, biconvexe, ovale et pelliculé et il porte l'inscription «BMS 100» sur un côté et «852» sur l'autre.

Les comprimés pelliculés SPRYCEL à 20 mg, à 50 mg et à 70 mg sont présentés dans des flacons de polyéthylène haute densité (PÉHD) de 60 comprimés.

Les comprimés pelliculés SPRYCEL à 100 mg sont présentés dans des flacons de polyéthylène haute densité (PÉHD) de 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

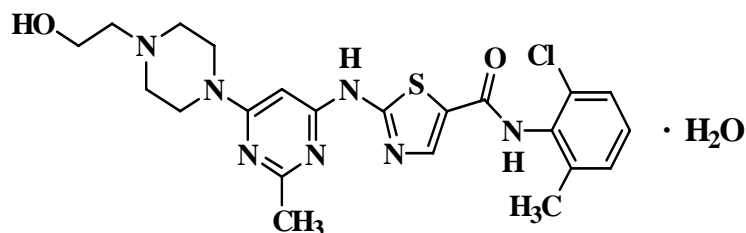
Substance médicamenteuse

Nom propre : dasatinib

Nom chimique : *N*-(2-chloro-6-méthylphényl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazinyl]-2-méthyl-4-pyrimidinyl]amino]-5-thiazolecarboxamide monohydraté

Formule moléculaire : $C_{22}H_{26}ClN_7O_2S \cdot H_2O$

Formule développée :



Poids moléculaire : 488,01 (base anhydre libre)

Propriétés physicochimiques : Le dasatinib est une poudre dont la couleur varie de blanc à blanc cassé et qui peut contenir des grumeaux. Son point de fusion se situe entre 280 et 286 °C. La substance médicamenteuse est insoluble dans l'eau (0,008 mg/mL) à 24 ± 4 °C. Le pH d'une solution aqueuse saturée de dasatinib est d'environ 6,0. On a déterminé que les deux constantes d'ionisation de base (K_a) étaient 6,8 et 3,1, et que la K_a de la solution faiblement acide était 10,9. Les solubilités du dasatinib dans divers solvants à 24 ± 4 °C sont les suivantes : le dasatinib est légèrement soluble dans l'éthanol (USP), le méthanol, le polyéthylène glycol 400 et le propylène glycol, très légèrement soluble dans l'acétone et l'acétonitrile et pratiquement insoluble dans l'huile de maïs.

ÉTUDES CLINIQUES

On a mené quatre études de phase II multicentriques, à volet unique pour déterminer l'efficacité et l'innocuité de SPRYCEL chez les patients atteints d'une LMC ou d'une LLA Ph⁺ qui présentaient une résistance ou une intolérance au traitement par l'imatinib. Le critère d'évaluation principal des essais menés chez des patients atteints de LMC en phase chronique était la réponse cytogénétique

majeure et le critère d'évaluation principal des essais menés chez des patients atteints de LMC au stade avancé ou d'une LLA Ph+ était la réponse hématologique majeure.

Chez les patients atteints de LMC en phase chronique, on a défini la résistance à l'imatinib comme suit : 1) une élévation du nombre de leucocytes après le début du traitement par l'imatinib, 2) l'échec en termes d'atteinte d'une réponse hématologique complète, après 3 à 6 mois de traitement par l'imatinib, 3) la perte de la réponse hématologique complète, à tout moment au cours du traitement, 4) l'échec en termes d'atteinte d'une réponse cytogénétique, après 6 mois de traitement par l'imatinib, 5) l'échec en termes d'atteinte d'une réponse cytogénétique majeure, après 12 mois de traitement ou 6) la perte de la réponse cytogénétique majeure à tout moment au cours du traitement par l'imatinib. On a considéré que les patients étaient intolérants à l'imatinib s'ils avaient manifesté une toxicité non hématologique de grade 3 ou plus, selon la classification CTC, liée à l'imatinib, ou toute toxicité hématologique de grade 4 (CTC), liée à l'imatinib, ayant duré plus de 7 jours.

La progression, chez les patients atteints de LMC en phase chronique, était définie comme suit : 1) l'évolution de la LMC en phase d'accélération ou en crise blastique, 2) la perte de la réponse hématologique complète ou de la réponse cytogénétique majeure, ou 3) une augmentation du nombre de globules blancs (multiplication par deux par rapport au nadir à $> 20\ 000/\text{mm}^3$ ou augmentation de $50\ 000/\text{mm}^3$ à 2 reprises à au moins 2 semaines d'intervalle chez les patients ayant obtenu une réponse hématologique complète).

Lors des études chez les patients atteints de LMC au stade avancé et de la LLA PH+, on a défini la résistance à l'imatinib comme suit : absence de réponse hématologique ou la perte de réponse hématologique au cours du traitement par l'imatinib, ou évolution de la maladie passant de la phase chronique à la phase d'accélération ou de la phase chronique ou d'accélération à la crise blastique. On a considéré que les patients étaient intolérants à l'imatinib s'il a été nécessaire d'en réduire la dose pour la passer à moins de 400 mg par jour ou d'arrêter le traitement en raison d'une toxicité reliée au médicament.

La progression vers la LMC en phase d'accélération et la LLA Ph+ était définie comme suit : 1) la perte de réponse hématologique, 2) l'absence de diminution du pourcentage de blastes au cours d'une période de 4 semaines, ou 3) le passage de la phase d'accélération à la crise blastique.

Lors de l'inscription à l'étude, on n'a pas exigé le dépistage des mutations BCR-ABL. Celles-ci ont été analysées, mais n'ont pas servi à déterminer l'admissibilité ni à prendre des décisions thérapeutiques. Lors de toutes les études de phase II, 47 % des patients étaient des femmes, 85 % des sujets étaient de race blanche, 12 %, de race noire ou d'origine asiatique, 22 % étaient âgés de plus de 65 ans et 4 %, de plus de 75 ans. Aucun autre traitement de la LMC n'a été autorisé au cours de l'étude, à l'exception du chlorhydrate d'anagrélide en cas d'élévation de la numération plaquettaire ($> 700\ 000/\text{mm}^3$) et de l'hydroxyurée en présence d'un nombre de globules blancs $> 50\ 000/\text{mm}^3$, de facteurs de stimulation des colonies et d'érythropoïétine. La durée d'administration de l'hydroxyurée était limitée à deux semaines, approximativement, pendant la participation à l'étude. Les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques mesurés lors des études de phase II à volet unique sont indiqués au tableau 8.

Tableau 7 - Durée du traitement par SPRYCEL lors d'études portant sur la LMC

Population à l'étude	n	Médiane (mois) (intervalle)	≤ 3 mois N (%)	> 3 - 6 mois N (%)	≥ 6 – 12 mois N (%)	≥ 12-24 mois N (%)	> 24 mo N (%)
LMC en phase chronique	488	24 (<1 - 31)	45 (9)	31 (6)	57 (12)	113 (23)	242 (50)
LMC en phase d'accélération	174	13 (<1 - 29)	27 (16)	19 (11)	39 (22)	35 (20)	54 (31)
LMC en crise myéloblastique	109	4 (<1 - 29)	41 (38)	23 (21)	18 (17)	14 (13)	13 (12)
LMC en crise lymphoblastique	48	3 (<1 - 28)	25 (52)	13 (27)	7 (15)	2 (4)	1 (2)
Phases combinées	819	17 (<1 - 31)	138 (17)	86 (11)	121 (15)	164 (20)	310 (38)

Bien que la posologie de 70 mg deux fois par jour utilisée dans les études de phase II ne soit pas la posologie initiale recommandée pour la LMC en phase chronique la LLA Ph+, les données de ces études sont fournies à des fins de comparaison avec celles des études de phase III portant sur l'optimisation de la dose.

LMC en phase chronique, chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib

LMC en phase chronique, chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib

Lors d'une étude de phase II à volet unique, on a analysé l'état de 387 patients (288 résistants et 99, intolérants au traitement antérieur par l'imatinib), dont 55 % avaient été traités par l'imatinib à des doses > 600 mg. En plus de l'imatinib, 35 % des patients avaient déjà reçu une chimiothérapie cytotoxique, 65 %, un traitement par l'interféron et 10 %, une greffe de cellules souches. On a observé des mutations initiales connues pour conférer une résistance à l'imatinib chez 38 % des patients. La durée médiane du traitement a été de 24 mois (voir les tableaux 7 et 8).

LMC au stade avancé et LLA Ph+ chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib

On a mené trois études de phase II ouvertes et multicentriques sur SPRYCEL dans le traitement des leucémies suivantes : 1) LMC en phase d'accélération, 2) LMC en crise myéloblastique et 3) LMC en crise lymphoblastique.

LMC en phase d'accélération, chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib

On a analysé au total l'état de 174 patients (161 présentaient une résistance et 13, une intolérance au traitement antérieur par l'imatinib), dont 52 % avaient été traités par l'imatinib à des doses supérieures à 600 mg. En plus de l'imatinib, 59 % des patients avaient déjà reçu une chimiothérapie cytotoxique, 72 %, un traitement par l'interféron et 13 %, une greffe de cellules souches. On a

observé des mutations initiales connues pour conférer une résistance à l'imatinib chez 52 % des patients. La durée médiane du traitement a été de 13 mois (voir les tableaux 7 et 8).

LMC en crise myéloblastique, chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib

On a analysé au total l'état de 109 patients (99 résistants et 10 intolérants au traitement antérieur par l'imatinib), dont 50 % avaient été traités par l'imatinib à des doses supérieures à 600 mg. En plus de l'imatinib, 61 % des patients avaient déjà reçu une chimiothérapie cytotoxique, 49 %, un traitement par l'interféron et 14 %, une greffe de cellules souches. On a observé des mutations initiales connues pour conférer une résistance à l'imatinib chez 39 % des patients. La durée médiane du traitement a été de 3,5 mois (voir les tableaux 7 et 8).

LMC en crise lymphoblastique chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib

On a analysé au total l'état de 48 patients atteints de LMC en crise lymphoblastique (42 résistants et 6 intolérants au traitement antérieur par l'imatinib), dont 52 % avaient été traités par l'imatinib à des doses supérieures à 600 mg. En plus de l'imatinib, 77 % des patients avaient déjà reçu une chimiothérapie cytotoxique, 48 %, un traitement par l'interféron et 31 %, une greffe de cellules souches. On a observé des mutations initiales connues pour conférer une résistance à l'imatinib chez 60 % des patients. La durée médiane du traitement a été de 3 mois (voir les tableaux 7 et 8).

LLA Ph+ associée à une résistance ou à une intolérance à l'imatinib

On a analysé les données sur 46 patients atteints de LLA Ph+ (44 cas de résistance à un traitement antérieur par l'imatinib et 2 cas d'intolérance), dont 46 % avaient été traités par l'imatinib à des doses supérieures à 600 mg. En plus de l'imatinib, 91 % avaient reçu au préalable une chimiothérapie cytotoxique, 9 %, un traitement par l'interféron et 37 %, une greffe de cellules souches. Chez 67 % des patients, on a noté des mutations initiales reconnues pour conférer une résistance à l'imatinib. La durée médiane du traitement a été de 3 mois. (Voir tableau 8.)

Tableau 8 : Résultats d'efficacité lors des études cliniques de phase II à volet unique portant sur SPRYCEL*

	Phase chronique (n = 387)	Phase d'accélération (n = 174)	Crise myéloblastique (n = 109)	Crise lymphoblastique (n = 48)	LLA Ph+ (n = 46)
Réponse hématologique^a (%) (IC à 95 %)					
Réponse hématologique majeure	sans objet	64 (57 - 72)	33 (24 - 43)	35 (22 - 51)	41 (27 - 57)
Réponse hématologique complète**	91 (88 - 94)	50 (42 - 58)	26 (18 - 35)	29 (17 - 44)	35 (21 - 50)
Aucune preuve de leucémie	sans objet	14 (10 - 21)	7 (3 - 14)	6 (1 - 17)	7 (1 - 18)
Durée de la réponse hématologique^b (Probabilité selon la méthode de Kaplan-Meier ; %)					
1 an	92 (57-67)	79 (71-87)	71 (55-87)	29 (3-56)	32 (8-56)
2 ans	83 (78-87)	60 (50-70)	41 (21-60)	10 (0-28)	24 (2-47)
Durée médiane de la réponse hématologique complète/ réponse hématologique majeure (mois)	Durée médiane pas encore obtenue	Durée médiane pas encore obtenue	22,4 (14,3 - .)	4,9 (3,3-15,0)	7,6 (4,8-14,5)
Réponse cytogénétique^c (%)***					
Réponse cytogénétique majeure (IC à 95 %)	62 (57 - 67)	40 (33 - 48)	34 (25-44)	52 (37-67)	57 (41 - 71)
Réponse cytogénétique majeure, basée sur un nombre de métaphases \geq 20	59	36	23	44	48
Durée médiane de la réponse cytogénétique majeure (mois)	Durée médiane pas encore obtenue	Durée médiane pas encore obtenue	16,8 (7,4 - .)	4,1 (1,9 - 7,9)	6,3 (3,8-11,1)
Réponse cytogénétique complète	54 (48-59)	33 (26-41)	27 (19-36)	46 (31-61)	54 (39 - 69)
Réponse cytogénétique complète, basée sur un nombre de métaphases \geq 20	50	29	18	38	46

* La posologie de 70 mg deux fois par jour n'est pas la posologie initiale recommandée. Les données sont fournies à des fins de comparaison avec celles des études de phase III portant sur l'optimisation de la dose.

^a Critères de réponse hématologique (toutes les réponses ont été confirmées après 4 semaines):

Réponse hématologique majeure = Réponse hématologique complète + aucune preuve de leucémie

Réponse hématologique complète (LMC en phase chronique) : nombre de leucocytes \leq LSN selon le protocole de l'établissement, nombre de plaquettes $< 450\ 000/\text{mm}^3$, absence de cellules blastiques ou de promyélocytes dans le sang périphérique, taux de myélocytes et de métamyélocytes $< 5\%$ dans le sang périphérique, nombre de basophiles dans le sang périphérique $< 20\%$ et aucune atteinte extramédullaire.

Réponse hématologique complète (LMC au stade avancé /LLA Ph+) : nombre de leucocytes \leq LSN selon le protocole de l'établissement, nombre absolu de neutrophiles $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$, nombre de plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, absence de cellules blastiques et de promyélocytes dans le sang périphérique, taux de cellules blastiques dans la moelle osseuse $\leq 5\%$, taux de myélocytes et de métamyélocytes $< 5\%$ dans le sang périphérique, nombre de basophiles dans le sang périphérique $< 20\%$ et aucune atteinte extramédullaire.

Aucune preuve de leucémie : mêmes critères que ceux de la réponse hématologique complète à l'exception du nombre absolu de neutrophiles qui est de $\geq 500/\text{mm}^3$ et $< 1\ 000/\text{mm}^3$ et/ou du nombre de plaquettes qui est de $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ et $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$.

^b **Durée de la réponse hématologique complète pour la LMC en phase chronique** : durée de la réponse hématologique majeure pour la LMC en phase d'accélération et la LLA Ph+

^c **Critères de réponse cytogénétique** : réponse complète (0 % métaphases Ph+) ou partielle ($> 0\%$ - 35 %). La réponse cytogénétique majeure (0 % - 35 %) cumule les réponses complète et partielle. Aucune confirmation de la réponse n'était exigée

* *Au total, 223 des 387 patients (58 %) atteints d'une LMC en phase chronique présentaient une numération globulaire anormale au moment de leur admission à l'étude. De ces patients, 203 (91 %) ont obtenu une réponse hématologique complète par rapport à une valeur initiale anormale (nombres de globules blancs élevés qui sont redevenus normaux et qui se sont maintenus pendant au moins quatre semaines, sans aucun autre traitement concomitant).

*** Tous les patients ne présentaient pas d'anomalies cytogénétiques au moment de leur admission à l'étude :

- Au total, 346 des 387 patients (89 %) atteints d'une LMC en phase chronique présentaient des anomalies cytogénétiques au moment de leur admission à l'étude.
- Au total, 167 des 174 patients (96 %) atteints d'une LMC en phase d'accélération présentaient des anomalies cytogénétiques au moment de leur admission à l'étude.
- Au total, 104 des 109 patients (95 %) atteints d'une LMC en crise myéloblastique présentaient des anomalies cytogénétiques au moment de leur admission à l'étude.
- Au total, 39 des 48 patients (81 %) atteints d'une LMC en crise lymphoblastique présentaient des anomalies cytogénétiques au moment de leur admission à l'étude.
- Au total, 32 des 46 patients (70 %) atteints de LLA Ph+ présentaient des anomalies cytogénétiques au moment de leur admission à l'étude.

Les critères de réponse hématologique pour les cas de LMC aux stades avancés (phase d'accélération et crise blastique) ont inclus un concept de « réponse hématologique majeure ». Cette réponse combine deux critères sous une seule catégorie générale soit une réponse hématologique complète et aucune preuve de leucémie. Ce changement a été apporté pour mettre en évidence une observation, soit que la durabilité de la réponse chez les patients ne présentant aucun signe de leucémie est similaire à celle des patients ayant une réponse hématologique complète. Toutefois, les patients ne présentant aucun signe de leucémie peuvent manifester un certain degré de neutropénie ou de thrombocytopenie, en raison des traitements antérieurs de la LMC de longue durée et par conséquent, ne satisfont pas à tous les critères d'une réponse hématologique complète.

Selon les estimations par la méthode de Kaplan-Meier (qui sont de nature descriptive puisqu'elles proviennent d'essais sans répartition aléatoire à volet unique), le pourcentage de survie sans progression après 2 ans était de 80 % (IC à 95 % : 75 %-84 %) chez les patients atteints de LMC en phase chronique, de 46 % (IC à 95 % : 38 %-54 %) chez ceux atteints de LMC en phase d'accélération, de 20 % (IC à 95 % : 11 %-29 %) chez ceux atteints de LMC en crise myéloblastique, de 5 % (IC à 95 % : 0 %-13 %) chez ceux atteints de LMC en crise lymphoblastique et de 12 % (IC à 95 % : 2 %-23 %) chez ceux atteints de LLA Ph+. Le taux de survie globale estimatif après 2 ans était de 94 % (IC à 95 % : 91 %-97 %) chez les patients atteints de LMC en phase chronique, de 72 % (IC à 95 % : 64 %-79 %) chez ceux atteints de LMC en phase d'accélération, de 38 % (IC à 95 % : 27 %-50 %) chez ceux atteints de LMC en crise myéloblastique, de 26 % (IC à 95 % : 10 %-42 %) chez ceux atteints de LMC en crise lymphoblastique et de 31 % (IC à 95 % : 16 %-47 %) chez ceux atteints de LLA Ph+.

Études à répartition aléatoire

Étude de phase II, non comparative portant sur l'administration de SPRYCEL à raison de 70 mg, deux fois par jour et sur l'administration de l'imatinib à raison de 800 mg par jour:

Lors d'une étude non comparative, les patients atteints de LMC en phase chronique et résistants à des doses d'imatinib ≤ 600 mg par jour, ont été randomisés dans un rapport 2:1 pour recevoir soit SPRYCEL à 70 mg, deux fois par jour, soit l'imatinib à 800 mg, par jour. Aucun patient intolérant à l'imatinib n'a été admis à cette étude. Bien que la posologie de 70 mg deux fois par jour utilisée dans les études de phase II ne soit pas la posologie initiale recommandée pour la LMC en phase chronique, les données de ces études sont fournies à des fins de comparaison avec celles des études de phase III portant sur l'optimisation de la dose (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître la posologie initiale recommandée). Le point d'aboutissement primaire était une réponse cytogénétique majeure à la 12^e semaine. La durée de la réponse cytogénétique majeure était l'un des critères d'évaluation secondaires. La survie sans progression (SSP) était aussi évaluée. On a autorisé des permutations pour que les patients puissent recevoir l'autre traitement à l'étude, si on observait une évolution de la maladie ou une toxicité intolérable. En cas de réponse insatisfaisante, la méthodologie de l'étude permettait d'augmenter la dose chez les patients sous SPRYCEL alors que les patients sous imatinib pouvaient recevoir SPRYCEL. La durée médiane du traitement a été de 23 mois chez les patients traités par SPRYCEL et de 3 mois chez ceux recevant l'imatinib.

Au total, 150 patients ont été randomisés : 101 dans le volet SPRYCEL et 49 dans le volet imatinib. Avant la permutation, 93 % des patients traités par SPRYCEL et 82 % des patients traités par l'imatinib avaient obtenu une réponse cytogénétique complète. Les résultats de l'évaluation de la 12^e semaine, fondée sur un nombre ≥ 20 de métaphases comptées, montrent qu'une réponse cytogénétique majeure a été atteinte chez 31% des patients sous SPRYCEL (réponse cytogénétique complète chez 18% des patients) et chez 22% des patients sous l'imatinib (réponse cytogénétique complète chez 4% des patients). Globalement, avant la permutation, une réponse cytogénétique complète a été atteinte chez 44 % des patients traités par SPRYCEL et chez 16 % des patients traités par l'imatinib. On a opté pour le traitement de rechange chez 20 des patients traités par le dasatinib et chez 39 patients recevant l'imatinib.

La progression était définie comme l'une des manifestations suivantes : l'évolution de la LMC en phase d'accélération ou en crise blastique, la perte de la réponse hématologique complète ou de la réponse cytogénétique majeure ou le décès toutes causes confondues.

Selon la courbe de Kaplan-Meier, la proportion de patients traités par le dasatinib chez qui la réponse cytogénétique majeure a été maintenue pendant 1 an et 18 mois était de 92 % (IC à 95% : [85 % - 100 %]) et de 90 % (IC à 95 % : [82 % - 98 %]) ; La proportion de patients chez qui la réponse cytogénétique complète a été maintenue pendant 1 an et 18 mois était de 97%, IC à 95% : [92%-100%] 94 %, IC à 95 % : [87 % - 100 %]), respectivement. La proportion de patients ayant obtenu un taux de survie sans progression (SSP) pendant 1 an et 2 ans était de 91 % (IC à 95 % : [85% - 97%]) et de 86 % (IC à 95 % : [78 % - 93 %]), respectivement.

Selon la courbe de Kaplan-Meier, la proportion de patients traités par l'imatinib chez qui la réponse cytogénétique majeure a été maintenue pendant 1 an et 18 mois était de 74 % (IC à 95% : [49 % - 100 %]) et de 74 % (IC à 95 % : [49 % - 100 %]) ; La proportion de patients chez qui la réponse cytogénétique complète a été maintenue pendant 18 mois était de 100%. La proportion de patients ayant obtenu un taux de survie sans progression (SSP) pendant 1 an et 2 ans était de 73 % (IC à 95 % : [54% - 91%]) et de 65 % (IC à 95 % : [43 % - 87 %]), respectivement.

Étude de phase III portant sur l'optimisation de la dose dans le traitement de la LMC en phase chronique : Une étude ouverte à répartition aléatoire a été menée chez des patients atteints de LMC en phase chronique en vue de comparer l'efficacité de SPRYCEL administré une fois par jour à celle de SPRYCEL administré deux fois par jour. Le critère d'évaluation principal était la réponse cytogénétique majeure chez les patients réfractaires à l'imatinib. Le principal critère d'évaluation secondaire était la réponse cytogénétique majeure obtenue en fonction de la dose quotidienne totale administrée chez les patients réfractaires à l'imatinib. Les autres critères d'évaluation secondaires comprenaient la durée de la réponse cytogénétique majeure et la survie globale. Au total 670 patients, parmi lesquels 497 étaient réfractaires à l'imatinib, ont été répartis au hasard pour recevoir SPRYCEL à raison 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. La durée médiane du traitement a été de 22 mois.

On a défini la résistance à l'imatinib comme l'échec en termes d'atteinte d'une réponse hématologique complète (après 3 mois), d'une réponse cytogénétique majeure (après 6 mois) ou d'une réponse cytogénétique complète (après 12 mois) ou comme la perte d'une réponse moléculaire antérieure (augmentation simultanée $\geq 10\%$ de métaphases Ph+), de la réponse cytogénétique ou de la réponse hématologique.

La progression dans la phase chronique de la LMC était définie comme l'une des manifestations suivantes : la perte de la réponse hématologique complète ou de la réponse cytogénétique majeure, l'absence de réponse hématologique complète et l'augmentation du nombre de globules blancs, l'évolution de la LMC en phase d'accélération ou en crise blastique, une augmentation $\geq 30\%$ du nombre de métaphases Ph+ ou la mort.

Les résultats décrits ci-dessous sont fondés sur un suivi minimal de 24 mois.

L'efficacité de SPRYCEL a été démontrée dans tous les groupes traités par SPRYCEL. L'efficacité d'une dose unique quotidienne était comparable (non-infériorité) à celle d'une dose biquotidienne pour le principal critère d'évaluation de l'efficacité, chez les patients réfractaires à l'imatinib (différence sur le plan de la réponse cytogénétique majeure de 1,9 %; IC à 95 % [-6,8 % à 10,6 %]). Selon le principal critère d'évaluation secondaire de l'étude, l'efficacité était également comparable (non-infériorité) chez les patients réfractaires à l'imatinib recevant une dose quotidienne totale de 100 mg et chez ceux recevant une dose quotidienne totale de 140 mg (différence sur le plan de la réponse cytogénétique majeure de -0,2 %; IC à 95 % [-8,9 % à 8,5 %]). Les résultats d'efficacité sont présentés au tableau 9.

Tableau 9 : Efficacité de SPRYCEL dans l'étude de phase III portant sur l'optimisation de la dose (LMC en phase chronique)

	100 mg 1 f.p.j. n = 167	50 mg 2 f.p.j. ^a n = 168	140 mg 1 f.p.j. ^a n = 167	70 mg 2 f.p.j. ^a n = 168
Tous les patients				
Patients présentant une résistance à l'imatinib	n = 124	n = 124	n = 123	n = 126
Réponse hématologique^b (%) (IC à 95 %)				
Réponse hématologique complète	92 % (86-95)	92 % (87-96)	87 % (81-92)	88 % (82-93)
Réponse cytogénétique^c (%) (IC à 95 %)				
Réponse cytogénétique majeure				
Tous les patients	63 % (56-71)	61 % (54-69)	63 % (55-70)	61 % (54-69)
Patients présentant une résistance à l'imatinib	59 % (50-68)	56 % (47-65)	58 % (49-67)	57 % (48-66)
Réponse cytogénétique complète				
Tous les patients	50 % (42-58)	50 % (42-58)	50 % (42-58)	54 % (46-61)
Patients présentant une résistance à l'imatinib	44 % (35-53)	42 % (33-52)	42 % (33-52)	48 % (39-57)

^a Posologie initiale de SPRYCEL non recommandée pour la LMC en phase chronique.

^b Critères de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après quatre semaines) :

RHC (LMC en phase chronique) : nombre de leucocytes \leq LSN selon le protocole de l'établissement, nombre de plaquettes $< 450\ 000/\text{mm}^3$, absence de cellules blastiques ou de promyélocytes dans le sang périphérique, taux de myélocytes et de métamyélocytes $< 5\ %$ dans le sang périphérique, nombre de basophiles dans le sang périphérique $< 20\ %$ et aucune atteinte extramédullaire.

^c Critères de réponse cytogénétique : complète (0 % de métaphases Ph+) ou partielle ($> 0\ %$ -35 %). La réponse cytogénétique majeure (0 %-35 %) cumule les réponses complète et partielle.

Au total, 378 des 670 patients (56 %) atteints d'une LMC en phase chronique présentaient une numération globulaire anormale au moment de leur admission à l'étude; 317 des 378 patients (84 %) ont obtenu une réponse hématologique complète par rapport à une valeur initiale anormale (nombres de leucocytes élevés qui sont redevenus normaux et qui se sont maintenus pendant au moins quatre semaines, sans aucun autre traitement concomitant). Au total, 554 des 670 patients (83 %) présentaient des anomalies cytogénétiques au moment de leur admission à l'étude.

La réponse moléculaire majeure (définie par des transcrits de BCR-ABL $\leq 0,1\ %$ /contrôle par RQ-PCR dans des échantillons de sang périphérique) a été évaluée dans un sous-ensemble de patients qui avaient obtenu une réponse cytogénétique complète. Une réponse moléculaire majeure a été observée chez 69 % (IC à 95 % : [58 % à 79 %]) de tous les patients du groupe recevant 100 mg de SPRYCEL une fois par jour et chez 72 % (IC à 95 % : [58 % à 83 %]) des patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe; chez 70 % (IC à 95 % : [59 % à 80 %]) de tous les patients du groupe recevant 50 mg de SPRYCEL deux fois par jour et chez 69 % (IC à 95 % : [54 % à 81 %]) des patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe; chez 72 % (IC à 95 % : [60 % à 82 %]) de tous les patients du groupe recevant 140 mg de SPRYCEL une fois par jour et chez 63 % (IC à 95 % : [48 % à 76 %]) des patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe; et chez 66 % (IC à 95 % : [54 % à 76 %]) de tous les patients du groupe recevant 70 mg de SPRYCEL deux fois par jour et chez 64 % (IC à 95 % : [50 % à 76 %]) des patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe.

Selon les estimations par la méthode de Kaplan-Meier, la proportion de patients parmi ceux qui ont obtenu une réponse cytogénétique majeure après avoir reçu 100 mg de SPRYCEL une fois par jour et 70 mg de SPRYCEL deux fois par jour, et chez qui la réponse cytogénétique majeure s'est maintenue pendant 18 mois était de 93 % (IC à 95 % : [88 % à 98 %]) et de 88 % (IC à 95 % : [81 % à 95 %]), respectivement.

Selon les estimations par la méthode de Kaplan-Meier, la proportion de patients présentant une survie sans progression (SSP) après 1 an était de 90 % (IC à 95 % : [86 % à 95 %]) dans l'ensemble du groupe recevant une dose de 100 mg une fois par jour et de 88 % (IC à 95 % : [82 % à 94 %]) parmi les patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe; de 86 % (IC à 95 % : [81 % à 92 %]) dans l'ensemble du groupe recevant une dose de 50 mg deux fois par jour et de 84 % (IC à 95 % : [77 % à 91 %]) parmi les patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe; de 88 % (IC à 95 % : [82 % à 93 %]) dans l'ensemble du groupe recevant une dose de 140 mg une fois par jour et de 86 % (IC à 95 % : [80 % à 93 %]) parmi les patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe; et de 87 % (IC à 95 % : [82 % à 93 %]) dans l'ensemble du groupe recevant une dose de 70 mg deux fois par jour et de 85 % (IC à 95 % : [78 % à 91 %]) parmi les patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe. Après 2 ans, les taux estimés de survie sans progression (SSP) étaient de 80 % (IC à 95 % : [73 % à 87 %]) dans l'ensemble du groupe recevant une dose de 100 mg une fois par jour et de 77 % (IC à 95 % : [68 % à 85 %]) parmi les patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe; de 76 % (IC à 95 % : [68 % à 83 %]) dans l'ensemble du groupe recevant une dose de 50 mg deux fois par jour et de 73 % (IC à 95 % : [64 % à 82 %]) parmi les patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe; de 75 % (IC à 95 % : [67 % à 82 %]) dans l'ensemble du groupe recevant une dose de 140 mg une fois par jour et de 68 % (IC à 95 % : [59 % à 78 %]) parmi les patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe; et de 76 % (IC à 95 % : [68 % à 83 %]) dans l'ensemble du groupe recevant une dose de 70 mg deux fois par jour et de 72 % (IC à 95 % : [63 % à 81 %]) parmi les patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe.

Les taux estimés de survie globale après 1 an étaient de 96 % (IC à 95 % : [93 % à 99 %]) dans l'ensemble du groupe recevant une dose de 100 mg une fois par jour et de 94 % (IC à 95 % : [90 % à 98 %]) parmi les patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe; de 96 % (IC à 95 % : [93 % à 99 %]) dans l'ensemble du groupe recevant une dose de 50 mg deux fois par jour et de 95 % (IC à 95 % : [91 % à 99 %]) parmi les patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe; de 96 % (IC à 95 % : [93 % à 99 %]) dans l'ensemble du groupe recevant une dose de 140 mg une fois par jour et de 97 % (IC à 95 % : [93 % à 100 %]) parmi les patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe; et de 94 % (IC à 95 % : [90 % à 98 %]) dans l'ensemble du groupe recevant une dose de 70 mg deux fois par jour et de 92 % (IC à 95 % : [87 % à 97 %]) parmi les patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe. Les taux estimés de survie globale après 2 ans étaient de 91 % (IC à 95 % : [86 % à 96 %]) dans l'ensemble du groupe recevant une dose de 100 mg une fois par jour et de 89 % (IC à 95 % : [84 % à 95 %]) parmi les patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe; de 90 % (IC à 95 % : [86 % à 95 %]) dans l'ensemble du groupe recevant une dose de 50 mg deux fois par jour et de 89 % (IC à 95 % : [83 % à 94 %]) parmi les patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe; de 94 % (IC à 95 % : [90 % à 97 %]) dans l'ensemble du groupe recevant une dose de 140 mg une fois par jour et de 94 % (IC à 95 % : [89 % à 98 %]) parmi les patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe; et de 88 % (IC à 95 % : [82 % à 93 %]) dans l'ensemble du groupe recevant une dose de 70 mg deux fois par jour et de 84 % (IC à 95 % : [78 % à 91 %]) parmi les patients réfractaires à l'imatinib de ce groupe.

L'efficacité a également été évaluée chez les patients présentant une intolérance à l'imatinib. Parmi cette population de patients ayant reçu une dose de 100 mg une fois par jour, 77 % ont obtenu une réponse cytogénétique majeure, 67 % ont obtenu une réponse cytogénétique complète et 64 % ont obtenu une réponse moléculaire majeure. Selon les estimations par la méthode de Kaplan-Meier, la réponse cytologique majeure s'est maintenue pendant 1 an chez tous les patients présentant une intolérance à l'imatinib (100 %) et elle s'est maintenue pendant 18 mois chez 92 % (IC à 95% : [80 % à 100 %]) d'entre eux. Le taux estimé de survie sans progression (SSP) au sein de cette population était de 97 % (IC à 95% : [92 % à 100 %]) après 1 an et de 87 % (IC à 95% : [76 % à 99 %]) après 2 ans. Le taux estimé de survie globale était de 100 % après 1 an et de 95 % (IC à 95% : [88 % à 100 %]) après 2 ans.

Étude de phase III portant sur l'optimisation de la dose dans le traitement de la LMC au stade avancé et de la LLA Ph+. Une étude ouverte à répartition aléatoire a été menée chez des patients atteints de LMC en phase d'accélération, de LMC en crise myéloblastique, de LMC en crise lymphoblastique ou de LLA Ph+, pour comparer l'efficacité de SPRYCEL administré une fois par jour ou deux fois par jour. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse hématologique majeure. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le taux de réponse cytogénétique majeure, la durée de la réponse hématologique majeure, la survie sans progression (SSP) et la survie globale. Au total, 611 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir SPRYCEL à 140 mg une fois par jour ou à 70 mg deux fois par jour. La durée médiane du traitement a été de 14 mois chez les patients atteints de LMC en phase d'accélération, de 3 mois chez ceux atteints de LMC en crise myéloblastique, de 4 mois chez ceux atteints de LMC en crise lymphoblastique et de 3 mois chez ceux atteints de LLA Ph+.

On a défini la résistance à l'imatinib comme l'absence de réponse hématologique ou l'augmentation d'au moins 50 % du nombre de cellules blastiques dans le sang périphérique; la perte de la réponse hématologique; le passage à la crise blastique ou à la phase d'accélération accompagnée de blastes dans le sang périphérique pendant le traitement par l'imatinib.

On a défini l'évolution de la maladie comme suit :

- LMC en phase d'accélération : Perte de la réponse hématologique; évolution de la LMC en crise blastique; absence de diminution du nombre de cellules blastiques dans le sang périphérique ou la moelle osseuse par rapport au pourcentage initial; présence d'atteintes extramédullaires (ailleurs que dans la rate ou le foie); augmentation d'au moins 50 % du nombre de cellules blastiques dans le sang périphérique; ou décès.
- LMC en crise blastique ou LLA Ph+ : Perte de la réponse hématologique; absence de diminution du nombre de cellules blastiques dans le sang périphérique ou la moelle osseuse par rapport au pourcentage initial; augmentation d'au moins 50 % du nombre de cellules blastiques dans le sang périphérique; ou décès.

Les résultats décrits ci-dessous sont fondés sur un suivi minimal de 24 mois.

L'efficacité d'une dose unique quotidienne s'est révélée comparable (non-infériorité) à celle d'une dose biquotidienne pour le principal critère d'évaluation de l'efficacité (différence sur le plan de la réponse hématologique majeure de 0,8 %; intervalle de confiance à 95 % [-7,1 % à 8,7 %]). Les taux de réponse sont indiqués dans le tableau 10.

Tableau 10 : Efficacité de SPRYCEL dans l'étude de phase III portant sur l'optimisation de la dose (LMC au stade avancé et LLA Ph+)

	140 mg 1 f.p.j.				70 mg 2 f.p.j. ^a			
	Phase d'accélération (n = 158)	Crise myéloblastique (n = 75)	Crise lymphoblastique (n = 33)	LLA Ph+ (n = 40)	Phase d'accélération (n = 159)	Crise myéloblastique (n = 74)	Crise lymphoblastique (n = 28)	LLA Ph+ (n = 44)
Réponse hématologique majeure^b (IC à 95 %)	66 % (59 - 74)	28 % (18 - 40)	42 % (26 - 61)	38 % (23 - 54)	68 % (60 - 75)	28 % (19 - 40)	32 % (16 - 52)	32 % (19 - 48)
Réponse hématologique complète ^b (IC à 95 %)	47 % (40 - 56)	17 % (10 - 28)	21 % (9 - 39)	33 % (19 - 49)	52 % (44 - 60)	18 % (10 - 28)	14 % (4 - 33)	25 % (13 - 40)
Aucune preuve de leucémie ^b (IC à 95 %)	19 % (13 - 26)	11 % (5 - 20)	21 % (9 - 39)	5 % (1 - 17)	16 % (11 - 23)	11 % (5 - 20)	18 % (6 - 37)	7 % (1 - 19)
Réponse cytogénétique majeure^c (IC à 95 %)	39 % (31 - 47)	28 % (18 - 40)	52 % (34 - 69)	70 % (54 - 83)	43 % (35 - 51)	30 % (20 - 42)	46 % (28 - 66)	52 % (37 - 68)
Réponse cytogénétique complète (IC à 95 %)	32 % (25 - 40)	17 % (10 - 28)	39 % (23 - 58)	50 % (34 - 66)	33 % (26 - 41)	23 % (14 - 34)	43 % (25 - 63)	39 % (24 - 55)

^a Posologie initiale de SPRYCEL non recommandée pour la LMC au stade avancé et la LLA Ph+.

^b Critères de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après quatre semaines) : Réponse hématologique majeure = réponse hématologique complète + aucune preuve de leucémie.

Réponse hématologique complète : nombre de leucocytes \leq LSN selon le protocole de l'établissement, nombre absolu de neutrophiles $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$, nombre de plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, absence de cellules blastiques ou de promyélocytes dans le sang périphérique, taux de cellules blastiques dans la moelle osseuse $\leq 5\%$, taux de myélocytes et de métamyélocytes $< 5\%$ dans le sang périphérique, nombre de basophiles dans le sang périphérique $< 20\%$ et absence d'atteinte extramédullaire.

Aucune preuve de leucémie : mêmes critères que ceux de la réponse hématologique complète à l'exception du nombre absolu de neutrophiles qui est de $\geq 500/\text{mm}^3$ et $< 1\ 000/\text{mm}^3$, ou du nombre de plaquettes qui est de $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ et $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$.

^c La réponse cytogénétique majeure cumule les réponses complète (0 % de métaphases Ph+) et partielle ($> 0\%$ - 35 %).

IC = intervalle de confiance LSN = limite supérieure de la normale.

Au total, 529 des 611 patients (87 %) atteints d'une LMC au stade avancé ou d'une LLA Ph+ présentaient une numération globulaire anormale au moment de leur admission à l'étude; 238 des 529 patients (45 %) ont obtenu une réponse hématologique majeure par rapport à une valeur initiale anormale (nombres de leucocytes élevés qui sont redevenus normaux et qui se sont maintenus pendant au moins quatre semaines, sans aucun autre traitement concomitant).

Au total, 526 des 611 patients (86 %) présentaient des anomalies cytogénétiques au moment de leur admission à l'étude.

La durée médiane de la réponse hématologique majeure chez les patients atteints de LMC en phase d'accélération n'a été atteinte dans aucun groupe; la durée médiane de survie sans progression (SSP) était de 25 mois dans le groupe recevant une dose de 140 mg une fois par jour et de 26 mois dans le groupe recevant une dose de 70 mg deux fois par jour; et la durée médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe recevant la dose de 140 mg une fois par jour et elle a été de 31 mois dans le groupe recevant la dose de 70 mg deux fois par jour. Chez les patients atteints de LMC en crise myéloblastique, la durée médiane de réponse hématologique majeure était de 8 mois dans le groupe recevant la dose de 140 mg une fois par jour et de 9 mois dans le groupe recevant la dose de 70 mg deux fois par jour; la durée médiane de survie sans progression (SSP) était de 4 mois dans les deux groupes; et la durée médiane de survie globale était de 8 mois dans les deux groupes. Chez les

patients atteints de LMC en crise lymphoblastique, la durée médiane de réponse hématologique majeure était de 5 mois dans le groupe recevant la dose de 140 mg une fois par jour et de 8 mois dans le groupe recevant la dose de 70 mg deux fois par jour; la durée médiane de survie sans progression (SSP) était de 5 mois dans les deux groupes; et la durée médiane de survie globale était de 11 et 9 mois, respectivement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie non clinique

Les données des études approfondies *in vitro* et *in vivo* ont montré que le dasatinib est un inhibiteur puissant de la protéine BCR-ABL kinase et des kinases de la famille SRC ainsi que d'un certain nombre d'autres kinases, incluant la c-KIT, les kinases porteuses du récepteur éphrine (EPH) et celles porteuses du récepteur PDGF β . Le dasatinib est actif *in vitro* et *in vivo* dans de nombreux modèles précliniques de LMC, représentant des variantes des maladies sensibles à l'imatinib et résistantes à l'imatinib. Les études précliniques montrent que le dasatinib peut surmonter la résistance à l'imatinib qui est le résultat de mécanismes divergents touchant les domaines de mutations de la BCR-ABL kinase, la surexpression de la BCR-ABL, l'activation des voies de signalisation alternées dans lesquelles les kinases de la famille SRC jouent un rôle et la surexpression du gène de résistance à plusieurs médicaments.

Lors des études précliniques, on a montré que le dasatinib peut se fixer à la conformation active des domaines de la BCR-ABL kinase et qu'on s'attend à ce qu'il se fixe à la forme inactive. *In vitro*, le dasatinib est de 300 à 1 000 fois plus puissant que l'imatinib sur le plan de la destruction des cellules humaines de LMC qui abritent le type sauvage ou mutant de la BCR-ABL. Dans les modèles de souris de LMC, le dasatinib empêche l'évolution de la LMC en phase chronique vers la crise blastique. *In vivo*, le dasatinib a inhibé la croissance et prolongé la survie des souris porteuses de xénogreffes de lignées cellulaires de LMC sensibles à l'imatinib (incluant un modèle intracrânien) et une lignée cellulaire de LMC résistante à l'imatinib.

Pharmacocinétique préclinique

On a évalué les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion du dasatinib dans le cadre d'une série d'études *in vitro* et *in vivo*, menées sur des souris, des rats, des lapins, des chiens et des singes. Le dasatinib a présenté, *in vitro*, une bonne perméabilité intrinsèque de la membrane et a été rapidement absorbé par suite de son administration par voie orale, chez toutes les espèces d'animaux et chez l'humain.

Chez les rats et les singes, l'exposition systémique a été liée à la dose sans différence apparente quant au sexe. On n'a observé aucune accumulation notable après l'administration de doses quotidiennes répétées. Après l'administration par voie orale de dasatinib marqué au [^{14}C] à des rats, à des singes et à des humains, la radioactivité dérivée du médicament a été récupérée principalement dans les fèces (> 76 %), avec seulement une petite fraction de la dose (< 7 %) excrétée dans l'urine. Chez toutes les espèces testées, le dasatinib a subi un métabolisme important, incluant l'hydroxylation, la N-oxydation, la N-déalkylation, l'oxydation pour former un acide carboxylique, la glucuronidation et la sulfation. Chez ces espèces, le dasatinib a été le composant lié

au médicament le plus abondant dans le plasma; plusieurs métabolites oxydatifs et conjugués ont également été présents. On a aussi décelé dans le plasma des singes, tous les métabolites retrouvés dans le plasma humain. D'après le profil ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) du dasatinib, qui a été déterminé chez les souris, les rats, les lapins, les chiens et les singes, comparativement à celui des humains, le choix de ces espèces pour évaluer l'innocuité du dasatinib et de ses métabolites a été approprié.

Plusieurs enzymes ont participé au métabolisme du dasatinib, dont le CYP3A4 qui y a joué un rôle majeur. La participation du CYP3A4 a été confirmée lors des études cliniques où l'exposition au dasatinib a été substantiellement diminuée ($> 80 \%$) lorsque ce dernier a été administré 12 heures après un traitement de sept jours par la rifampine, un inducteur puissant du CYP3A4. Les données des études *in vitro* ont indiqué que le dasatinib n'a pas induit les enzymes du CYP. Il a inhibé le CYP2C8 de façon compétitive et le CYP3A4, de façon dépendante du temps. D'après la C_{\max} du dasatinib à une dose thérapeutique, la probabilité d'interactions médicament-médicament est faible lors de l'administration concomitante de médicaments qui sont des substrats du CYP2C8. Toutefois, il y a un risque d'interaction avec les médicaments qui sont des substrats du CYP3A4, étant donné que l'étude clinique portant sur l'administration concomitante du dasatinib et de la simvastatine a entraîné une augmentation modérée de l'exposition à la simvastatine et à son acide.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

On a évalué la toxicité d'une seule dose de dasatinib administrée par voie orale à des rats (doses de 30, de 100 et de 300 mg/kg) et à des singes (doses de 15, de 25 et de 45 mg/kg). Chez les rats, la dose de dasatinib à 30 mg/kg a été tolérée, mais les doses ≥ 100 mg/kg ont entraîné une toxicité grave et la mort. La morbidité et la mortalité ont été attribuées à des lésions gastro-intestinales entraînant une déplétion hydro-électrolytique et une dégradation de l'intégrité des muqueuses, une déplétion médullaire et lymphoïde, une nécrose myocardique à foyers multiples et une hémorragie.

Chez les singes, le dasatinib a été toléré à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg, tandis qu'une dose de 45 mg/kg a entraîné une toxicité grave et la mort les 1^{er} et 2^e jours. Les toxicités principales liées au médicament sont survenues au niveau cutané (hémorragie), à des doses ≥ 15 mg/kg, au niveau de l'appareil GI et des organes lymphoïdes, à des doses ≥ 25 mg/kg, et des reins, à des doses de 45 mg/kg.

Toxicité

Espèces/ souche	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N ^{bre} /sexe	Observations
Rats / SD	Gavage oral	Une seule dose	30, 100, 300	10 M 10 F	<p><u>Doses \geq 30 mg/kg</u> : Diminution de la prise d'aliments liée au médicament, selles glaireuses, pelage souillé et rêche, déshydratation, chromodacryorrhée (syndrome des larmes de sang) et chromorhinorrhée (sécrétions nasales teintées). Taille et poids du thymus réduits, poids de la rate diminué (M), poids du foie accru (F), coloration rouge, ulcération, hémorragie et/ou œdème de l'estomac, déplétion médullaire et déplétion du tissu lymphoïde au niveau du thymus, de la rate et/ou des ganglions lymphatiques. Diminution du nombre total de leucocytes, de lymphocytes, de monocytes et de plaquettes; hausses du taux de fibrinogène, d'ALT et d'AST et baisse des taux d'albumine, de protéines totales, du rapport albumine globuline, de phosphatase alcaline, de potassium, de calcium et de phosphore.</p> <p><u>Doses \geq 100 mg/kg</u> : Mortalité (55 % à la dose de 100 mg/kg, le 4^e jour; 100 %, à la dose de 300 mg/kg, le 3^e jour). Avant la mort, activité diminuée, recroquevillement, pâleur, hypothermie de surface, ptose, tremblements (F) et absence de fèces (F). Hémorragie et/ou nécrose de coagulation, infiltration par des macrophages, hémosidérose et fibrose cardiaque, coloration rouge ou noire des intestins et des ganglions lymphatiques, coloration rouge des ovaires, jaunissement du foie et rétrécissement de la rate. Entéropathie (intestin grêle), hémorragie ou ulcération dans l'intestin grêle (F, à la dose de 300 mg/kg), dilatation tubulaire rénale et vacuolisation épithéliale, hématurie accrue et hausse de la bilirubine (M), déplétion du tissu lymphoïde dans les nodules lymphoïdes intestinaux, nécrose de cellules isolées du foie (F), hémorragie des épидидymes, et dégénérescence testiculaire.</p>
Singes / Cynomolgus	Gavage oral	Une seule dose	15, 25, 45	2 M 2 F	<p><u>Doses \geq 15 mg/kg</u> : Activité diminuée, hypothermie de surface accompagnée d'une température corporelle abaissée, déshydratation et hémorragies multiples (thorax, membres, gencives, tête, cou et, chez un singe, dans la rétine). Hausses des taux d'AST, diminutions des protéines totales, des globulines et de l'albumine et hausses ou diminutions du phosphore.</p> <p><u>Doses \geq 25 mg/kg</u> : Modifications des selles (molles, liquides, sanguinolentes), pâleur des membranes muqueuses, perte de poids et consommation moindre d'aliments. Déplétion du tissu lymphoïde de la rate, des ganglions lymphatiques et des nodules lymphoïdes de l'estomac et de l'intestin et, chez un singe, œdème de l'estomac. Hausses de l'ALT et de l'azote uréique et diminutions du taux de calcium, de cholestérol, de triglycérides et de γ-GT.</p> <p><u>Dose de 45 mg/kg</u> : Mortalité (100 %, les 1^{er} et 2^e jours). Avant la mort,</p>

Espèces/ souche	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N ^{bre} /sexe	Observations
					vomissements, ainsi que tonus musculaire et tremblements accrus. Contenu rougeâtre ou anormal des intestins (F), hémorragie de la langue, coloration rouge et hémorragie de l'estomac et des intestins, dilatation des tubules corticaux du rein (F), hausses de la créatinine et du potassium (F).

Toxicités à court et à long terme

On a mené des études de toxicité portant sur l'administration par voie orale de doses répétées chez des rats, pendant une période allant de deux semaines à six mois, et chez des singes, pendant une période allant de dix jours à neuf mois. Les études de toxicité portant sur l'administration par voie orale de doses répétées ont été menées selon un schéma posologique quotidien (études de deux semaines et de six mois chez les rats) ou selon un schéma posologique comportant l'administration continue des doses pendant cinq jours et l'arrêt de l'administration pendant deux jours (étude de un mois chez les rats et études de 10 jours, de un mois et de neuf mois, chez les singes), dans le but de soutenir un plan de mise au point clinique souple. Chez les rats et les singes, les principales toxicités médicamenteuses se sont manifestées dans l'appareil GI et les organes lymphoïdes. Lors des études, on a également obtenu comme résultat constant, la toxicité hématopoïétique (touchant la moelle osseuse) chez les rats, suivant l'administration d'une seule dose ou de doses répétées de dasatinib par voie orale, laquelle était associée à des diminutions du nombre d'érythrocytes, de lymphocytes et de plaquettes. Chez les singes, une toxicité minimale de la moelle osseuse est survenue seulement chez un petit nombre d'animaux après l'administration de doses répétées et elle a été généralement accompagnée de diminutions du nombre d'érythrocytes et de lymphocytes. Lors d'une étude portant sur des singes, d'une durée de 9 mois, la toxicité liée à la gastroentéropathie, à la déplétion lymphocytaire et à d'autres sources a dicté l'euthanasie chez 50 % des animaux à des expositions seulement 0,5 fois l'exposition systémique chez l'humain, à la dose de 70 mg, deux fois par jour.

Toxicités à court terme et à long terme

Espèce/ souche	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N/dose/sexe	Observations
Rat / SD	Gavage oral	2 semaines (dose quotidienne)	1,	6 M	<u>Dose de 1 mg/kg</u> : Aucun changement lié au médicament.
			15, 30	6 F	<u>Doses ≥ 15 mg/kg</u> : Chromorhinorrhée, pelage souillé et rêche, déshydratation, selles molles et abdomen ballonné/gonflé (F, à une dose de 15 mg/kg). Distension des voies GI par des gaz, des liquides et/ou des ingesta ou des digesta. Entéropathie du gros intestin et de l'intestin grêle, œdème du gros intestin, coloration rouge des ganglions mésentériques, rétrécissement du thymus et déplétion du tissu lymphoïde de la rate, du thymus et des ganglions lymphatiques. À une dose de 15 mg/kg, changements des paramètres érythrocytaires (diminutions du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, et augmentations du nombre de réticulocytes, du VGM [volume globulaire moyen] et du la TCMH [teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine]), poids accru du foie (F) et des surrénales, et poids réduits des reins (M), du thymus et de la rate. <u>Dose de 30 mg/kg</u> : Mortalité (100 %). Avant la mort, activité diminuée, hypothermie de surface, pâleur, diarrhée, recroquevillement, ptose, amaigrissement, gain de poids diminué (F), perte de poids (M) et consommation réduite d'aliments. Coloration rouge de l'intestin grêle (M), déplétion lymphocytaire dans la rate et le thymus et déplétion hématopoïétique dans la moelle osseuse.
Rat / SD	Gavage oral	1 mois (5 jours de traitement, 2 jours sans traitement)	0,9,	15 M	<u>Doses ≥ 0,9 mg/kg</u> : Consommation réduite d'aliments (M).
			15, 25	15 F	<u>Doses ≥ 15 mg/kg</u> : Changements des paramètres érythrocytaires (diminutions du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, et augmentations du nombre de réticulocytes, du VGM et de la TCMH). Diminutions du gain de poids (M) et du poids de la rate, et augmentation du poids du foie (F). Entéropathie de l'intestin grêle et déplétion du tissu lymphoïde, œdème et/ou hémorragie au niveau du thymus. <u>Dose de 25 mg/kg</u> : Mortalité (43 %) due à une entéropathie/déplétion lymphocytaire. Distension et coloration rouge du tractus gastro-intestinal, hémorragie stomacale, œdème cœcal, coloration rouge du ganglion mésentérique, déplétion lymphocytaire dans la rate et la moelle osseuse hypocellulaire accompagnée de modifications hématologiques.
Rat / SD	Gavage oral	6 mois (dose quotidienne)	1,5, 4, 15/10/8	25 M 25 F	La dose élevée de 15 mg/kg a été passée à 10 mg/kg, à la 8 ^e semaine et, par la suite, à 8 mg/kg, à la 17 ^e semaine, en raison de la toxicité gastro-intestinale. <u>Doses ≥ 1,5 mg/kg/jour</u> : Poids du cœur accru. Modifications gastro-intestinales dont l'atrophie/la fusion/la ramification villositaire et/ou l'hyperplasie épithéliale, la vacuolisation accrue des surrénales, nombre accru

Espèce/ souche	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N/dose/sexe	Observations
					<p>de corps jaunes dans l'ovaire, incidence réduite de l'activité ovarienne acyclique, ainsi que présence de liquides dans l'utérus et métaplasie pavimenteuse réduite des glandes endométriales de l'utérus.</p> <p><u>Doses ≥ 4 mg/kg/jour</u> : L'exposition systémique au dasatinib à une dose de 4 mg/kg a été similaire à celle chez l'humain à la dose thérapeutique. Poids accrus des ovaires, du foie, des surrénales et de la thyroïde/parathyroïde, et poids réduit de l'hypophyse. Fibrose et ectasie/abcès de la fossette du cæcum et taux accru de colloïdes dans la thyroïde.</p> <p><u>Doses de 15/10/8 mg/kg</u> : Mortalité (30 %) à une exposition systémique au dasatinib de 2 à 4 fois celle chez l'humain à la dose thérapeutique. Chez les animaux survivants, abdomen gonflé, selles peu abondantes ou liquides et pelage souillé de matières fécales. Cas réversible de moelle osseuse pauvre (minimale ou modérée : 2 rats) ou nécrose des cellules individuelles (minimale : 1 rat). Changements des paramètres érythrocytaires (diminutions du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, et augmentations du VGM, de la TCMH et du nombre de réticulocytes) et des paramètres plaquettaires (nombre accru de plaquettes, agrégation plaquettaire diminuée), élévation du nombre de polynucléaires neutrophiles et du taux de fibrinogène et concentration réduite des protéines sériques (protéines totales, albumine et globulines).</p>
Chien / Beagle	Gavage oral	2 jours	5	1 M 1 F	On a interrompu l'administration de la dose après deux jours en raison d'une toxicité GI grave.
Singe / Cyno- molgus	Gavage oral	10 jours	1, 10, 15 (5 jours de traitement, 2 jours sans traitement), 25 (2-3 jours), 62,5 (une seule dose)	1 M 1 F	<p><u>Doses ≥ 1 mg/kg/jour</u> : Vomissements et modifications des selles (molles, liquides, sanguinolentes, muqueuses).</p> <p><u>Doses ≥ 15 mg/kg/jour</u> : Consommation réduite d'aliments, déplétion du tissu lymphoïde de la rate et/ou du thymus, poids réduit de la rate (à la dose de 15 mg/kg) et entéropathie minimale de l'intestin grêle (aux doses de 10 et de 15 mg/kg). Excrétion urinaire du dasatinib qui est passée de < 1 % jusqu'à 220 fois la normale, pendant une période de 10 jours, chez des guenons.</p> <p><u>Doses ≥ 25 mg/kg/jour</u> : Mortalité (75%; les deux singes à la dose de 25 mg/kg et la femelle à la dose de 62,5 mg/kg, un singe mâle, ayant reçu une seule dose, a été retiré de l'étude). Avant la mort, activité diminuée, membranes muqueuses pâles, recroquevillement et/ou hypothermie. Coloration rouge de l'estomac (dose de 25 mg/kg) et de l'intestin grêle (doses de 25 et de 62,5 mg/kg) et contenu de l'estomac et des intestins de couleur rouge (dose de 62,5 mg/kg). À la dose de 25 mg/kg, déplétion tissulaire des nodules lymphoïdes intestinaux et des ganglions mésentériques et, à la dose de 62,5 mg/kg, œdème, hémorragie et ulcération de l'intestin grêle, dilatation tubulaire et dégénérescence des reins.</p>

Espèce/ souche	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N/dose/sexe	Observations
Singe / Cyno- molgus	Gavage oral	1 mois	1,	4 M	<u>Dose de 1 mg/kg/jour</u> : Aucun effet lié au médicament.
		(5 jours de traitement, 2 jours sans traitement)	5, 15	4 F	<u>Doses ≥ 5 mg/kg/jour</u> : Modifications des selles (liquides, non formées ou absentes). <u>Dose de 15 mg/kg/jour</u> : Vomissements, gain de poids réduit (F) et chez 1 M, recroquevillement, amaigrissement et déshydratation. Contenu anormal (gaz et liquides) du cæcum et du côlon (F). Augmentations des taux d'ALT et diminutions des taux d'albumine (M). Augmentation du poids du foie et diminution du poids du thymus (M). Déplétion lymphocytaire dans la rate (M) et déplétion lymphocytaire dans le thymus.
Singe/ Cyno- molgus	Gavage oral	9 mois (5 jours de traitement, 2 jours sans traitement)	1, 3/2, 10/6/4,5	6 M 6 F	Par suite d'une toxicité GI, la dose élevée de 10 mg/kg a été passée à 6 mg/kg à la 3 ^e semaine et, de nouveau, à 4,5 mg/kg à la 12 ^e semaine; quant à la dose intermédiaire de 3 mg/kg, on l'a passée à 2 mg/kg, à la 28 ^e semaine. <u>Doses ≥ 1 mg/kg/jour</u> : Modifications des fèces (changement de couleur, selles liquides, mucoïdes ou non formées et/ou moins abondantes), consommation faible ou nulle d'aliments. Érosion/ulcération, inflammation d'aiguë à subaiguë, aplatissement épithélial dans le gros intestin et minéralisation accrue dans les reins. <u>Doses ≥ 3/2 mg/kg/jour</u> : Mortalité (50 %), principalement due à la toxicité GI. L'exposition systémique moyenne du dasatinib à la dose de 3/2 mg/kg/jour a atteint seulement la moitié de l'ASC des humains, à la dose thérapeutique (70 mg, deux fois par jour). Avant la mort, vomissements, recroquevillement, hypoactivité et poids individuel réduit. Diminution du nombre d'érythrocytes et de lymphocytes, du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite, des taux d'albumine, de sodium, de potassium et de chlorure et élévations du nombre total de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles, des taux de fibrinogène, d'azote uréique et de créatinine. Foyers rouges dans le gros intestin et/ou l'estomac. Déplétion du tissu lymphoïde dans le thymus et la rate, et nombre réduit d'érythrocytes dans la moelle osseuse. <u>10/6/4,5 mg/kg/jour</u> : Mortalité (100%). Aucun des singes du groupe recevant cette dose a mené à terme l'étude de neuf mois en raison d'une euthanasie imprévue dictée par la toxicité. Érosion/ulcération dans l'estomac (1 F), voies GI tuméfiées et distendues par la présence de gaz (1 M) et contenu rouge et liquide de l'estomac et de l'intestin grêle (1 M).

Génotoxicité

Le dasatinib a eu un effet clastogène *in vitro* dans les cellules ovariennes de hamsters chinois en division, avec ou sans activation métabolique, à des concentrations supérieures ou égales à 5 µg/mL. Le dasatinib n'a pas exercé d'effet mutagène lorsqu'on l'a analysé *in vitro* sur des cellules bactériennes (test d'Ames) ni d'effet génotoxique lors d'un test *in vivo* du micronoyau chez le rat.

Test / système	Voie d'administration	Durée du traitement	Concentration/ dose	N/dose/ sexe	Résultats
Dépistage de mutagenicité bactérienne (test d'Ames en spirale des mutations inverses) <i>S. typhimurium</i>	<i>In vitro</i>	48 h	21 – 5 000 µg/plaque, avec ou sans activation (rat S9)	s.o.	Aucun effet mutagène
Dépistage de mutagenicité bactérienne (test d'Ames d'exploration des mutations inverses) <i>S. typhimurium</i>	<i>In vitro</i>	48 h	5 – 5 000 µg/ plaque, avec ou sans activation (rat S9)	s.o.	Aucun effet mutagène
Mutagenicité bactérienne (étude approfondie des mutations inverses) <i>S. typhimurium</i> et <i>E. coli</i>	<i>In vitro</i>	46-50 h	12,5 – 400 µg/plaque (<i>S. typhimurium</i>); 50 – 1 600 µg/ plaque (<i>E. coli</i>), avec ou sans activation (rat S9)	s.o.	Aucun effet mutagène
Étude cytogénétique sur les cellules ovariennes de hamsters chinois	<i>In vitro</i>	4-20 h	2,5 – 60 µg/mL, avec ou sans activation	s.o.	Effets génotoxiques : aberrations structurales des chromatides et des chromosomes à des doses ≥ 20 µg/mL (4 h, -S9), à une dose de 5 µg/mL (4 h, +S9), et à des doses ≥ 5 µg/mL (20 h, - S9)
Test des micronoyaux (voie orale) Rats / SD	Gavage oral	3 jours	10, 20, 40 mg/kg	5 M 5 F	Effets génotoxiques : aucun

Toxicité pour les fonctions reproductrices

Par suite de son administration à des doses de 2,5, de 5, de 10 ou de 20 mg/kg, à des rates gravides au cours de l'organogenèse, le dasatinib a induit une toxicité fœtale (mort de l'embryon, associée à une diminution du nombre de naissances et à des anomalies du squelette fœtal), à toutes les doses, et une toxicité chez la mère, à des doses ≥ 10 mg/kg. La mort de la mère est survenue à une dose de 20 mg/kg. Lors d'une étude visant à établir la posologie chez des lapines gravides, le dasatinib administré au cours de l'organogenèse a entraîné la mort de l'embryon (13 % à la dose de 6 mg/kg et 69 % à la dose de 10 mg/kg). Lors de l'étude définitive portant sur le développement de l'embryon des lapins, le dasatinib n'a pas entraîné de toxicité maternelle aux doses de 0,5, de 2 ou de 6 mg/kg, tandis que des changements au niveau du squelette fœtal, liés au médicament, ont été notés à toutes les doses.

Type d'étude espèce / souche	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N/dose/ sexe	Observations
Développement embryofœtal - Rats /SD	Gavage oral	10 jours (du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation)	2,5, 5, 10, 20	22 F	<u>Doses ≥ 2,5 mg/kg</u> : Mort de l'embryon (17 %) et diminution associée du nombre de naissances. Anomalies du squelette fœtal. <u>Doses de 2,5 et de 5 mg/kg</u> : Mort de l'embryon (77 %). Cavités thoracique et abdominale remplies de liquides, œdème, microhépatie chez les fœtus. <u>Doses ≥ 10 mg/kg</u> : Mort de l'embryon (100 %). Consommation réduite d'aliments par la mère. <u>Dose de 20 mg/kg</u> : Mortalité des mères (22 %, entre le 12 ^e et le 15 ^e jour de gestation). Gain de poids réduit chez la mère.
Étude visant à établir la posologie - Lapins / NZW	Gavage oral	13 jours (du 7 ^e au 19 ^e jour de gestation)	1, 3, 6, 10	7 F	<u>Doses de 1 et de 3 mg/kg</u> : Aucun effet lié au médicament. <u>Doses ≥ 6 mg/kg</u> : Mort de l'embryon (13%). Gain de poids de la mère réduit et/ou perte de poids, et diminution de la consommation d'aliments. <u>Dose de 10 mg/kg</u> : Mort de l'embryon (69%) et diminution du nombre de naissances, au 29 ^e jour de gestation (5/7).
Développement embryofœtal - Lapins / NZW	Gavage oral	13 jours (du 7 ^e au 19 ^e jour de gestation)	0,5, 2, 6	22 F	Aucune toxicité chez les mères. Retard dans l'ossification des vertèbres lombaires du fœtus (arches bifides) et du bassin (pubis ossifié partiellement ou absence d'ossification), ossification hyoïdienne réduite (ossifié partiellement ou absence d'ossification). 6 mg/kg : 21 % de résorption fœtale chez les lapins avec perte après l'implantation.

Étude de pharmacologie portant sur l'innocuité

Le dasatinib n'a exercé aucun effet notable lors d'une étude *in vitro* des liaisons aux ligands. Lors de l'essai hERG/IKr, le dasatinib a inhibé les courants hERG de 6, de 37 et de 77 %, à des concentrations de 3, de 10 et de 30 µM, respectivement. La CI₅₀ (concentration inhibitrice 50 %) a été de 14,3 µM. Lors d'une étude portant sur les fibres de Purkinje, le dasatinib a prolongé de 26 % l'APD₅₀ (durée du potentiel d'action à 50 % de repolarisation) et de 11 % l'APD₉₀, à une concentration de 30 µM. Le dasatinib administré en une seule dose de 10 mg/kg, par voie orale, à des singes conscients (n = 6), en liberté, a déclenché des élévations de la tension artérielle (systolique : 6 à 15 %, diastolique : 8 à 21 %), pendant deux heures environ. De plus, on a noté des hausses moyennes de l'intervalle QTc de 16-19 msec, de 1,5 à 2,5 heures suivant l'administration de la dose, dans la cohorte sous dasatinib comparativement au groupe témoin.

Même si ces changements de l'intervalle QTc n'étaient pas statistiquement significatifs par rapport au groupe témoin, on ne peut pas exclure la possibilité qu'ils soient associés au traitement par le dasatinib.

Le métabolite N-désalkylé du dasatinib, le BMS-582691 à une dose de 10 µM a inhibé la liaison récepteur-ligand aux récepteurs β₂-adrénergiques, α₂-adrénergiques non sélectifs, 5-HT₁ sérotoninergiques non sélectifs, 5-HT_{1A} sérotoninergiques, transporteurs de la norépinéphrine et transporteurs de la dopamine et aux canaux sodiques. Lors de l'essai hERG/IKr, le BMS-582691 a inhibé les courants hERG avec une CI₅₀ calculée de 5,8 µM comparativement à 14,3 µM pour le dasatinib. Lors de l'essai des fibres de Purkinje, le BMS-582691 à une dose de 30 µM a prolongé l'APD₅₀ et l'APD₉₀ de 10 % et de 9 %, respectivement, et réduit le Vmax de 11 %.

Type d'étude / systèmes ou organes évalués	Système analysé / espèce / souche	Voie	Concentration / dose	N/dose/ sexe	Observations
Étude des liaisons des ligands aux récepteurs et aux canaux ioniques	Récepteurs, canaux ioniques et systèmes enzymatiques	<i>in vitro</i>	10 µM	--	Aucun effet significatif sur le plan biologique sur la liaison des ligands aux récepteurs ou aux canaux ioniques ni sur l'activité de l'acétylcholinestérase. BMS-582691 à une dose de 10 µM a inhibé la liaison récepteur-ligand aux récepteurs β ₂ -adrénergiques (50 %), α ₂ -adrénergiques non sélectifs (51 %), 5-HT ₁ sérotoninergiques non sélectifs (50 %), 5-HT _{1A} sérotoninergiques (54 %), transporteurs de la norépinéphrine (54 %), et transporteurs de la dopamine (87 %), et aux canaux sodiques (84 %).
Étude des canaux ioniques et des courants hERG/IKr / Appareil cardiovasculaire	Cellules porteuses des récepteurs HEK293 transfectées par l'ADNc humain porteur de l'hERG	<i>in vitro</i>	3, 10 et 30 µM	--	Dasatinib : Les courants IKr ont été inhibés de 6, de 37 et de 77 %, à des concentrations de 3, de 10 et de 30 µM, respectivement. La CI ₅₀ calculée a été de 14,3 µM. BMS-582691 : Les courants IKr ont été inhibés de 24, de 72 et de 95 % aux concentrations de 3, de 10 et de 30 µM, respectivement. La CI ₅₀ calculée a été de 5,8 µM.
Étude du potentiel d'action des fibres de Purkinje de lapins / Appareil cardiovasculaire	Fibres de Purkinje de lapins	<i>in vitro</i>	3, 10, et 30 µM	--	Dasatinib : L'APD ₅₀ et l'APD ₉₀ ont été prolongées de 26 %, de 11 %, respectivement à une concentration de 30 µM. BMS-582691 : L'APD ₅₀ et l'APD ₉₀ ont été prolongées de 10 % et de 9 %, respectivement, et le Vmax a été réduit de 11 %.
Étude de pharmacologie portant sur l'innocuité d'une seule dose / Appareil cardiovasculaire	Singes / Cynomolgus	Orale, une seule dose	10 mg/kg	3 M 3 F	Élévations liées au médicament de la tension artérielle systolique (6-15 %) et diastolique (8-21 %), pendant deux heures environ, hausses moyennes de l'intervalle QTc de 16-19 msec, de 1,5 à 2,5 heures suivant l'administration d'une seule dose par voie orale.

Autres études de toxicité

Le potentiel immunosuppresseur du dasatinib sur la prolifération des lymphocytes T (réponse mixte des lymphocytes) et sur le rejet de la greffe cardiaque non vascularisée a été évalué dans des modèles de souris. Par ailleurs, on a évalué les effets du dasatinib *in vitro* sur la fonction plaquettaire dans les plasmas d'humains, de singes et de rats et les effets sur le temps de saignement *in vivo* chez des rats. Le potentiel de phototoxicité *in vitro* du dasatinib a été évalué dans les fibroblastes de souris.

Les effets du dasatinib sur le réticulum sarcoplasmique du cœur et sur la fonction mitochondriale sont inconnus. On n'a pas évalué le potentiel d'apoptose des cardiomyocytes en cas de traitement par le dasatinib. Aucune étude n'a été menée sur le dasatinib pour évaluer l'existence d'un mécanisme de signalisation régissant la cardiotoxicité.

Autres études de toxicité

Type d'étude / Espèce évaluée	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N/dose/sexe	Observations
Étude de la réponse mixte des lymphocytes / Souris	Gavage oral	3 jours	5, 20, 50	3 M	<u>Dose de 5 mg/kg</u> : Aucun effet sur la prolifération des lymphocytes T. <u>Doses \geq 20 mg/kg</u> : Inhibition de la prolifération des lymphocytes T de la rate, dépendante de la dose
Étude sur la greffe cardiaque / Souris	Gavage oral	30 jours	15, 25, 50	4-5 M	<u>Dose de 15 mg/kg, 2 fois par jour (administration quotidienne continue)</u> : Rejet de la greffe non inhibé. <u>Dose de 25 mg/kg, 2 fois par jour (administration continue pendant 5 jours et période de 2 jours sans traitement)</u> : Rejet de la greffe non inhibé. <u>Dose de 25 mg/kg, 2 fois par jour (administration quotidienne continue)</u> : Rejet de la greffe inhibé.
Fonction plaquettaire / Plaquettes prélevées d'humains, de singes Cynomolgus et de rats	<i>In vitro</i>	--	0,05, 0,5, 5 μ g/mL	--	<u>Dose de 0.05 μg/mL</u> : Aucun effet. <u>Doses de 0.5 et de 5 μg/mL</u> : Inhibition de la réponse d'agrégation plaquettaire à l'ADP (adénosine-diphosphate) et au collagène dans le plasma humain riche en plaquettes et inhibition de l'agrégation des plaquettes humaines induite par les forces de cisaillement. <u>Dose de 5 μg/mL</u> : Diminution de la résistance des caillots du sang humain entier (29 %); aucun effet sur le temps ni sur la vitesse de formation des caillots. Chez chaque espèce, inhibition totale de la réponse au collagène avec des valeurs de CI_{50} comparables (μ g/mL) chez les humains ($0,24 \pm 0,06$) et chez les singes Cynomolgus ($0,23 \pm 0,06$), et une puissance légèrement plus élevée (mais non significativement plus élevée), chez les rats ($0,13 \pm 0,01$).
Temps de saignement et fonction plaquettaire / Rats	Gavage oral ou perfusion IV	Une seule dose par voie orale ou par perfusion IV	4, 8, 20 mg/kg, par voie orale ou de 630, 1 260, 1260,- 2 520 μ g/kg, par voie IV	5-9 M	<u>Gavage par voie orale</u> <u>Doses de 4 mg/kg</u> : Aucun effet sur le temps de saignement méésentérique, le temps de saignement des cuticules ou l'agrégation des plaquettes induite par l'ADP. <u>Doses de 8 mg/kg</u> : Aucun effet sur le temps de saignement méésentérique. La concentration plasmatique anticipée n'a pas été atteinte en vue de l'évaluation du temps de saignement des cuticules et de l'agrégation plaquettaire. <u>Dose de 20 mg/kg</u> : Temps de saignement des cuticules et

Type d'étude / Espèce évaluée	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N/dose/sexe	Observations
					<p>inhibition de la réponse de l'agrégation plaquettaire à l'ADP, trois fois plus élevés à une concentration de 10 µM, et au collagène à une concentration de 20 µg/mL, soit de 21 et de 99 %, respectivement.</p> <p>Perfusion IV : Le dasatinib a entraîné des augmentations dépendantes de la dose, du temps de saignement des cuticules, à toutes les doses (concentrations plasmatiques moyennes de 61, de 144 et de 273 ng/mL respectivement) et de la proportion des vaisseaux avec des saignements dépassant les limites aux doses élevées. On a également observé des diminutions dépendantes de la dose de l'agrégation plaquettaire (de 37 %, 99% et 100%), à toutes les doses.</p>
Étude de phototoxicité/ fibroblastes de souris	<i>In vitro</i>	--	0.353 - 120 µg/mL	--	Les résultats ont indiqué que le dasatinib est phototoxique pour les fibroblastes de souris <i>in vitro</i> .

Carcinogénicité

On n'a pas encore étudié le potentiel carcinogène du dasatinib.

BIBLIOGRAPHIE

1. ONS Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society; 1999:32-41.
2. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs. Washington, DC: Division of Safety, Clinical Center Pharmacy Department and Cancer Nursing Services, National Institutes of Health; 1992. US Dept of Health and Human Services, Public Health Service Publication NIH 92-2621.
3. AMA Council on Scientific Affairs. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics, *JAMA*, 1985; 253:1590-1592.
4. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs, *Am J Hosp Pharm*, 1990; 47: 1033-1049.
5. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. (OSHA Work-Practice Guidelines), *Am J Health-Syst Pharm*, 1996; 53-1669-1685.
6. NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Health and Safety, Publication numéro 2004-165, septembre 2004.
7. O'Hare, In vitro activity of Bcr- Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants, *Cancer Res*, 2005; 65:4500-5.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

SPRYCEL* (dasatinib)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'autorisation de mise en marché de SPRYCEL au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux patients. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur SPRYCEL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

DONNÉES DE BASE SUR CE MÉDICAMENT

Raisons de prendre ce médicament :

SPRYCEL (dasatinib) est un médicament utilisé dans le traitement :

- des adultes souffrant d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) qui ne tirent plus de bienfaits des autres traitements existants de la LMC, incluant celui par le mésylate d'imatinib (Gleevec®).
- des adultes souffrant d'une forme particulière de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), appelée LLA à chromosome Philadelphie positif (Ph+).

Effets de ce médicament :

La leucémie myéloïde chronique ou LMC est une forme de leucémie. En cas de LMC, les globules blancs myéloïdes se multiplient de façon anarchique. Des années peuvent s'écouler avant que la LMC évolue, car il s'agit d'un cancer à croissance lente ou chronique. La LMC comporte trois phases : la phase chronique, la phase accélérée et la crise blastique. Au fur et à mesure que la LMC évolue, les patients traversent ces phases.

La leucémie lymphoblastique aiguë à chromosome Philadelphie positif, ou LLA Ph+, représente une autre forme de leucémie. Les leucémies aiguës évoluent plus rapidement que les leucémies chroniques. En présence de LLA Ph+, les globules blancs lymphoblastiques se reproduisent de manière anarchique.

L'ingrédient actif de SPRYCEL est le dasatinib. Le dasatinib inhibe l'activité des protéines se trouvant à l'intérieur des cellules leucémiques des patients atteints de LMC. Ces protéines sont responsables de la croissance anarchique des cellules leucémiques.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous avez des antécédents de réactions allergiques au dasatinib ou à tout autre ingrédient de SPRYCEL, consultez la section « *Principaux ingrédients non médicinaux* » de ce dépliant pour connaître la liste complète des ingrédients de SPRYCEL. Si vous pensez avoir manifesté une réaction allergique à l'un ou l'autre de ces ingrédients, informez-en votre médecin.

Ingrédient médicinal :

L'ingrédient actif de SPRYCEL est le dasatinib.

Principaux ingrédients non médicinaux :

Croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. L'enrobage du comprimé est constitué d'hypromellose, de dioxyde de titane et de polyéthylène glycol.

Présentation :

SPRYCEL (dasatinib) est présenté sous forme de comprimés enrobés pour administration par voie orale dans des teneurs de 20, de 50, de 70 mg et de 100 mg de dasatinib sous forme de dasatinib monohydraté.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

SPRYCEL devrait être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments antinéoplasiques. Les effets secondaires graves et courants entraînés par SPRYCEL incluent :

- l'aplasie médullaire (diminution de la production de globules sanguins),
- l'hémorragie pouvant mener à la mort,
- la rétention liquidienne,
- l'insuffisance cardiaque (essoufflements, enflure, gain de poids), accompagnée dans la plupart des cas, sinon tous, de rétention liquidienne et l'œdème pulmonaire (présence de liquide dans les poumons).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre SPRYCEL :

- **si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.** SPRYCEL peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les femmes en âge de procréer devraient éviter de devenir enceintes pendant qu'elles suivent un traitement par SPRYCEL.
- **si vous allaitez.** On ne sait pas si SPRYCEL peut être éliminé dans le lait maternel ou s'il peut nuire au bébé nourri au sein. Par conséquent, n'allaitez pas votre enfant pendant votre traitement par SPRYCEL.
- **si vous êtes un homme sexuellement actif.** On conseille aux hommes qui prennent SPRYCEL

d'utiliser un condom pour éviter que leur partenaire ne devienne enceinte.

- **si vous avez des problèmes hépatiques.**
- **si vous avez des problèmes cardiaques** tels que l'arythmie, le syndrome du QT long (une affection héréditaire du rythme électrique du cœur).
- si vous êtes intolérant au lactose ou si vous avez reçu un diagnostic d'intolérance à certains sucres.
- si vous prenez des médicaments qui éclaircissent le sang ou qui empêchent la formation de caillots (anticoagulants). SPRYCEL peut provoquer des saignements.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez :

- des douleurs ou des faiblesses musculaires, ou des urines foncées

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

SPRYCEL peut interagir avec d'autres médicaments, incluant ceux que vous achetez en vente libre (sans ordonnance). Vous devez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien tous les médicaments vendus sur ordonnance ou non, les produits à base d'herbes médicinales (par exemple, le millepertuis) et les suppléments que vous prenez ou prévoyez prendre avant de recevoir le traitement par SPRYCEL.

- Exemples de médicaments qui augmentent la concentration de SPRYCEL dans la circulation sanguine : kétoconazole, SPORANOX® (itraconazole), érythromycine, BIAXIN® (clarithromycine).
- Exemples de médicaments qui diminuent la concentration de SPRYCEL dans la circulation sanguine : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine et phénobarbital.
- Exemple d'un médicament dont la concentration sanguine peut être modifiée par SPRYCEL : SANDIMMUNE® / NEORAL® (cyclosporine), simvastatine.

L'absorption de SPRYCEL à partir de votre estomac vers la circulation sanguine est plus efficace en présence des acides de l'estomac. Vous devriez donc éviter de prendre des médicaments qui réduisent l'acidité gastrique, tels que la cimétidine, la famotidine, la ranitidine ou l'oméprazole pendant que vous prenez SPRYCEL. Vous pouvez prendre les médicaments qui neutralisent l'acidité gastrique, tels que l'hydroxyde d'aluminium ou l'hydroxyde de magnésium, le carbonate de calcium ou le carbonate de calcium avec magnésie, au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de SPRYCEL.

Étant donné que le traitement par SPRYCEL peut être associé à des saignements, indiquez à votre médecin si vous prenez

régulièrement des médicaments qui éclaircissent le sang, incluant la warfarine sodique ou l'aspirine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

La posologie habituelle pour le traitement de la LMC en phase chronique est de 100 mg, une fois par jour, administrée soit le matin, soit le soir

La posologie habituelle pour le traitement de la LMC en phase accélérée, de la LMC en crise blastique et de la LLA Ph+ est de 140 mg, une fois par jour, administrée soit le matin, soit le soir.

Les comprimés devraient être avalés tels quels; il ne faut pas les écraser. Vous pouvez les prendre avec ou sans aliments. Essayez de prendre SPRYCEL toujours aux mêmes heures chaque jour.

Le jus de pamplemousse peut élever les concentrations sanguines de SPRYCEL, par conséquent, il faut éviter d'en boire.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une plus grande quantité de comprimés SPRYCEL que vous ne le devriez, contactez immédiatement votre médecin.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de SPRYCEL, prenez la dose suivante prévue à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses au même moment. Si vous avez des doutes sur ce qu'il faut faire, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

La plupart des patients prenant SPRYCEL manifesteront certains effets secondaires légers à modérés. La plupart des effets secondaires peuvent être traités par votre médecin par l'ajout de médicaments, par des adaptations posologiques ou par d'autres mesures.

Vous trouverez ci-dessous une description des effets secondaires les plus importants que vous devriez connaître. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive de tous les effets secondaires observés dans le cadre des études cliniques ayant porté sur SPRYCEL. Vous devriez signaler à votre médecin tout symptôme inhabituel.

Les effets secondaires courants du traitement par SPRYCEL incluent les suivants : diarrhée, fièvre, maux de tête, fatigue, nausées, rash, essoufflements, toux, vomissements, douleur, douleurs abdominales, infection, infection des voies respiratoires supérieures, douleurs musculaires, articulaires et osseuses et douleurs aux membres.

Voici d'autres effets secondaires courants importants :

- **Faible numération globulaire** : Comme dans le cas de nombreux médicaments indiqués dans le traitement de la leucémie, SPRYCEL peut entraîner un faible nombre de globules rouges (anémie), de globules blancs (neutropénie) et de plaquettes (thrombocytopenie). Votre médecin mesurera fréquemment votre numération globulaire lorsque vous aurez commencé à prendre SPRYCEL; il pourra adapter la dose de SPRYCEL ou arrêter temporairement son administration si votre numération globulaire diminue trop ou vous administrer des médicaments de soutien additionnels pour que la numération revienne à la normale. Dans les cas les plus graves, vous pourriez avoir besoin de recevoir des transfusions de globules rouges ou de plaquettes. Si vous souffrez de fièvre alors que votre numération globulaire est faible, vous devriez contacter immédiatement votre médecin.
- **Saignements** : Le traitement par SPRYCEL peut être associé à des saignements de différentes sources. Les saignements les plus graves observés lors d'études cliniques ont inclus des saignements provenant des voies gastro-intestinales et des cas de saignements dans le cerveau. Des cas de saignements dans le cerveau ont entraîné le décès de neuf patients (moins de 1 % de tous les patients ayant participé à des études cliniques). Les saignements graves ont été associés à des nombres très faibles de plaquettes. Les saignements moins graves ont inclus les saignements de nez, des gencives, la formation d'une ecchymose ou des règles abondantes. Votre médecin mesurera votre numération globulaire à intervalles réguliers. Toutefois, vous devriez contacter immédiatement votre médecin si vous saignez ou si vous faites facilement des ecchymoses, même si ces symptômes sont légers.
- **Rétention d'eau** : Le traitement par SPRYCEL peut être associé à l'accumulation d'eau sous la peau des membres inférieurs et autour des yeux. Dans les cas plus graves, l'eau peut s'accumuler dans la paroi des poumons, la membrane qui entoure le cœur ou la cavité abdominale. Si vous êtes enflé, si vous prenez du poids ou si vous vous sentez de plus en plus essoufflé, il est possible que ce soit le résultat d'une rétention d'eau et, dans ces cas, vous devriez contacter immédiatement votre médecin. Ce dernier peut traiter la rétention d'eau de diverses façons pendant que vous recevez votre traitement par SPRYCEL.

- **Modification du rythme cardiaque** : SPRYCEL peut entraîner des modifications du rythme cardiaque chez les personnes prédisposées qui ont hérité de certains syndromes cardiaques, qui prennent des médicaments pour régulariser le rythme cardiaque ou qui ont plus tendance à présenter de faibles concentrations sanguines de potassium ou de magnésium. Votre médecin peut évaluer votre risque en passant en revue la liste complète des médicaments que vous prenez et en vérifiant les résultats de vos analyses de sang et de votre électrocardiogramme.

Voici d'autres effets secondaires rares importants :

- **Hépatotoxicité** : troubles hépatiques, tels qu'inflammation du foie et augmentation des taux d'enzymes hépatiques

Au cours de la surveillance continue après l'approbation de SPRYCEL, les effets suivants ont été signalés : inflammation pulmonaire, caillots dans les vaisseaux sanguins, rythme cardiaque irrégulier et décès causés par une hémorragie gastro-intestinale. Ces effets pourraient être liés ou non à SPRYCEL.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si le cas est grave	Dans tous les cas	
courant	Saignements ou formation d'une ecchymose sans cause de blessure, même si l'épisode est minime. Présence de sang dans les vomissements, les selles ou l'urine, ou selles noirâtres.		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
courant	Fièvre, frissons graves (signes possibles d'infection)		✓
courant	Œdème, gain de poids, essoufflements accrus (signes possibles de rétention liquidienne)		✓
courant	Étourdissements, battements cardiaques irréguliers et/ou vigoureux, évanouissement		✓
Rare	des douleurs ou des faiblesses musculaires, ou des urines foncées		✓
Rare	Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, nausée, perte d'appétit, urines foncées (signes possibles de troubles du foie)		✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de SPRYCEL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION

Les comprimés SPRYCEL (dasatinib) devraient être conservés à la température ambiante, entre 15 et 30 °C. Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas SPRYCEL après la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette ou sur la boîte à côté de la mention EXP.

POUR SIGNALER DES EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'intermédiaire du programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez avoir manifesté une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

par téléphone sans frais : 1 866 234-2345
 par télécopieur sans frais : 1 866 678-6789
 en ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffect
 par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

par la poste :
 Bureau national de Canada Vigilance
 Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
 Direction des produits de santé commercialisés
 Direction générale des produits de santé et des aliments
 Santé Canada
 Pré Tunney, IA : 0701C
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Si vous désirez des renseignements sur la prise en charge de l'effet indésirable, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de communiquer avec Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux..

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir une copie de ce document ainsi que la monographie intégrale destinée aux professionnels de la santé en vous adressant au fabricant, Bristol-Myers Squibb Canada, au 1 866 463-6267.

Ce dépliant a été préparé par le fabricant Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision : 12 mai 2010

* SPRYCEL est une marque de commerce de Bristol-Myers Squibb Company, utilisée sous licence par La Société Bristol-Myers Squibb Canada.

Les autres marques indiquées dans ce dépliant sont des marques de commerce de leur propriétaire respectif et non pas de Bristol-Myers Squibb Company.