

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **SPRYCEL**<sup>MD</sup>

dasatinib (sous forme monohydratée)

Comprimés à 20 mg, à 50 mg, à 70 mg, à 80 mg, à 100 mg et à 140 mg, oral

Inhibiteur de protéines kinases

La Société Bristol-Myers Squibb Canada  
2344 Alfred-Nobel Blvd  
Suite 300  
Montreal, Qc, Canada  
H4A 0A4  
[www.bms.com/ca/fr](http://www.bms.com/ca/fr)

Date d'approbation initiale :  
22 mars 2007

Date de révision :  
11 juin 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 292496

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 Posologie et Administration / 4.1 Considérations posologiques	08/2020
4 Posologie et Administration / 4.2 Dose recommandée et modification posologique	08/2020

### TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	2
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	2
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	4
<b>1 INDICATIONS</b> .....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	4
<b>3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	5
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	8
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	9
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	9
7.1 Populations particulières .....	16
7.1.1 Femmes enceintes .....	16
7.1.2 Allaitement .....	16
7.1.3 Enfants .....	17
7.1.4 Personnes âgées .....	17
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	17
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	17
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	18

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	28
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	30
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	33
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b>	<b>34</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	34
9.4	Interactions médicament-médicament	34
9.5	Interactions médicament-aliment	38
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	38
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	38
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b>	<b>38</b>
10.1	Mode d'action	38
10.2	Pharmacodynamie	39
10.3	Pharmacocinétique	40
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT</b>	<b>42</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</b>	<b>42</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES</b>		<b>43</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES</b>	<b>43</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES</b>	<b>44</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	44
14.2	Résultats de l'étude	46
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE</b>	<b>53</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b>	<b>53</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT</b>		<b>74</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

SPRYCEL (dasatinib) est indiqué dans le traitement des adultes :

- Ayant récemment reçu un diagnostic de leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique.

L'efficacité clinique du traitement par SPRYCEL chez les patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC Ph+ en phase chronique repose sur le taux de réponse cytogénétique complète confirmée (RCyCc) dans les 12 mois. Au moment de l'analyse réalisée après 60 mois, les bienfaits quant à la survie globale, à la prévention de la progression de la maladie à un stade avancé et à la durée de la RCyCc n'avaient pas été démontrés (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

- Atteints d'une LMC à 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'efficacité clinique 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 [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

- Atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) Ph+, associée à une résistance ou à une intolérance au traitement antérieur.

L'efficacité clinique 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 [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

SPRYCEL (dasatinib) ne devrait être prescrit que par un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments antinéoplasiques.

#### 1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de SPRYCEL chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour l'usage pédiatrique. Lors d'études non cliniques, une toxicité plus marquée a été démontrée chez les rats (voir [7.1 Populations particulières](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

Le profil d'innocuité de SPRYCEL chez les personnes âgées soit semblable à celui observé chez les personnes plus jeunes (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- L'allaitement est contre-indiqué chez les femmes traitées par SPRYCEL. Voir [7.1.2 Allaitement](#).
- L'administration de SPRYCEL est contre-indiquée chez les patients ayant une hypersensibilité au dasatinib ou à tout autre ingrédient de SPRYCEL.

### 3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- SPRYCEL (dasatinib) ne devrait être prescrit que par un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments antinéoplasiques.
- Myélosuppression (thrombocytopénie, neutropénie et anémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Hématologique).
- Hémorragie, incluant une hémorragie d'issue fatale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Hémorragie).
- Rétention aqueuse, épanchement pleural, œdème pulmonaire et épanchement péricardique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Respiratoire).
- Insuffisance cardiaque congestive (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil cardiovasculaire).
- Hypertension artérielle pulmonaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Respiratoire)

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

##### Réduction de la dose lors de l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4

La prise concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 ou de jus de pamplemousse avec SPRYCEL doit être évitée (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#), Tableau 8). Les inhibiteurs du CYP3A4, comme le kétoconazole, peuvent élever les concentrations plasmatiques de SPRYCEL. Si possible, on doit 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, envisager une diminution de la dose, comme suit:

40 mg par jour chez les patients qui prennent SPRYCEL à 140 mg par jour;

20 mg par jour chez les patients qui prennent SPRYCEL à 100 mg par jour;

20 mg par jour chez les patients qui prennent SPRYCEL à 70 mg par jour.

Chez les patients qui prennent SPRYCEL à 60 mg ou à 40 mg par jour, envisager d'interrompre l'administration de SPRYCEL jusqu'à l'arrêt de l'inhibiteur. Avant de reprendre le traitement par SPRYCEL, prévoir une période de sevrage thérapeutique d'environ 1 semaine après l'arrêt de l'inhibiteur.

Les doses réduites de SPRYCEL sont prévues pour que l'aire sous la courbe (ASC) s'ajuste à l'intervalle observé sans inhibiteur du CYP3A4; cependant, aucune donnée clinique n'est disponible concernant ces ajustements posologiques chez les patients qui reçoivent de puissants inhibiteurs du CYP3A4. Si SPRYCEL n'est pas toléré après une réduction de la dose, on doit soit arrêter l'administration du puissant inhibiteur du CYP3A4 soit interrompre le traitement par SPRYCEL jusqu'à l'arrêt de l'inhibiteur. Avant d'augmenter la dose de SPRYCEL, prévoir une période de sevrage thérapeutique d'environ 1 semaine après l'arrêt de l'inhibiteur.

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

- 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 en phase d'accélération, 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.

Les recommandations posologiques actuelles dans le traitement de la LMC en phase chronique et au stade avancé et de la LLA Ph+ sont fondées sur les résultats de deux études de phase III à répartition aléatoire portant sur l'optimisation de la dose (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

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 sur l'issue de la maladie à long terme de l'arrêt du traitement après l'atteinte d'une réponse cytogénétique complète (RCyC) ou d'une réponse moléculaire majeure (RMoM) n'a pas été étudié.

### 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 1.

**Tableau 1: Adaptations posologiques en présence de neutropénie et de thrombocytémie**

LMC en phase chronique (dose de départ de 100 mg, une fois par jour)	TAPN* < $0,5 \times 10^9/L$ et/ou nombre de plaquettes < $50 \times 10^9/L$	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 <sup>9</sup> /L se poursuit pendant plus de 7 jours, répéter la 1 <sup>re</sup> étape et reprendre le traitement par SPRYCEL à une dose réduite de 80 mg une fois par jour (deuxième épisode). Lors d'un troisième épisode, réduire la dose à 50 mg une fois par jour (patients ayant récemment reçu leur diagnostic) ou arrêter le traitement par SPRYCEL (patients ayant présenté une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur comprenant de l'imatinib).
LMC en phase d'accélération, LMC en crise blastique et LLA Ph+ (dose de départ de 140 mg, une fois par jour)	TAPN < 0,5 × 10 <sup>9</sup> /L et/ou nombre de plaquettes < 10 × 10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vérifier si la cytopénie est liée à la leucémie (aspirat d'une ponction médullaire ou biopsie).</li> <li>2. Si la cytopénie n'est pas liée à la leucémie, arrêter le traitement par SPRYCEL jusqu'à ce que le TAPN soit ≥ 1,0 × 10<sup>9</sup>/L et que le nombre de plaquettes ≥ 20 × 10<sup>9</sup>/L et reprendre le traitement à la dose de départ initiale.</li> <li>3. S'il y a récurrence de la cytopénie, répéter la 1<sup>re</sup> 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).</li> <li>4. Si la cytopénie est liée à la leucémie, envisager d'augmenter la dose à 180 mg, une fois par jour.</li> </ol>

\*TAPN : taux absolu de polynucléaires neutrophiles

### Réactions indésirables non hématologiques

Si une réaction indésirable non hématologique modérée (grade 2) se manifeste lors du traitement par SPRYCEL, il faut arrêter le traitement jusqu'à ce que la réaction indésirable disparaisse ou qu'elle régresse à son intensité initiale. S'il s'agit de la première manifestation de la réaction indésirable, reprendre l'administration à la dose initiale. S'il s'agit d'une réaction indésirable récurrente, reprendre le traitement à une dose réduite.

Si une réaction indésirable non hématologique grave (grade 3 ou 4) 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. Toutefois, il faut cesser définitivement le traitement par SPRYCEL chez les patients ayant reçu un diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire (HAP).

Chez les patients atteints d'une LMC en phase chronique qui reçoivent 100 mg une fois par jour, on recommande de réduire la dose à 80 mg une fois par jour, puis de passer de 80 mg une fois

par jour à 50 mg une fois par jour, au besoin. Chez les patients atteints d'une LMC au stade avancé ou d'une LLA Ph+ qui reçoivent 140 mg une fois par jour, on recommande de réduire la dose à 100 mg une fois par jour, puis de passer de 100 mg une fois par jour à 80 mg une fois par jour, au besoin.

#### **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 [7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Hépatique/Biliaire/Pancréatique).

#### **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.

#### **Enfants (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de SPRYCEL dans la population pédiatrique n'a pas été établie. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### **4.4 Administration**

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

### **4.5 Dose oubliée**

Si une dose est oubliée, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

## **5 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS 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.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 20 mg, à 50 mg, à 70 mg, à 80 mg, à 100 mg et à 140 mg	Noyau des comprimés: croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. Pelliculage: hypromellose, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane.

20 mg: blanc à blanc cassé, biconvexe, rond et pelliculé et il porte l'inscription "BMS" sur un côté et "527" sur l'autre.

50 mg: blanc à blanc cassé, biconvexe, ovale et pelliculé et il porte l'inscription "BMS" sur un côté et "528" sur l'autre.

70 mg: blanc à blanc cassé, biconvexe, rond et pelliculé et il porte l'inscription "BMS" sur un côté et "524" sur l'autre.

80 mg: blanc à blanc cassé, biconvexe, de forme triangulaire et pelliculé et il porte l'inscription "BMS" et "80" (BMS sur 80) sur un côté et "855" sur l'autre.

100 mg : blanc à blanc cassé, biconvexe, ovale et pelliculé et il porte l'inscription "BMS 100" sur un côté et "852" sur l'autre.

140 mg: blanc à blanc cassé, biconvexe, rond et pelliculé et il porte l'inscription "BMS" et "140" (BMS sur 140) sur un côté et "857" sur l'autre.

20 mg, à 50 mg et à 70 mg sont présentés dans des flacons de polyéthylène haute densité (PÉHD) de 60 comprimés et dans des emballages-coques de 60 comprimés chacun.

80 mg, à 100 mg et à 140 mg sont présentés dans des flacons de polyéthylène haute densité (PÉHD) de 30 comprimés et dans des emballages-coques de 30 comprimés chacun.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir **3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**

### Cancérogenèse et mutagenèse

Voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### Cardiovasculaire

Les patients présentant une maladie cardiovasculaire non maîtrisée ou importante ont été exclus de l'étude clinique de phase III menée auprès de patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique. Parmi les patients traités par SPRYCEL (n = 258), 1,6 % avaient des antécédents de cardiopathies et 24 % présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire au début de l'étude. Des réactions indésirables de nature cardiaque (insuffisance cardiaque

congestive/dysfonctionnement cardiaque, épanchement péricardique, arythmies, palpitations, allongement de l'intervalle QT et infarctus du myocarde (incluant d'issue fatale) ont été signalées chez les patients traités par SPRYCEL (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des cas graves d'épanchement péricardique (1,2 %) et d'arythmie (0,4 %) ont également été signalés. Les événements cardiaques indésirables étaient plus fréquents chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou ayant des antécédents de cardiopathies (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les patients présentant des facteurs de risque ou des antécédents de cardiopathies doivent être évalués au début du traitement et faire l'objet d'une surveillance rigoureuse visant à détecter l'apparition de signes ou de symptômes cliniques évoquant un dysfonctionnement cardiaque (notamment douleur thoracique, essoufflement et diaphorèse) au cours du suivi.

Dans le cadre des études de phase III chez des patients présentant une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib, les patients ont été écartés des études en raison d'une vaste gamme d'épisodes ou de maladies cardiaques. Au moment de la sélection des patients, un tracé d'ÉCG significativement anormal constituait également un critère d'exclusion. Aucune évaluation prospective de la fonction cardiaque n'a été menée.

Dans le cadre de tous les essais cliniques chez des patients présentant une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib, une insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque a été signalé chez 96 sujets (4 %), dont 49 (2 %) étaient considérés comme sévères. 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 BMS-582691 peuvent prolonger la repolarisation ventriculaire cardiaque (l'intervalle QT, voir Toxicologie générale).

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. Sur les 2 182 patients présentant une résistance ou à une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib et traités par SPRYCEL lors d'études cliniques, 21 patients (< 1 %) ont présenté un intervalle QTcF supérieur à 500 msec.

Les patients présentant un intervalle QTcF initial supérieur à 450 msec étaient exclus de l'étude clinique de phase III menée auprès de patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique. Après un suivi de cinq ans, un allongement de l'intervalle QTc (QTcF > 500 msec) a été signalé chez un patient (< 1 %), qui a arrêté le traitement par SPRYCEL. SPRYCEL devrait être administré avec prudence aux patients qui présentent ou qui peuvent développer un allongement de l'intervalle QTc. Ceux-ci incluent 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 d'anthracycline à fortes doses.

On devrait corriger l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie avant de commencer l'administration de SPRYCEL (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), Médicaments entraînant un

allongement de l'intervalle QTc ou une induction des torsades de pointes et [10.2 Pharmacodynamie, Électrocardiographie](#)).

Voir également Respiratoire ci-dessous pour plus d'informations sur la rétention d'eau.

## **Endocrinien/métabolisme**

### Lactose

Les comprimés SPRYCEL à 20 mg, à 50 mg, à 70 mg, à 80 mg, à 100 mg et à 140 mg contiennent du lactose dans des quantités proportionnelles de 27 mg, de 67,5 mg, de 94,5 mg, de 108 mg, de 135 mg et de 189 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.

## **Hématologique**

### Hémorragie

Des études non cliniques ont démontré l'effet inhibiteur du dasatinib sur l'agrégation plaquettaire *in vitro* et *in vivo* et une augmentation du temps de saignement *in vivo* (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Autres études de toxicité). Les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques importants non liés à la LMC ont été exclus des études cliniques portant sur SPRYCEL. Les patients prenant en concomitance des médicaments inhibant la fonction plaquettaire ou des anticoagulants ont été exclus des premières études cliniques visant à évaluer SPRYCEL (dasatinib) chez des patients présentant une résistance à l'imatinib. 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 par microlitre. La prudence s'impose lors de l'administration concomitante de SPRYCEL et d'anticoagulants (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Dans le cadre d'études cliniques menées auprès de 2 712 patients atteints d'une LMC ou d'une LLA Ph+ traités pendant une durée médiane de 19,2 mois (intervalle de 0 à 93,2 mois), 272 patients (10 %) ont présenté des saignements de grade 3 ou 4. Cinquante-six patients (2 %) ont eu des saignements mortels. Chez 23 de ces patients (1 %), les saignements sont survenus plus de 30 jours après l'arrêt du dasatinib.

Une hémorragie intracrânienne est survenue chez 66 (2,4 %) des 2 712 patients atteints d'une LMC ou d'une LLA Ph+ et a été jugée attribuable à SPRYCEL dans 27 cas (1 %). Une hémorragie intracrânienne mortelle est survenue chez 25 patients (0,9 %) et a été jugée attribuable à SPRYCEL dans dix cas (0,4 %).

On a aussi signalé une hémorragie gastro-intestinale, sans lien avec SPRYCEL, chez 15 % des 2 712 patients atteints d'une LMC ou d'une LLA Ph+. Chez 6 % des patients, l'hémorragie était sévère et nécessitait généralement des interruptions traitement et des transfusions de culots globulaires. D'autres épisodes d'hémorragie sévère sont survenus chez 3 % des patients.

Des cas d'hémorragie de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 2,3 % des 258 patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### Myélosuppression

Le traitement par SPRYCEL (dasatinib) est associé à une thrombocytopénie, une neutropénie et une anémie, qui se manifestent plus tôt et plus fréquemment chez les patients souffrant d'une LMC au stade avancé ou d'une LLA Ph+ que chez ceux souffrant d'une LMC en phase chronique. Dans le cadre d'une étude de phase III sur l'optimisation de la dose chez des patients atteints de LMC en phase chronique ayant une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib qui ont été suivis pendant au moins 24 mois, on a signalé moins fréquemment une myélosuppression 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%). Des cas graves de neutropénie fébrile sévère (dont certains d'issue fatale) ont été signalés chez 2 % des patients souffrant de LCM en phase chronique et 14 % des patients en phase avancée.

Chez les patients atteints d'une LMC au stade avancé ou d'une LLA Ph+ traité par le dasatinib, 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.

Chez les patients atteints d'une LMC en phase chronique, on devrait effectuer une numération globulaire et une formule leucocytaire toutes les 2 semaines pendant 12 semaines, puis tous les 3 mois par la suite, ou selon les indications cliniques.

La myélosuppression a été généralement réversible et habituellement gérée par l'arrêt temporaire du traitement par SPRYCEL ou en réduisant la dose (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)). Dans le cadre des études cliniques menées auprès de patients présentant une résistance ou à une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib, on a traité les cas d'anémies sévères (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.

### **Hépatique/Biliaire/Pancréatique**

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 sévère 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 [10.3 Pharmacocinétique, 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, une augmentation du poids du foie et des foyers d'altérations hépatocellulaires ont été observés chez le rat. Une vacuolisation hépatocellulaire a été observée chez le singe, après l'administration répétée de doses de dasatinib (pendant 6 à 9 mois). On a également observé une élévation des taux d'ALT chez le singe et une élévation des taux d'AST et/ou baisse des taux d'albumine chez le rat et le singe.

Au cours d'études cliniques menées auprès de 2 712 patients, on a observé quatre cas d'hépatotoxicité, quatre cas de lésion hépatocellulaire, quatre cas de stéatose hépatique, deux cas d'ictère, deux cas de trouble hépatique, un cas d'hépatite toxique, un cas d'insuffisance hépatique, deux cas d'anomalie de la fonction hépatique et un cas d'hépatite.

## **Immunitaire**

### **Réactivation du virus de l'hépatite B**

Une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) a été observée après l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine kinase BCR-ABL, dont SPRYCEL, chez des patients qui étaient des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B. Dans certains cas, cette réactivation a entraîné une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante menant à une greffe de foie ou à la mort.

Un dépistage du VHB doit être effectué avant de commencer le traitement par SPRYCEL. Des spécialistes des maladies du foie et du traitement de l'infection par le VHB doivent être consultés avant de commencer le traitement chez les patients séropositifs au VHB (y compris ceux qui présentent une infection évolutive) et ceux qui obtiennent un résultat positif au test de dépistage du VHB en cours de traitement. Les patients porteurs du VHB devant recevoir un traitement par SPRYCEL doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à détecter l'apparition de signes et symptômes d'une infection évolutive par le VHB tout au long du traitement et pendant plusieurs mois suivant l'arrêt de celui-ci.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Chez les patients atteints d'une LMC en phase chronique, on devrait effectuer une numération globulaire et une formule leucocytaire toutes les 2 semaines pendant 12 semaines, puis tous les 3 mois par la suite, ou selon les indications cliniques. Chez les patients atteints d'une LMC au stade avancé ou d'une LLA Ph+, 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Immunitaire).

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Insuffisance Hépatique et Musculo-squelettique).

### **Musculo-squelettique**

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'écartier 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).

### **Insuffisance rénale**

Jusqu'à maintenant, on n'a mené aucune étude clinique portant sur SPRYCEL chez les patients présentant une insuffisance rénal. Les patients dont la concentration de créatinine sérique était plus de 3 fois la limite supérieure de la normale ont été exclus de l'étude menée auprès de

patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique; ceux dont la concentration de créatinine sérique était plus de 1,5 fois la limite supérieure de la normale ont été exclus des études portant sur les patients atteints d'une LMC en phase chronique ayant présenté une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib. Le dasatinib et ses métabolites sont excrétés en quantités minimales 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.

## **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

### **• Fertilité**

Les effets de SPRYCEL sur la fécondité des hommes et des femmes sont inconnus. D'après des études menées sur des animaux, SPRYCEL pourrait altérer la fertilité de la femme en âge d'avoir des enfants (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Toxicologie pour la reproduction et le développement).

### **• Risque tératogène**

L'administration de dasatinib chez la femme enceinte peut avoir des effets nocifs sur le fœtus. L'état actuel des connaissances en ce qui a trait aux effets potentiels de SPRYCEL sur les spermatozoïdes des patients de sexe masculin et le degré d'exposition maternelle ou fœtale associé aux spermatozoïdes des patients de sexe masculin recevant SPRYCEL est limité. Les hommes sexuellement actifs et les femmes en âge de procréer qui prennent SPRYCEL doivent utiliser une méthode de contraception très efficace.

## **Respiratoire**

### Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas graves d'hypertension artérielle pulmonaire (HAP), confirmés par cathétérisme cardiaque droit, ont été associés au traitement par SPRYCEL dans les essais cliniques et après la commercialisation du médicament. Dans ces cas, l'HAP a été signalée après l'instauration du traitement par SPRYCEL, y compris après plus d'un an de traitement. Dans l'étude clinique de phase III menée auprès de patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique, une hypertension pulmonaire liée au médicament a été signalée chez 4,7 % des patients traités par le dasatinib (N = 12) comparativement à 0,4 % des patients traités par l'imatinib. Un examen par cathétérisme cardiaque droit visant à détecter une HAP a été réalisé uniquement dans un cas où l'HAP n'avait pas été établie et où l'hypertension pulmonaire n'avait pas été confirmée.

Avant l'instauration du traitement par SPRYCEL, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation visant à détecter la présence de signes et de symptômes d'une maladie cardiopulmonaire sous-jacente. Les patients qui manifestent des symptômes évocateurs d'une HAP, tels que dyspnée et fatigue, après l'instauration du traitement doivent être soumis à une évaluation afin de vérifier la présence d'autres causes plus fréquentes telles qu'épanchement pleural, œdème pulmonaire, anémie ou infiltration pulmonaire. Si aucun autre diagnostic n'est établi, il faut envisager celui d'HAP. Si les symptômes sont graves, il faut interrompre le traitement par SPRYCEL pendant l'évaluation. Si le diagnostic d'HAP est confirmé, il faut cesser définitivement le traitement par SPRYCEL (voir [4.2 Dose recommandée et modification](#)

[posologique](#), Ajustement de la dose pour les effets indésirables). Le suivi des patients atteints d'HAP doit être effectué conformément aux lignes directrices de pratique clinique standards. Après l'arrêt du traitement par SPRYCEL, on a observé des améliorations des paramètres hémodynamiques et cliniques chez des patients atteints d'HAP.

### Rétention Hydrique

SPRYCEL est associé à une rétention d'eau. Les patients présentant un épanchement pleural préexistant ont été exclus des études de phase III.

Dans le cadre des études de phase III sur l'optimisation de la dose menées auprès de patients présentant une résistance ou à une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib, on a signalé une rétention hydrique sévère chez 11 % des patients, dont des cas graves d'épanchement pleural et péricardique chez 7 % et 2 % des patients, respectivement. On a également signalé des cas d'ascite grave chez  $\leq 1\%$  et d'œdème généralisé chez  $\leq 1\%$  des patients. Les autres manifestations de rétention d'eau dans ces études incluaient l'œdème pulmonaire (3 %), l'insuffisance cardiaque congestive/le dysfonctionnement cardiaque (4 %) et l'épanchement péricardique (5 %). Dix-neuf patients ont manifesté un œdème pulmonaire grave. Parmi les patients atteints d'une LMC en phase chronique qui présentaient une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib, on a signalé moins fréquemment une rétention d'eau de grade 3 ou 4 chez les patients traités par 100 mg une fois par jour (5%) que chez les patients qui recevaient 140 mg une fois par jour (9%)(voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)). Au cours de ces études, en général, les épisodes de rétention hydrique ont été traités par des mesures de soutien, incluant l'administration de diurétiques, ou par de brèves cures de corticoïdes. L'épanchement pleural a nécessité, dans certains cas, une oxygénothérapie et au moins une thoracentèse chez 64 patients (3 %).

Dans le cadre de l'étude de phase III menée auprès de patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique, des cas de rétention hydrique et d'épanchement pleural de grades 1 à 4 ont été signalés dans une proportion de 22 % et de 10 %, respectivement, après un traitement de 12 mois (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)). Le délai médian d'apparition de l'épanchement pleural était de 28 semaines (de 4 à 88 semaines). L'administration de soins médicaux appropriés a permis à 23 patients (88 % des patients présentant un épanchement pleural) de poursuivre le traitement par SPRYCEL. Après un suivi de cinq ans, les taux de rétention hydrique et d'épanchement pleural signalés étaient de 43 % et de 29 %, respectivement. Le délai médian d'apparition d'un premier épanchement pleural de grade 1 ou 2 était de 114 semaines et le délai médian d'apparition d'un premier épanchement pleural de grade 3 ou 4 était de 175 semaines. Le traitement par le dasatinib a été interrompu en raison d'un épanchement pleural chez 5,8 % de tous les patients traités par ce médicament. Parmi les patients ayant subi un épanchement pleural, le traitement par le dasatinib a été interrompu chez 62 % d'entre eux et la dose a été réduite chez 41 % d'entre eux; l'épanchement pleural a aussi été traité par l'administration de diurétiques ou la mise en œuvre d'autres mesures de soutien appropriées.

Parmi tous les patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique ou atteints d'une LMC en phase chronique associée à une résistance ou à une intolérance à l'imatinib (n = 548), une rétention aqueuse grave s'est manifestée chez 36 patients (7 %) traités par SPRYCEL à la dose recommandée. Parmi les patients atteints d'une LMC au stade avancé ou d'une LLA Ph+ traités par SPRYCEL à la dose recommandée (n = 304), une rétention

hydrique importante a été signalée chez 11 % des patients, dont un épanchement pleural grave chez 8 % des patients.

Les patients qui manifestent des symptômes évoquant un épanchement pleural ou une autre forme de rétention hydrique, par exemple l'apparition ou l'aggravation d'une dyspnée au repos ou à l'effort, d'une douleur thoracique pleurétique ou d'une toux sèche, devraient rapidement faire l'objet d'une évaluation à l'aide d'une radiographie thoracique ou d'autres examens d'imagerie diagnostique, s'il y a lieu (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Dans de tels cas, il faut envisager d'interrompre le traitement, de réduire la dose ou d'abandonner le traitement.

## **Peau**

Des cas de réactions dermatologiques mucocutanées graves, y compris de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythème polymorphe, ont été signalés avec l'utilisation de SPRYCEL. Il faut interrompre définitivement le traitement avec SPRYCEL chez les patients qui présentent une grave réaction mucocutanée durant le traitement si aucune autre cause ne peut être établie.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

L'administration de dasatinib chez la femme enceinte peut avoir des effets nocifs sur le fœtus. Des cas de fausses couches et des anomalies chez le fœtus et le nourrisson ont été signalés post-commercialisation du médicament chez des femmes ayant pris SPRYCEL durant leur grossesse (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). 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 (mort de l'embryon, anomalie du squelette fœtal, notamment des malformations) chez les rates et les lapines gravides. On a noté chez les rats le décès de fœtus (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Toxicologie pour la reproduction et le développement).

Par conséquent, SPRYCEL ne doit pas être administré aux femmes qui sont enceintes ou qui souhaitent le devenir. Pendant le traitement par SPRYCEL, il faut prévenir les femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception très efficace (c'est-à-dire une méthode avec laquelle le taux d'échec est inférieur à 1 % par année lorsqu'elle est utilisée constamment et correctement). 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.

#### **7.1.2 Allaitement**

On ne sait pas si SPRYCEL est excrété dans le lait maternel. Dans une étude exploratoire prénatale et postnatale menée chez le rat, l'exposition postnatale au dasatinib par l'allaitement a entraîné un épanchement pleural et de la mortalité chez les ratons avant l'âge postnatal de 20 jours à une exposition correspondant à 0,27 fois la dose clinique chez l'adulte. (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Toxicologie pour la reproduction et le développement). Les femmes prenant SPRYCEL ne doivent pas allaiter leur nourrisson (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### 7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de SPRYCEL chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour l'usage pédiatrique.

### 7.1.4 Personnes âgées

Dans l'étude menée auprès de patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique, 25 patients (10 %) avaient 65 ans ou plus et 7 patients (3 %) avaient 75 ans ou plus. Le signalement de réactions indésirables graves (toutes réactions confondues ou réactions liées au médicament) a été plus fréquent chez les patients de 65 ans et plus que chez ceux de moins de 65 ans (40,7 % vs 29,7 %, 16,7 % vs 12,1 %, respectivement). Sur les 2 712 patients ayant participé aux études cliniques portant sur SPRYCEL, 617 (23 %) étaient âgés de 65 ans et plus et 123 (5 %) étaient âgés de 75 ans et plus. Bien que le profil d'innocuité de SPRYCEL chez les personnes âgées soit semblable à celui observé chez les personnes plus jeunes, les patients âgés de 65 ans et plus sont plus susceptibles de présenter les effets indésirables couramment signalés suivants : diarrhée, fatigue, toux, épanchement pleural, dyspnée, étourdissements, œdème périphérique, pneumonie, hypertension, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, épanchement péricardique, hémorragie gastro-intestinale basse et distension abdominale, ainsi que les effets indésirables moins couramment signalés suivants : œdème pulmonaire, infiltration pulmonaire, arthrite et mictions fréquentes; ils doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. On n'a observé aucune différence quant à la RCyCc et à la RMoM 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 associée à une résistance ou à une intolérance à l'imatinib, les taux de réponse cytogénétique majeure (RCyM) après 2 ans étaient plus faibles chez les patients âgés de 65 ans et plus (RCyM 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 RCyM de 47 % chez les patients âgés de 65 ans et plus par rapport à 68 % chez les autres patients participant à l'étude CA180034).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données ci-dessous portent sur l'exposition à SPRYCEL à toutes les doses évaluées dans le cadre d'études cliniques menées auprès de 2 712 patients, dont 324 patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique et 2 388 patients atteints d'une LMC en phase chronique ou au stade avancé ou d'une LLA Ph+ associée à une intolérance ou à une résistance à l'imatinib. La durée médiane du traitement des 2 712 patients recevant SPRYCEL a été de 19,2 mois (intervalle de 0 à 93,2 mois).

La majorité des patients traités par SPRYCEL ont manifesté des effets indésirables, à un certain moment. La plupart des effets ont été légers à modérés. Dans l'ensemble de la population des 2 712 sujets traités par SPRYCEL, 798 (29,4 %) ont subi des effets indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement. Parmi les 258 participants à l'étude de phase III menée chez des patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique et qui ont été suivis pendant au moins 60 mois, des effets indésirables graves, liés ou non au médicament, ont été

signalés chez 35 % des patients recevant SPRYCEL. Le traitement a été interrompu chez 69 % des patients et la dose réduite chez 37 % d'entre eux.

On a interrompu l'administration de SPRYCEL en raison des effets toxiques liés au médicament à l'étude chez 14 % des patients traités par SPRYCEL qui ont été suivis pendant au moins 60 mois. Les raisons de l'interruption du traitement étaient les suivantes : thrombocytopénie, leucopénie, épanchement pleural, colite, élévation du taux créatine kinase, épanchement péricardique, allongement de l'intervalle QTc, douleur thoracique, névrite optique, hypertension pulmonaire, dyspnée, pleurésie, pneumothorax, infarctus du myocarde aigu, gêne abdominale, douleurs abdominales, colite, diarrhée, œdème périphérique et insuffisance rénale aiguë.

Parmi les 1 618 sujets atteints d'une LMC en phase chronique traités par SPRYCEL, des réactions indésirables entraînant l'abandon du médicament ont été signalées chez 329 sujets (20,3 %), et parmi les 1 094 sujets atteints de la maladie au stade avancé (y compris la LLA Ph+) traités par SPRYCEL, des réactions indésirables entraînant l'abandon du traitement ont été signalées chez 191 sujets (17,5 %).

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 associée à une résistance ou à une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib qui ont été suivis pendant au moins 84 mois, le taux d'abandon du traitement en raison de réactions indésirables a été de 21 % chez les patients recevant une dose de 100 mg une fois par jour.

Le délai médian d'apparition d'un épanchement pleural de grade 1 ou 2 était de 114 semaines (intervalle de 4 à 299 semaines). Moins de 3 % des cas d'épanchement pleural étaient de grade 3 ou 4. L'administration de soins médicaux appropriés a permis à 58 patients (80 % des cas d'épanchement pleural) de poursuivre le traitement par SPRYCEL (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Respiratoire).

Après un suivi d'au moins 60 mois, les effets indésirables le plus souvent signalés chez les patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique qui ont été traités par SPRYCEL comprenaient : rétention aqueuse (dont épanchement pleural, œdème superficiel, hypertension pulmonaire, œdème généralisé, épanchement péricardique, insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque, œdème pulmonaire), diarrhée, infection (incluant celles d'origine bactérienne, virale et fongique), infection/inflammation des voies respiratoires supérieures, douleurs musculosquelettiques, céphalées, toux, rash cutané, pyrexie et douleurs abdominales.

Après un suivi d'au moins 84 mois auprès de 165 patients atteints de LMC associée à une résistance ou à une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib qui ont été traités par la dose recommandée de 100 mg une fois par jour, les effets indésirables le plus souvent signalés, sans égard à la causalité ou à la gravité, ont été les suivants : diarrhée, rétention aqueuse, céphalées, douleurs musculosquelettiques, hémorragie, pyrexie, fatigue, infection, rash cutané, nausées, dyspnée, toux, infection/inflammation des voies respiratoires supérieures, vomissements, douleur, douleurs abdominales, arthralgie, myalgie, prurit et constipation.

## **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique,

et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

### Patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique

Dans l'étude de phase III menée auprès de patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique, la durée médiane du traitement a été de 60 mois dans les deux groupes (intervalle de < 1 à 73 mois dans le groupe traité par SPRYCEL et de < 1 à 75 mois dans le groupe traité par l'imatinib); la dose quotidienne médiane était respectivement de 99 mg et de 400 mg.

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 sont présentés au Tableau 3.

Au total, 26 (10 %) décès ont été constatés dans le groupe traité par SPRYCEL (dont 11 cas d'infection et 2 cas d'infarctus du myocarde) et 26 (10 %) dans le groupe recevant l'imatinib (dont 1 cas d'infarctus du myocarde, 1 cas de pneumonie, 1 cas d'hémorragie mortelle lors de la progression de la maladie et 2 décès de cause inconnue/détérioration de l'état clinique et baisse de l'indice fonctionnel).

**Tableau 3 : Effets indésirables signalés chez ≥ 5 % des patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique – suivi de 60 mois**

CLASSE DE SYSTÈME ORGANIQUE/ terme privilégié	SPRYCEL 100 mg 1 f.p.j. (n = 258)		Imatinib 400 mg 1 f.p.j. (n = 258)	
	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4
	Pourcentage (%) de patients			
Effets indésirables, tous types confondus	95	27	95	24
<b>Appareil Cardiaque</b>				
Épanchement péricardique	5	1	2	0
Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque <sup>a,*</sup>	4	1	2	1
<b>Appareil Gastro-Intestinal</b>				
Diarrhée	40	2	35	2
Douleurs abdominales	22	1	17	< 1
Vomissements	17	< 1	21	< 1
Nausées	15	0	29	0

Dyspepsie	11	0	12	0
Gastrite	10	< 1	7	0
Inflammation des muqueuses (incluant mucosite/stomatite)	9	< 1	5	0
Constipation	8	0	3	0
Distension abdominale	6	0	4	0
Ascite*	0	0	< 1	0
<b>Troubles D'ordre Général et Réactivations au Point D'administration</b>				
Pyrexie	23	1	20	< 1
Fatigue	16	< 1	16	0
Douleur	16	1	15	< 1
Asthénie	16	0	14	1
Œdème facial	12	0	38	0
Douleur thoracique	11	0	5	0
Œdème périphérique	9	0	13	< 1
Œdème généralisé	5	0	9	0
<b>Infections et Infestations</b>				
Infection (incluant celles d'origine bactérienne, virale et, fongique et non précisée)	40	4	30	3
Infection/inflammation des voies respiratoires supérieures	38	1	38	1
Entérocolite infectieuse	11	0	6	< 1
<b>Résultats Des Analyses et Des Examens</b>				
Gain de poids	10	2	13	3
<b>Métabolisme et Alimentation</b>				
Troubles de l'appétit	9	0	5	0
<b>Appareil Musculosquelettique et Tissus Conjonctifs</b>				
Douleurs musculosquelettiques	31	< 1	34	< 1
Myalgie	14	< 1	16	0
Arthralgie	14	0	16	< 1
Spasmes musculaires	5	0	24	< 1
<b>Système Nerveux</b>				
Céphalées	23	0	18	< 1
Étourdissements	11	< 1	7	< 1
Neuropathie (incluant la neuropathie périphérique)	10	< 1	8	< 1

<b>Yeux</b>				
Conjonctivite	4	0	7	0
<b>Troubles Psychiatriques</b>				
Insomnie	8	0	6	0
Dépression	2	0	5	< 1
<b>Appareil Respiratoire, Thorax et Médiastin</b>				
Épanchement pleural	29	3	1	0
Toux	27	< 1	11	0
Dyspnée	16	2	6	0
Hypertension pulmonaire	5	1	< 1	0
Œdème pulmonaire*	1	0	0	0
<b>Peau et Tissus Sous-Cutnés</b>				
Rash <sup>b</sup>	20	0	23	2
Prurit	7	0	9	< 1
Acné	6	0	2	0
Dermatite, incluant eczéma	4	0	7	0
Trouble de la pigmentation	2	0	7	0
Hyperhidrose	2	0	5	0
<b>Système Vasculaire</b>				
Hémorragie	19	2	18	2
Autres saignements <sup>c</sup>	14	< 1	15	2
Saignements gastro-intestinaux	5	1	4	< 1
Saignements au niveau du SNC*	1	< 1	< 1	< 1
Hypertension	11	< 1	8	< 1
<sup>a</sup> Comprend : insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, dysfonction diastolique, fraction d'éjection réduite et dysfonctionnement ventriculaire gauche. <sup>b</sup> Comprend : érythème, érythème polymorphe, rash calorique, rash, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculaire, rash papuleux, rash prurigineux, desquamation et rash vésiculaire. <sup>c</sup> Comprend : hémorragie conjonctivale, otorragie, ecchymose, épistaxis, hémorragie oculaire, saignements gingivaux, hématome, hématurie, hémoptysie, hémorragie, hémorragie sous-cutanée, hématome intra-abdominal, ménorragie, métrorragie, pétéchies, hémorragie sclérale, hémorragie utérine et hémorragie vaginale. * Effets indésirables d'intérêt particulier dont la fréquence est inférieure à 5 %.				

### Patients atteints d'une LMC ou d'une LLA Ph+ associée à une résistance ou à une intolérance à l'imatinib

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 à la dose recommandée de 100 mg une fois par jour dans le cadre d'une étude clinique de phase III portant sur la LMC en phase

chronique associée à une résistance ou à une intolérance à l'imatinib sont présentés au Tableau 4.

Dans le cadre de l'étude de phase III sur l'optimisation de la dose menée auprès de patients atteints de LMC en phase chronique associée à une résistance ou à une intolérance à l'imatinib, la durée médiane globale du traitement avec la dose de 100 mg une fois par jour a été de 30 mois (intervalle de 1 à 93 mois).

**Tableau 4 : Effets indésirables signalés chez  $\geq 5\%$  des patients traités par la dose de 100 mg une fois par jour dans le cadre d'études cliniques portant sur la LMC associée à une intolérance ou à une résistance à l'imatinib – suivi de 84 mois**

CLASSE DE SYSTÈME ORGANIQUE/ terme privilégié	Phase III	
	100 mg 1 f.p.j. n = 165	
	Pourcentage (%) de patients	
	Tous grades confondus	Grades 3/4
<b>Appareil Cardiaque</b>		
Arythmie (incluant tachycardie)	8	0
Palpitations	8	0
Épanchement péricardique <sup>a</sup>	3	1
Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque <sup>a,b</sup>	2	1
<b>Appareil Gastro-Intestinal</b>		
Diarrhée	42	4
Douleurs abdominales	24	2
Nausées	22	1
Constipation	18	2
Vomissements	14	1
Distension abdominale	12	0
Inflammation des muqueuses (incluant mucosite/stomatite)	10	0
Dyspepsie	8	0
Ascite <sup>b</sup>	1	0
<b>Troubles D'ordre Général et Réactivations au Point D'administration</b>		
Fatigue	37	4

Douleur	27	1
Œdème superficiel <sup>c</sup>	26	1
Pyrexie	21	1
Douleur thoracique	17	2
Asthénie	9	1
Frissons	7	0
Œdème généralisé	5	1
<b>Système Immunitaire</b>		
Hypersensibilité (incluant l'érythème noueux)	5	1
<b>Infections et Infestations</b>		
Infection (incluant celles d'origine bactérienne, virale et fongique)	48	6
Infection/inflammation des voies respiratoires supérieures	43	1
Pneumonie (incluant celles d'origine bactérienne, virale et, fongique, et non précisée)	13	5
Entérocolite infectieuse	7	2
Infection à herpès virus	5	1
<b>Résultats Des Analyses et Des Examens</b>		
Gain de poids	11	1
Perte de poids	8	0
<b>Métabolisme et Alimentation</b>		
Troubles de l'appétit	10	0
Hyperuricémie	5	1
<b>Appareil Musculosquelettique et Tissus Conjonctifs</b>		
Douleurs musculosquelettiques	48	3
Arthralgie	30	2
Myalgie	17	0
Spasmes musculaires	6	0
Arthrite	5	0

<b>Système Nerveux</b>		
Céphalées	48	1
Étourdissements	16	2
Neuropathie (incluant la neuropathie périphérique)	14	1
<b>Yeux</b>		
Troubles visuels	7	0
<b>Troubles Psychiatriques</b>		
Insomnie	12	0
Dépression	11	1
Anxiété	5	0
<b>Appareil Respiratoire, Thorax et Médiastin</b>		
Dyspnée	34	2
Toux	34	1
Épanchement pleural	28	5
Hypertension pulmonaire <sup>a</sup>	2	1
Œdème pulmonaire <sup>a</sup>	1	0
<b>Peau et Tissus Sous-Cutnés</b>		
Rash cutané	33	2
Prurit	17	1
Hyperhidrose	10	0
Alopécie	8	0
Peau sèche	6	0
Acné	5	0
<b>Système Vasculaire</b>		
Hémorragie	27	3
Saignements gastro-intestinaux	6	1
Saignements au niveau du SNC	0	0
Hypertension	9	0
Bouffées vasomotrices	6	0
<sup>a</sup>	Effets indésirables d'intérêt particulier dont la fréquence est inférieure à 5 %.	
<sup>b</sup>	Comprend : dysfonctionnement ventriculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, cardiomyopathie congestive, dysfonction diastolique, fraction d'éjection réduite et insuffisance ventriculaire.	

<sup>c</sup> L'œdème superficiel est un terme groupé composé d'œdème de la face, d'autres œdèmes superficiels et d'œdème périphérique.

Le suivi minimal de 84 mois a permis de recueillir des données cumulatives sur l'innocuité à long terme de la dose de 100 mg une fois par jour. Puisque les sujets pouvaient passer à la dose de 100 mg une fois par jour dans les trois autres groupes de l'étude, les résultats sur l'innocuité obtenus dans ces groupes de traitement sont comparables à ceux obtenus dans le groupe ayant reçu la dose initiale de 100 mg une fois par jour. Les effets indésirables (tous grades confondus) qui ont continué à être observés après 2 et 7 ans chez les patients recevant la dose de 100 mg une fois par jour comprenaient : rétention aqueuse globale (34 % vs 48 %), épanchement pleural (18 % vs 28 %) et œdème superficiel (18 % vs 22 %). Les taux d'épanchement pleural de grade 3 ou 4 observés après 2 et 7 ans chez les patients recevant la dose de 100 mg une fois par jour étaient de 2 % et 5 %, respectivement.

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 5 : Effets indésirables signalés chez ≥ 5 % des patients traités par la dose de 140 mg une fois par jour dans le cadre d'études cliniques portant sur la LMC et la LLA Ph+ associées à une intolérance ou à une résistance à l'imatinib**

CLASSE DE SYSTÈME ORGANIQUE/ terme privilégié	Phase III	
	140 mg 1 f.p.j. n = 304	
	Pourcentage (%) de patients	
	Tous grades confondus	Grades 3/4
<b>Sang et Système Lymphatique</b>		
Neutropénie fébrile	12	12
<b>Appareil Cardiaque</b>		
Arythmie (incluant tachycardie)	13	1
Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque <sup>a,b</sup>	3	1
Épanchement péricardique <sup>a</sup>	2	1
<b>Appareil Gastro-Intestinal</b>		
Diarrhée	44	6
Nausées	34	2

Vomissements	28	1
Douleurs abdominales	20	4
Inflammation des muqueuses (incluant mucosite/stomatite)	17	1
Constipation	15	1
Dyspepsie	9	0
Ascite <sup>a</sup>	< 1	< 1
<b>Troubles D'ordre Général et Réactivations au Point D'administration</b>		
Pyrexie	39	3
Fatigue	29	5
Œdème superficiel <sup>c</sup>	25	< 1
Douleur	24	2
Asthénie	13	3
Douleur thoracique	13	1
Œdème généralisé <sup>a</sup>	3	< 1
<b>Infections et Infestations</b>		
Infection	46	14
Infection/inflammation des voies respiratoires supérieures	26	1
Pneumonie (incluant celles d'origine bactérienne, virale et fongique)	17	9
Septicémie (incluant les cas d'issue fatale)	6	4
Entérocolite infectieuse	5	1
<b>Lésion, Intoxication et Complications Liées à Une Intervention</b>		
Contusion	6	< 1
<b>Résultats Des Analyses et Des Examens</b>		
Perte de poids	17	1
Gain de poids	11	1
<b>Métabolisme et Alimentation</b>		
Troubles de l'appétit	17	1
<b>Appareil Musculosquelettique et Tissus Conjonctifs</b>		

Douleurs musculosquelettiques	38	7
Arthralgie	20	2
Myalgie	11	1
<b>Système Nerveux</b>		
Céphalées	37	4
Neuropathie (incluant la neuropathie périphérique)	14	1
Étourdissements	9	1
<b>Troubles Psychiatriques</b>		
Dépression	8	0
Insomnie	6	0
Anxiété	6	1
<b>Reins et Appareil Génito-Urinaire</b>		
Insuffisance rénale	6	5
<b>Appareil Respiratoire, Thorax et Médiastin</b>		
Toux	29	0
Épanchement pleural	28	8
Dyspnée	28	6
Infiltration pulmonaire	5	2
Œdème pulmonaire <sup>a</sup>	2	1
Hypertension pulmonaire <sup>a</sup>	1	1
<b>Peau et Tissus Sous-Cutanés</b>		
Rash cutané	27	1
Prurit	10	0
Hyperhidrose	9	0
Peau sèche	6	0
<b>Système Vasculaire</b>		
Hémorragie	44	13
Saignements gastro-intestinaux	17	9
Saignements au niveau du SNC <sup>a</sup>	5	1
Hypertension	8	1
Hypotension	6	2

- |   |  |
|---|--|
| a | Effets indésirables d'intérêt particulier dont la fréquence est inférieure à 5 %.  |
| b | Comprend : dysfonctionnement ventriculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, cardiomyopathie congestive, dysfonction diastolique, fraction d'éjection réduite et insuffisance ventriculaire |
| c | L'œdème superficiel est un terme groupé composé d'œdème du visage, d'autres œdèmes superficiels, et œdème périphérique   |

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les réactions indésirables additionnelles suivantes, sans égard au lien avec le médicament à l'étude ou au schéma posologique, ont été signalées à une fréquence inférieure à 5 % chez 2 712 patients recevant SPRYCEL dans le cadre d'études cliniques, sauf indication contraire. 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.

**Sang et système lymphatique** – *réactions fréquentes* : dépression médullaire (y compris anémie, neutropénie, thrombocytopénie); *réactions peu fréquentes* : coagulopathie, lymphadénopathie, lymphopénie; *réactions rares* : aplasie érythrocytaire pure, calcification splénique.

**Appareil cardiaque** – *réactions fréquentes* : angine de poitrine, cardiomégalie; infarctus du myocarde (incluant issue fatale); *réactions peu fréquentes* : allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme, péricardite, arythmie ventriculaire (incluant tachycardie ventriculaire), syndrome coronarien aigu, cœur pulmonaire, myocardite, anomalies des ondes T sur l'électrocardiogramme, taux accru de troponine, arrêt cardiaque, coronaropathie; *réactions rares* : artériosclérose des artères coronaires, cardiomyopathie restrictive, allongement de l'intervalle PR à l'électrocardiogramme, pleuropéricardite.

**Troubles congénitaux, familiaux et génétiques** – *réaction rare* : porokératose.

**Oreille et labyrinthe** – *réactions fréquentes* : acouphène, vertiges, perte auditive.

**Troubles endocriniens** – *réactions fréquentes* : hypothyroïdie; *réactions peu fréquentes* : hyperthyroïdie, thyroïdite.

**Yeux** – *réactions fréquentes* : conjonctivite, sécheresse oculaire, trouble visuel; *réactions peu fréquentes* : déficit visuel, larmoiement accru; *réactions rares* : ptérygion, trouble vasculaire rétinien, photophobie.

**Appareil gastro-intestinal** – *réactions fréquentes* : dysphagie, reflux gastro-œsophagien, colite (incluant la colite neutropénique), atteintes des tissus mous de la bouche; *réactions peu fréquentes* : fissure anale, œsophagite, fistule anale, ulcère des voies gastro-intestinales supérieures, pancréatite, iléus; *réactions rares* : gastro-entéropathie exsudative, volvulus, pancréatite aiguë.

**Troubles d'ordre général et réactions au point d'administration** – *réactions fréquentes* : malaise, œdème du visage (> 5 %), autres formes d'œdème superficiel; *réactions rares* : trouble de la démarche.

**Systeme hépatobiliaire** – *réactions peu fréquentes* : cholécystite, cholestase, hépatite; *réactions rares* : dilatation acquise des canaux intrahépatiques.

**Systeme immunitaire** – *réaction rare* : réaction anaphylactique.

**Infections et infestations** – *réaction rare* : sialadénite.

**Blessure, empoisonnement et complications après une intervention** – *réactions rares* : épicondylite

**Résultats des analyses et des examens** – *réactions peu fréquentes* : taux sanguin accru de créatine phosphokinase, taux accru de gamma-glutamyltransférase; *réactions rares* : résultat positif au test de dépistage de Clostridium, résultat positif au test de dépistage du virus Cocksackie, augmentation du taux d'ARN du virus de l'hépatite C, agrégation plaquettaire anormale, taux sanguin accru de chlorure.

**Métabolisme et alimentation** – *réaction fréquente* : déshydratation; *réactions peu fréquentes* : hypoalbuminémie, diabète sucré, syndrome de lyse tumorale, hypercholestérolémie.

**Appareil musculosquelettique et tissus conjonctifs** – *réactions fréquentes* : faiblesse musculaire, raideur musculosquelettique; *réactions peu fréquentes* : tendinite, rhabdomyolyse, inflammation musculaire, ostéonécrose; *réactions rares* : chondrocalcinose, ostéochondrose, tophus goutteux.

**Néoplasmes bénins, malins et non précisés** – *réactions rares* : papillomes buccaux.

**Systeme nerveux** – *réactions fréquentes* : dysgueusie, syncope, amnésie, tremblements, convulsions, somnolence; *réactions peu fréquentes* : accident vasculaire cérébral, accès ischémique transitoire, troubles de l'équilibre, ataxie; *réactions rares* : paralysie du nerf VII, infarctus cérébelleux, démence, syndrome de leuco-encéphalopathie réversible postérieure, névrite optique, sténose carotidienne.

**Affections gravidiques, puerpérales et périnatales** – *réaction rare* : avortement.

**Troubles psychiatriques** – *réactions fréquentes* : état confusionnel, labilité de l'affect; *réaction peu fréquente* : baisse de la libido; *réactions rares* : hypomanie, trouble affectif saisonnier.

**Reins et appareil génito-urinaire** – *réactions peu fréquentes* : protéinurie, insuffisance rénale; *réactions rares* : néphrocalcinose, diverticule de la vessie, glomérulonéphrite.

**Appareil reproducteur et seins** – *réaction fréquente* : gynécomastie; *réaction peu fréquente* : troubles menstruels; *réactions rares* : orchite non infectieuse, prolapsus vaginal.

**Appareil respiratoire, thorax et médiastin – réactions fréquentes** : asthme, infiltration pulmonaire, dysphonie, pneumonite; **réactions peu fréquentes** : bronchospasme, syndrome de détresse respiratoire aiguë (incluant issue fatale), embolie pulmonaire, gêne oropharyngée; **réactions rares** : hypertension artérielle pulmonaire, déviation du septum nasal, rhinite hypertrophique, laryngite liée au reflux, perforation du septum nasal.

**Peau et tissus sous-cutanés – réactions fréquentes** : urticaire, ulcère cutané, photosensibilité; **réactions peu fréquentes** : affections bulleuses, affection unguéale, dermatose neutrophile, syndrome d'érythrodysesthésie palmaire-plantaire, panniculite, troubles pileux; **réactions rares** : astéatose, angéite leucocytoclasique, fibrose cutanée.

**Système vasculaire – réaction fréquente** : thrombophlébite; **réactions peu fréquentes** : thrombose veineuse profonde, thrombose, athérosclérose; **réactions rares** : livedo reticularis, maladie artérielle périphérique oblitérante, maladie artérielle oblitérante, embolie, artériosclérose cérébrale.

#### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

##### Conclusions de l'essai clinique

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.

##### Patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique

Les anomalies des constantes biologiques signalées dans le groupe traité par SPRYCEL au cours de l'étude clinique de phase III menée auprès de patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC sont présentées au Tableau 6. On a signalé moins fréquemment une dépression médullaire chez les patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique que chez les patients atteints d'une LMC en phase chronique associée à une résistance ou à une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib. Chez les patients traités par SPRYCEL qui ont présenté une dépression médullaire de grade 3 ou 4, on a généralement observé le rétablissement après une brève interruption de l'administration et/ou une baisse de la dose. Le traitement a dû être abandonné de façon permanente chez 2,3 % des patients en raison des effets toxiques hématologiques liés au médicament.

**Tableau 6 : Anomalies des constantes biologiques de grades 3 et 4 selon les CTC chez des patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique - suivi de 60 mois**

Paramètres de laboratoire	SPRYCEL (n = 258)	Imatinib (n = 258)
	Pourcentage (%) de patients	
Paramètres biochimiques		

Taux élevés de phosphatase alcaline	1	0
Hyperuricémie	4	1
Hypophosphatémie	7	31
Hypokaliémie	0	3
Hypocalcémie	4	3
Hypomagnésémie	< 1	2
Hyponatrémie	3	2
Taux élevés d'ALT	< 1	2
Taux élevés d'AST	< 1	1
Bilirubinémie élevée	1	0
Taux élevés de créatinine	1	1
<b>Paramètres hématologiques</b>		
Neutropénie	29	24
Thrombocytopénie	22	14
Anémie	13	9
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 $< 3$ - $2,5$ mmol/L, grade 4 $< 2,5$ mmol/L).		

### **Patients atteints d'une LMC ou d'une LLA Ph+ associée à une résistance ou à une intolérance à l'imatinib**

Les anomalies des constantes biologiques signalées chez les patients traités par SPRYCEL dans le cadre d'études cliniques sont présentées au Tableau 7 (LMC en phase chronique ou au stade avancé et LLA Ph+ associées à une intolérance ou à une résistance à l'imatinib).

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.

**Tableau 7 : Anomalies des constantes biologiques de grades 3 et 4 selon les CTC lors des études cliniques portant sur la LMC : patients atteints d'une LMC en phase chronique ou au stade avancé ou d'une LLA Ph+ associées à une résistance ou à une intolérance à l'imatinib**

	Phase chroniqu e <sup>b</sup> n = 165	Phase d'accélération c n = 157	Crise myélo- blastique <sup>c</sup> n = 74	Crise lympho- blastique <sup>c</sup> n = 33	LLA Ph+ n = 40
Pourcentage (%) de patients					
<b>Paramètres biochimiques</b>					
Hypophosphatémie	10	13	12	18	16
Hypokaliémie	2	7	11	15	8
Hypocalcémie	< 1	4	9	12	5
Taux élevés d'ALT	0	2	5	3	8
Taux élevés d'AST	< 1	0	4	3	3

Bilirubinémie élevée	< 1	1	3	6	3
Taux élevés de créatinine	0	2	8	0	0
<b>Paramètres hématologiques*</b>					
Neutropénie	35	58	77	79	67
Thrombocytopénie	23	63	78	85	72
Anémie	13	47	74	52	36
<p><sup>a</sup> Résultats d'une étude de phase III sur l'optimisation de la dose présentés après un suivi de 2 ans.</p> <p><sup>b</sup> Résultats de l'étude CA180-034 portant sur la dose initiale recommandée de 100 mg une fois par jour.</p> <p><sup>c</sup> Résultats de l'étude CA180-035 portant sur la dose initiale recommandée de 140 mg une fois par jour.</p>					

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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.

<b>Troubles cardiaques</b>	fibrillation auriculaire/flutter auriculaire <sup>a</sup>
<b>Infections et infestations</b>	réactivation du virus de l'hépatite B
<b>Troubles de l'appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs</b>	retard de croissance chez certains enfants traités par le dasatinib signalé dans le cadre de la surveillance après la mise en marché et d'essais cliniques; Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour l'usage pédiatrique
<b>Troubles de la grossesse</b>	complications fœtales (y compris anasarque fœtoplacentaire et malformations fœtales)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	syndrome néphrotique
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	pneumopathie interstitielle, hypertension artérielle pulmonaire <sup>b</sup>
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>	syndrome de Stevens-Johnson <sup>c</sup>
<b>Troubles vasculaires</b>	microangiopathie thrombotique (MAT)

- 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).
- Certains des patients chez qui on a signalé une HAP pendant le traitement par SPRYCEL prenaient des médicaments concomitants ou présentaient des maladies concomitantes en plus de leur cancer sous-jacent.
- Des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés après la commercialisation du produit. On a été incapable de déterminer si ces réactions mucocutanées étaient directement liées à l'utilisation de SPRYCEL ou à l'utilisation de médicaments concomitants.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

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. Le dasatinib n'est pas un inducteur des enzymes humaines du CYP.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Les médicaments énumérés dans ce tableau sont basés sur des essais cliniques, en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction.

**Tableau 8: Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<i>Médicaments pouvant élever les concentrations plasmatiques du dasatinib</i>			
Inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole)	EC	Lors d'une étude menée auprès des 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 (n=18), a eu pour effet de quadrupler et quintupler les valeurs de la C <sub>max</sub> et de l'ASC du dasatinib, respectivement.	<p>Les substances qui inhibent l'activité du CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le ritonavir, l'atazanavir, le lopinavir, le jus de pamplemousse) peuvent ralentir le métabolisme et élever les concentrations de dasatinib; elles doivent donc être évitées. Chez les patients recevant SPRYCEL, l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 n'est pas recommandée.</p> <p>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 réduction de la dose à 20 mg ou 40 mg par jour et suivre de près le patient pour déceler tout signe de toxicité. (voir <a href="#">9.5 Interactions médicament-aliment</a> et <a href="#">4.4.1 Considérations posologiques</a>, Réduction de la dose lors de l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4).</p>
<i>Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques du dasatinib</i>			
Inducteurs du CYP3A4 (par exemple, rifampicine)	EC	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 <sub>max</sub> et de l'ASC	<p>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) peuvent réduire substantiellement l'exposition au dasatinib, pouvant ainsi augmenter le risque d'échec thérapeutique.</p> <p>Par conséquent, l'utilisation concomitante d'inducteurs</p>

		<p>moyennes du dasatinib de 81 % et de 82 %, respectivement.</p> <p>De plus, on a noté un allongement de l'intervalle QTc &gt; 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 &gt; 60 msec (voir <a href="#">7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>, Cardiovasculaire et <a href="#">16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</a>, Étude de pharmacologie portant sur l'innocuité).</p>	<p>puissants du CYP3A4 et du dasatinib n'est pas recommandée. Les patients chez qui la rifampicine ou l'administration d'autres inducteurs du CYP3A4 sont indiqués, des agents alternatifs, ayant un potentiel d'induction enzymatique moindre, doivent être utilisés.</p>
Anti-acides	EC	<p>Lors d'une étude menée chez sujets en santé (n=24), 30 mL d'hydroxyde d'aluminium/d'hydroxyde de magnésium administré 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 Cmax.</p> <p>Pourtant, pas de changement significatif lorsqu'on a administré 30 mL d'hydroxyde d'aluminium/d'hydroxyde de magnésium 2 heures avant d'une dose de 50 mg de SPRYCEL.</p>	<p>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.</p>
<i>Antagonistes des récepteurs H2 ou inhibiteurs de la pompe à protons</i>			
Famotidine	EC	<p>Lors d'une étude menée chez les sujets en santé (n=24), l'administration d'une seule dose de 50 mg de SPRYCEL 10</p>	<p>La suppression prolongée de la sécrétion d'acide gastrique par les antagonistes H2 ou les inhibiteurs de la pompe à protons (par exemple, la cimétidine, la</p>

		heures après la prise de famotidine a diminué l'ASC et la Cmax de SPRYCEL de 61 % et de 63 %, respectivement.	ranitidine, la famotidine et l'oméprazole) pourrait réduire l'exposition au dasatinib (voir <a href="#">9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</a> ). <b>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.</b>
<i>Médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par le dasatinib</i>			
Substrats du CYP3A4 (par exemple, simvastatine)	EC	Les données portant sur l'administration d'une seule dose provenant d'une étude menée chez 54 sujets en santé indiquent que la Cmax 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. (voir <a href="#">7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> , Cardiovasculaire).	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 la cyclosporine, les macrolides, les benzodiazépines, le pimozide ou les alcaloïdes de l'ergot (ergotamine, dihydroergotamine).  L'effet des substrats du CYP3A4 sur la pharmacocinétique du dasatinib n'a pas été étudié.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

## **Médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QTc ou une induction des torsades de pointes**

L'utilisation concomitante de SPRYCEL et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc ou capables d'induire des torsades de pointes doit être évitée si possible. Les médicaments généralement reconnus comme présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT et d'induction des torsades de pointes comprennent, entre autres : médicaments antiarythmiques des classes IA (p. ex. disopyramide, procaïnamide), III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide) ou IC (p. ex. flécaïnide), les antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, halopéridol, pimozide), les opioïdes (p. ex. méthadone), les antibiotiques de la classe des macrolides (p. ex. érythromycine, clarithromycine), les antibiotiques de la classe des quinolones (p. ex. moxifloxacine), les antipaludiques (p. ex. chloroquine), les stimulants de la motricité intestinale ou autres médicaments (p. ex. dompéridone).

### **Anti-émétiques**

On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité du dasatinib, administré en concomitance avec des anti-émétiques (prochlorpérazine, métoclopramide, inhibiteurs des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>).

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

SPRYCEL ne doit pas être pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

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.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

L'utilisation concomitante de dasatinib et de millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut réduire substantiellement l'exposition au dasatinib.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 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.

## 10.2 Pharmacodynamie

### Pharmacodynamique 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 PDGFβ. 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.

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.

### **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 8e 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cardiovasculaire).

## 10.3 Pharmacocinétique

### Pharmacocinétique non clinique

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 suite à 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 univoitidiennes répétées. Après l'administration par voie orale de dasatinib marqué au [14C] à des rats, à des singes et chez l'humain, 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<sub>max</sub> 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.

### Pharmacocinétique clinique

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 0,25 à 6 heures après l'administration. La demi-vie terminale moyenne globale du dasatinib est de 3 à 5 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 <sup>14</sup>C, 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.

## Élimination

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 <sup>14</sup>C, 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 et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : On n'a mené aucune étude clinique sur l'administration de SPRYCEL chez les enfants. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage pédiatrique.
- **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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Hépatique/biliaire/pancréatique et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), Insuffisance Hépatique).
- **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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Insuffisance rénale).

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

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

## **12 INSTRUCTIONS 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.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

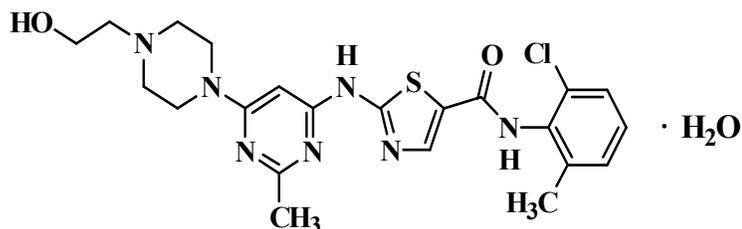
#### Substance pharmaceutique

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

Formule de structure :



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  $24 \pm 4$  °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  $24 \pm 4$  °C sont les suivantes : le dasatinib est légèrement soluble dans l'éthanol (USP), le méthanol, le polyéthylèneglycol 400 et le propylèneglycol, très légèrement soluble dans l'acétone et l'acétonitrile et pratiquement insoluble dans l'huile de maïs.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

#### Patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique

**Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
CA180-056	Ouverte et à répartition aléatoire, multicentrique	SPRYCEL 100 mg oral une fois par jour	259	46 (18-64)	44% femmes
		Imatinib oral 400 mg une fois par jour	260	47 (18-78)	37% femmes

Une étude de phase III internationale (Europe, Amérique du Sud et Asie-Pacifique), multicentrique, ouverte et à répartition aléatoire, a été menée auprès de patients adultes ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir soit SPRYCEL à 100 mg, une fois par jour, soit l'imatinib à 400 mg, une fois par jour. Le principal critère d'évaluation était le taux de réponse cytogénétique complète confirmée (RCyCc) obtenu dans les 12 mois. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la durée de la RCyCc (mesure de durabilité de la réponse), le délai d'atteinte d'une RCyCc, le taux de réponse moléculaire majeure (RMoM), le délai d'atteinte d'une RMoM, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). Les critères secondaires ont été mesurés sur une base annuelle. Une comparaison statistique prédéterminée de ces critères d'évaluation a été effectuée à partir de données provenant d'un suivi ayant duré jusqu'à 60 mois.

Au total, 519 patients ont été répartis au hasard : 259 dans le groupe sous SPRYCEL et 260 dans le groupe sous imatinib. Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement sur le plan de l'âge (âge moyenne de 46 ans pour le groupe sous SPRYCEL et de 47 ans pour le groupe sous imatinib, 10 et 11 % des patients ayant plus de 65 ans, respectivement), du sexe (44 et 37 % de femmes, respectivement) et de la race (51 et 55 % de race blanche, 42 et 37 % d'origine asiatique, respectivement). Au départ, la répartition des scores de Hasford était comparable dans les groupes de traitement sous SPRYCEL et sous imatinib (faible risque : 33 et 34 %; risque moyen : 48 et 47 %; risque élevé : 19 et 19 %, respectivement). L'indice fonctionnel ECOG était également comparable dans le groupe sous SPRYCEL et celui sous imatinib (ECOG 0 = 82 et 79 %; ECOG 1 = 18 et 20 %; et ECOG 2 = 0 et 1 %, respectivement).

Après un suivi minimal de 12 mois, 84 % des patients répartis au hasard pour recevoir SPRYCEL et 81 % des patients répartis au hasard pour recevoir l'imatinib continuaient de recevoir leur traitement de première intention. Trois pour cent des patients recevant SPRYCEL et 5 % de ceux recevant l'imatinib ont dû abandonner le traitement en raison de l'évolution de la maladie. Après un suivi minimal de 60 mois, 61 % des patients répartis au hasard pour recevoir SPRYCEL et

63 % des patients répartis au hasard pour recevoir l'imatinib continuaient de recevoir leur traitement de première intention. Sept pour cent des patients recevant SPRYCEL et 8,5 % de ceux recevant l'imatinib ont dû abandonner le traitement en raison de l'évolution de la maladie.

**Patients atteints d'une LMC ou d'une LLA Ph+ associée à une résistance ou une intolérance au traitement antérieur par l'imatinib**

**Tableau 10 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints d'une LMC ou d'une LLA Ph+ associée à une résistance ou une intolérance au traitement antérieur par l'imatinib**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
CA180-034	Ouverte à répartition aléatoire, optimisation de la dose (phase chronique)	SPRYCEL: 100 mg une fois par jour 140 mg une fois par jour 50 mg deux fois par jour ou 70 mg ; oral	administration une fois par jour 334	54 (20 - 84)	54% femmes
			BID administration deux fois par jour 336	54 (18 - 84)	52% femmes
CA180-035	Ouverte à répartition aléatoire, optimisation de la dose (LMC au stade avancé et de la LLA Ph+)	SPRYCEL: 70 mg une fois par jour ou 140 mg une fois par jour; oral	70 mg: 305	53 (15 - 84)	44% femmes
			140 mg : 306	52 (16 - 81)	44% femmes

Étude de phase III portant sur l'optimisation de la dose dans le traitement de la LMC en phase chronique (Étude CA180-034): 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 après un suivi de 24 mois. 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.

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+ (Étude CA180-035): 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.

## 14.2 Résultats de l'étude

### Patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique

Les résultats d'efficacité sont présentés au Tableau 11. Le pourcentage de patients ayant obtenu une RCyCc au cours des 12 premiers mois de traitement était significativement plus élevé, sur le plan statistique, dans le groupe traité par SPRYCEL que dans le groupe recevant l'imatinib. On a observé des résultats généralement analogues dans les divers sous-groupes (âge, sexe et score Hasford initial). Lors de l'analyse réalisée après 60 mois, aucune différence

statistiquement significative n'a été observée en regard du critère d'évaluation secondaire, soit la durée de la RCyCc, entre SPRYCEL et l'imatinib. Conformément à la stratégie prédéterminée d'analyse séquentielle, les analyses statistiques officielles ont été interrompues après qu'il a été déterminé que la comparaison de la durée de la RCyCc entre les traitements n'était pas significative sur le plan statistique. Par conséquent, les comparaisons statistiques des autres critères d'évaluation secondaires n'ont pas été effectuées.

**Tableau 11 – Résultats d'efficacité chez les patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique**

	<b>SPRYCEL (n = 259)</b>	<b>Imatinib (n = 260)</b>	<b>Valeur de p</b>
	<b>Réponse hématologique (IC à 95 %)</b>		
<b>Réponse cytogénétique dans les 12 mois RCyCc<sup>a</sup></b>	76,8 % (71,2 - 81,8)	66,2 % (60,1 - 71,9)	$p = 0,007^*$
<b>dans les 24 mois RCyCc<sup>a</sup></b>	80,3 % (74,9- 85,0)	74,2 % (68,5- 79,4)	----**
<b>dans les 36 mois RCyCc<sup>a</sup></b>	82,6 % (77,5- 87,0)	77,3 % (71,7- 82,3)	----**
<b>dans les 60 mois RCyCc<sup>a</sup></b>	83,0 % (77,9- 87,4)	78,5 % (73,0- 83,3)	----**
<b>Réponse moléculaire majeure<sup>b</sup></b>			
<b>12 mois</b>	52,1 % (45,9 - 58,3)	33,8 % (28,1 - 39,9)	$p < 0,00003^*$
<b>24 mois</b>	64,5 % (58,3- 70,3)	50 % (43,8- 56,2)	----**
<b>36 mois</b>	69,1 % (63,1- 74,7)	56,2 % (49,9- 62,3)	----**
<b>60 mois</b>	76,4 % (70,8- 81,5)	64,2 % (58,1- 70,1)	----***
<b>Rapport des risques (IC à 99,99 %)</b>			
<b>dans les 60 mois (IC à 95 %)</b>			
Durée de la RCyCc	0,79 (0,55, 1,13)		N.S.
<b>dans les 12 mois (IC à 99,9%)</b>			
Délai d'obtention d'une RCyCc	1,55 (1,0 - 2,3)		$p < 0,0001^*$

Délai d'atteinte d'une RMoM	2,01 (1,2 - 3,4)	$p < 0,0001^*$
<b>dans les 24 mois (IC à 95%)</b>		
Délai d'obtention d'une RCyCc	1,49 (1,22-1,82)	-----
Délai d'atteinte d'une RMoM	1,69 (1,34-2,12)	-----
<b>dans les 36 mois (IC à 95%)</b>		
Délai d'obtention d'une RCyCc	1,48 (1,22-1,80)	-----
Délai d'atteinte d'une RMoM	1,59 (1,28-1,99)	-----
<b>dans les 60 mois (IC à 95 %)</b>		
Délai d'obtention d'une RCyCc	1,46 (1,20-1,77)	----***
Délai d'atteinte d'une RMoM	1,54 (1,25-1,89)	----***

<sup>a</sup> On entend par réponse cytogénétique complète confirmée (RCyCc) une réponse observée lors de deux évaluations consécutives effectuées à un intervalle d'au moins 28 jours.

<sup>b</sup> La réponse moléculaire majeure (en tout temps) était définie comme un taux de transcrits de BCR-ABL  $\leq 0,1$  % mesuré selon la méthode RQ-PCR et normalisé selon l'échelle internationale, dans des échantillons de sang périphérique. À la date de suivi minimal correspondant à une date limite annuelle précise de collecte des données, certains sujets étaient traités depuis plus longtemps et pouvaient avoir obtenu une RMoM au-delà de la période de traitement correspondante de 12, 24 ou 36 mois.

\* Ajusté en fonction du score de Hasford; statistiquement significatif à un niveau nominal de signification prédéfini.

\*\* Une comparaison statistique formelle selon le protocole des taux de RCyCc et de RMoM a été réalisée uniquement à l'atteinte du principal critère d'évaluation (obtention d'une RCyCc dans les 12 mois).

\*\*\* Conformément à la méthode d'analyse statistique hiérarchique, les analyses officielles réalisées n'ont pas porté sur ce critère d'évaluation secondaire, car la durée de la RCyCc n'était pas significative.

IC = intervalle de confiance.

N.S. = non significatif sur le plan statistique.

Le délai médian d'obtention d'une RCyCc a été de 3,1 (de 3,0 à 3,1) mois chez 215 patients répondant à SPRYCEL et de 5,8 (de 5,6 à 6,0) mois chez 204 patients répondant à l'imatinib après un suivi minimal de 60 mois. Le délai médian d'obtention d'une RMoM (après un suivi minimal de 60 mois) a été de 9,3 mois chez 198 patients répondant à SPRYCEL et de 15,0 mois chez 167 patients répondant à l'imatinib. Les taux de RCyCc observés respectivement dans les groupes sous SPRYCEL et sous imatinib, dans les 3 mois (54 % et 30 %), 6 mois (70 % et 56 %), 9 mois (75 % et 63 %), 24 mois (80 % et 74 %), 36 mois (83 % et 77 %) et 60 mois (83 % et 79 %) concordent avec le principal critère d'évaluation.

Après un suivi de 60 mois des patients recevant SPRYCEL, le taux de RMoM à tout moment, établi pour chacun des groupes de risque en fonction du score de Hasford, était de 90 % (risque faible), de 71 % (risque intermédiaire) et de 67 % (risque élevé).

Le taux de RCyCc à tout moment, établi pour chacun des groupes de risque en fonction du score de Hasford, était de 94 % (risque faible), de 77 % (risque intermédiaire) et de 78 % (risque élevé).

Le taux estimé de survie sans progression après 60 mois était de 88,9 % (IC à 95 % : 84,0 %, 92,4 %) chez les sujets traités par le dasatinib. Le taux estimé de survie globale après 60 mois était de 90,9 % (IC à 95 % : 86,6 %, 93,8 %) chez les sujets traités par le dasatinib.

La progression de la maladie (définie comme 'perte de la réponse hématologique complète', 'perte de la réponse cytogénétique majeure', 'augmentation du nombre de globules blancs à deux reprises à au moins un mois d'intervalle', 'progression vers la LMC en phase d'accélération ou en crise blastique' ou 'décès') a été signalée chez 34 (13,0 %) des patients traités par SPRYCEL et 39 (15 %) de ceux recevant l'imatinib. L'échec du traitement (défini selon les lignes directrices de 2006 du réseau European LeukemiaNet et comprenant la progression de la maladie, l'absence de réponse hématologique à 3 mois, l'absence de réponse hématologique complète ou de réponse cytogénétique à 6 mois, l'absence d'une réponse cytogénétique partielle à 12 mois ou l'absence d'une réponse cytogénétique complète à 18 mois) a été constaté chez 10 (3,9 %) des patients recevant SPRYCEL et 14 (5,4 %) de ceux traités par l'imatinib après 60 mois. Un passage à la phase d'accélération ou à la crise blastique a été signalé chez 8 (3,1 %) patients traités par SPRYCEL et 15 (5,8 %) patients traités par l'imatinib. Vingt-six (10,1 %) patients traités par SPRYCEL et 26 (10,1 %) patients traités par l'imatinib sont décédés.

Un séquençage du domaine kinase BCR-ABL a été effectué sur des échantillons de sang provenant de patients au moment où ceux-ci cessaient de recevoir le traitement ou à la fin de l'étude. Après un suivi de 60 mois, des mutations T315I, F317I/L, F3171/V299L et V299L ont été décelées chez 15 patients ayant cessé le traitement par SPRYCEL, dont 8 présentaient la mutation T315I. Des mutations M244V, L387M, D276G/F359C, H396P/R, G250E, F359C/I/V, E255K, E355G, E255K/V, E355G/L248V, E255V/Y253H, F317L et E450G, entre autres, ont été décelées chez 19 patients ayant cessé le traitement par l'imatinib. Selon des données *in vitro* et cliniques, la mutation T315I confère une résistance au dasatinib et à d'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase ABL.

### **Patients atteints d'une LMC ou d'une LLA Ph+ associée à une résistance ou une intolérance au traitement antérieur par l'imatinib**

Étude de phase III portant sur l'optimisation de la dose dans le traitement de la LMC en phase chronique (Étude CA180-034): 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 présentant une résistance à l'imatinib (différence sur le plan de la réponse cytogénétique majeure de 1,9 %; IC à 95 % : -6,8 %-10,6 %); cependant, le schéma à prise unique quotidienne de 100 mg a été associé à une amélioration de l'efficacité et de la tolérabilité. 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 à deux ans sont présentés au Tableau 12.

**Tableau 12 : Efficacité de SPRYCEL dans l'étude de phase III portant sur l'optimisation de la dose : patients atteints de LMC en phase chronique associée à une résistance ou à une intolérance à l'imatinib (résultats à 2 ans)<sup>a</sup> (Étude CA180-034)**

<b>Tous les patients</b>	n = 167
<b>Patients présentant une résistance à l'imatinib</b>	n = 124
<b>Réponse hématologique<sup>b</sup> (%) (IC à 95 %)</b>	
Réponse hématologique complète	92 % (86-95)
<b>Réponse cytogénétique<sup>c</sup> (%) (IC à 95 %)</b>	
Réponse cytogénétique majeure	
Tous les patients	63 % (56-71)
Patients présentant une résistance à l'imatinib	59 % (50-68)
Réponse cytogénétique complète	
Tous les patients	50 % (42-58)
Patients présentant une résistance à l'imatinib	44 % (35-53)
<sup>a</sup> Résultats signalés pour la dose initiale recommandée de 100 mg une fois par jour. <sup>b</sup> 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/mm <sup>3</sup> , 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. <sup>c</sup> 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 72 % (IC à 95 % : 58 %-83 %) des patients réfractaires à l'imatinib dans le groupe recevant SPRYCEL à 100 mg une fois par jour.

Les sujets recevant une dose biquotidienne pouvaient passer à une dose unique quotidienne après 24 mois de traitement. La réponse cytogénétique n'a pas été évaluée après 24 mois de traitement; l'hémogramme avec formule leucocytaire ainsi que la réponse moléculaire ont été évalués une fois par année.

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 chez qui la réponse cytogénétique majeure s'est maintenue pendant 18 mois était de 93 % (IC à 95 % : 88 %-98 %).

Selon les estimations par la méthode de Kaplan-Meier, la proportion de patients présentant une survie sans progression après 1 an était de 88 % (IC à 95 % : 82 %-94 %) chez les patients réfractaires à l'imatinib du groupe recevant la dose de 100 mg une fois par jour. Après 2 ans, le taux estimé de survie sans progression était de 77 % (IC à 95 % : 68 %-85 %) chez les patients réfractaires à l'imatinib du groupe recevant la dose de 100 mg une fois par jour. Après 5 ans, le taux estimé de survie sans progression était de 49 % (IC à 95 % : 39 %-59 %) chez les patients réfractaires à l'imatinib du groupe recevant la dose de 100 mg une fois par jour. Après 7 ans, le taux estimé de survie sans progression était de 39 % (IC à 95 % : 29 %-49 %) chez les patients réfractaires à l'imatinib du groupe recevant la dose de 100 mg une fois par jour.

Le taux estimé de survie globale après 1 an était de 94 % (IC à 95 % : 90 %-98 %) chez les patients réfractaires à l'imatinib du groupe recevant la dose de 100 mg une fois par jour. Après 2 ans, le taux estimé de survie globale était de 89 % (IC à 95 % : 84 %-95 %) chez les patients réfractaires à l'imatinib du groupe recevant la dose de 100 mg une fois par jour. Après 5 ans, le taux estimé de survie globale était de 77 % (IC à 95 % : 69 %-85 %) chez les patients réfractaires à l'imatinib du groupe recevant la dose de 100 mg une fois par jour. Après 7 ans, le taux estimé de survie globale était de 63 % (IC à 95 % : 53 %-71 %) chez les patients réfractaires à l'imatinib du groupe recevant la dose de 100 mg une fois par jour.

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 au sein de cette population était de 97 % (IC à 95% : 92 %-100 %) après 1 an, de 87 % (IC à 95 % : 76 %-99 %) après 2 ans, de 56 % (IC à 95 % : 37 %-76 %) après 5 ans et de 50,9 % (IC à 95 % : 32,1 %-67,0 %) après 7 ans. Le taux estimé de survie globale était de 100 % après 1 an, de 95 % (IC à 95 % : 88 %-100 %) après 2 ans, de 82 % (IC à 95 % : 70 %-94 %) après 5 ans et de 70,0 % (IC à 95 % : 52,2 %-82,2 %) après 7 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+ (Étude CA180-035):

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 %; IC à 95 % : -7,1 %-8,7 %); cependant, le schéma à prise unique quotidienne de 140 mg a été associé à une amélioration de l'innocuité et de la tolérabilité. Les taux de réponse observés chez les patients du groupe recevant la dose de 140 mg une fois par jour sont de réponse observés chez les patients du groupe recevant la dose de 140 mg une fois par jour sont indiqués au Tableau 13.

**Tableau 13 :Efficacité de SPRYCEL dans l'étude de phase III portant sur l'optimisation de la dose : LMC au stade avancé et LLA Ph+ (résultats à 2 ans)a (Etude CA180-035)**

Critère d'évaluation	140 mg 1 f.p.j.			
	Phase d'accélération (n = 158)	Crise myéloblastique (n = 75)	Crise lymphoblastique (n = 33)	LLA Ph+ (n = 40)
Réponse hématologique majeure <sup>b</sup> (IC à 95 %)	66 % (59 - 74)	28 % (18 - 40)	42 % (26 - 61)	38 % (23 - 54)
Réponse hématologique complète <sup>b</sup> (IC à 95 %)	47 % (40 - 56)	17 % (10 - 28)	21 % (9 - 39)	33 % (19 - 49)
Aucune preuve de leucémie <sup>b</sup> (IC à 95 %)	19 % (13 - 26)	11 % (5 - 20)	21 % (9 - 39)	5 % (1 - 17)
Réponse cytogénétique majeure <sup>c</sup> (IC à 95 %)	39 % (31 - 47)	28 % (18 - 40)	52 % (34 - 69)	70 % (54 - 83)
Réponse cytogénétique complète (IC à 95 %)	32 % (25 - 40)	17 % (10 - 28)	39 % (23 - 58)	50 % (34 - 66)

<sup>a</sup> Résultats signalés pour la dose initiale recommandée de 140 mg une fois par jour.

<sup>b</sup> 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  $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ .

<sup>c</sup> 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.

Chez les patients atteints de LMC en phase d'accélération recevant la dose de 140 mg une fois par jour, la durée médiane de la réponse hématologique majeure et la survie globale médiane n'ont pas été atteintes; la durée médiane de la survie sans progression a été de 25 mois. Chez les patients atteints de LMC en crise myéloblastique recevant la dose de 140 mg une fois par jour, la durée médiane de la réponse hématologique majeure a été de 8 mois, la survie sans progression médiane a été de 4 mois et la survie globale médiane a été de 8 mois. Chez les patients atteints de LMC en crise lymphoblastique, la durée médiane de la réponse hématologique majeure a été de 5 mois, la survie sans progression médiane a été de 5 mois et la survie globale médiane a été de 11 mois.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### 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  $\geq$  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<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> jours. Les toxicités principales liées au médicament sont survenues au niveau cutané (hémorragie), à des doses  $\geq$  15 mg/kg, au niveau de l'appareil GI et des organes lymphoïdes, à des doses  $\geq$  25 mg/kg, et des reins, à des doses de 45 mg/kg.

Espèces/ souche	Voie d'administratio n	Durée du traitemen t	Dose (mg/kg )	N <sup>bre</sup> /sex e	Observations
Rats / SD	Gavage oral	Une seule dose	30, 100, 300	10 M 10 F	<p><u>Doses <math>\geq</math> 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 <math>\geq</math> 100 mg/kg</u> : Mortalité (55 % à la dose de 100 mg/kg, le 4<sup>e</sup> jour; 100 %, à la dose de 300 mg/kg, le 3<sup>e</sup> 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 / Cynomolgu s	Gavage oral	Une seule dose	15, 25, 45	2 M 2 F	<p><u>Doses <math>\geq</math> 15 mg/kg</u> : Activité diminuée, hypothermie de surface accompagnée d'une température corporelle abaissée, déshydratation et hémorragies multiples (thorax, membres,</p>

				<p>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 <math>\geq</math> 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 <math>\gamma</math>-GT.</p> <p><u>Dose de 45 mg/kg</u> : Mortalité (100 %, les 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> jours). Avant la mort, 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).</p>
--	--	--	--	--

### 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.

Espèce/ souche	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N/dose/sexe	Observations
Rat / SD	Gavage oral	2 semaines (dose quotidienne)	1, 15, 30	6 M 6 F	<p><u>Dose de 1 mg/kg</u> : Aucun changement lié au médicament.</p> <p><u>Doses <math>\geq</math> 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 accrus du foie (F) et des surrénales, et poids réduits des reins (M), du thymus et de la rate.</p> <p><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.</p>
Rat / SD	Gavage oral	1 mois (5 jours de traitement,	0,9, 15, 25	15 M 15 F	<p><u>Doses <math>\geq</math> 0,9 mg/kg</u> : Consommation réduite d'aliments (M).</p>

		2 jours sans traitement)			<p><u>Doses <math>\geq</math> 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.</p> <p><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.</p>
Rat / SD	Gavage oral	6 mois (dose quotidienne)	1,5, 4, 15/10/8	25 M 25 F	<p>La dose élevée de 15 mg/kg a été passée à 10 mg/kg, à la 8<sup>e</sup> semaine et, par la suite, à 8 mg/kg, à la 17<sup>e</sup> semaine, en raison de la toxicité gastro-intestinale.</p> <p><u>Doses <math>\geq</math> 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 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 <math>\geq</math> 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</p>

					<p>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 / Cynomolgus	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 <math>\geq</math> 1 mg/kg/jour</u> : Vomissements et modifications des selles (molles, liquides, sanguinolentes, muqueuses).</p> <p><u>Doses <math>\geq</math> 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 &lt; 1 %</p>

					<p>jusqu'à 220 fois la normale, pendant une période de 10 jours, chez des guenons.</p> <p><u>Doses <math>\geq</math> 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>
Singe / Cynomolgus	Gavage oral	1 mois (5 jours de traitement, 2 jours sans traitement)	1, 5, 15	4 M 4 F	<p><u>Dose de 1 mg/kg/jour</u> : Aucun effet lié au médicament.</p> <p><u>Doses <math>\geq</math> 5 mg/kg/jour</u> : Modifications des selles (liquides, non formées ou absentes).</p> <p><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.</p>
Singe/ Cynomolgus	Gavage oral	9 mois (5 jours de traitement,	1, 3/2, 10/6/4,5	6 M 6 F	<p>Par suite d'une toxicité GI, la dose élevée de 10 mg/kg a été passée à 6 mg/kg à la 3<sup>e</sup> semaine et, de nouveau, à 4,5 mg/kg à la 12<sup>e</sup> semaine; quant à</p>

		2 jours sans traitement)		<p>la dose intermédiaire de 3 mg/kg, on l'a passée à 2 mg/kg, à la 28<sup>e</sup> semaine.</p> <p><u>Doses <math>\geq</math> 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.</p> <p><u>Doses <math>\geq</math> 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.</p> <p><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).</p>
--	--	--------------------------	--	--

## Cancérogénicité :

Dans une étude de carcinogénicité sur 2 ans, on a administré aux rats des doses orales de 0,3, 1 et 3 mg/kg/jour de dasatinib. La dose la plus élevée a permis d'obtenir des niveaux d'exposition plasmatique au médicament (ASC) généralement équivalents à l'exposition chez l'humain à la dose de départ recommandée de 100 mg/jour. On a observé une augmentation statistiquement significative de l'incidence combinée de carcinomes squameux et de papillomes dans l'utérus et le col utérin des femelles recevant la dose élevée ( $p = 0,0031$ ) et d'adénomes prostatiques chez les mâles recevant la dose faible ( $p = 0,0088$ ; lorsque les doses intermédiaire et élevée ont été exclues de l'analyse pour cause de mortalité accrue à ces niveaux de dose).

## 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 mutagénicité 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 mutagénicité 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
Mutagénicité 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

### Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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, notamment des malformations), 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 altérations au niveau du squelette fœtal (notamment des malformations), liées au médicament, ont été notées à toutes les doses.

Dans l'étude portant sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez les rats, le dasatinib administré par voie orale ne s'est pas révélé être un agent toxique pour la reproduction à des doses (≤ 10 mg/kg/jour) équivalentes aux expositions cliniques chez les humains. Chez les rates, le dasatinib n'a pas affecté la copulation ou la fertilité à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour, mais a induit une létalité embryonnaire à des doses de ≥ 5 mg/kg/jour (pertes post-implantatoires de 14 à 48 %, par rapport à 4 % chez les témoins), avec des diminutions correspondantes de la taille des portées. Le dasatinib est un agent toxique sélectif pour la reproduction chez les rates à des expositions systémiques pertinentes sur le plan clinique.

Le dasatinib a été administré à des doses de 5 et 10 mg/kg/jour par voie orale à des rates dans 3 cohortes, débutant soit le jour de gestation (JG) 16 (à la fin de l'organogenèse), soit le JG 21 (environ au début de la parturition), soit le jour de lactation (JL) 4 et continuant jusqu'au JL 20.

Dans toutes les cohortes, l'exposition au dasatinib in utero ou par le biais de la lactation a été associée à un épanchement pleural chez les rats. Pour les cohortes chez lesquelles l'administration du dasatinib avait débuté le JG 16 ou 21 à l'une ou l'autre dose, tous les groupes ont été interrompus après 6 ou 9 doses lorsque plus de 50 % ont été euthanasiés, trouvés morts ou manquants probablement par cannibalisme. Parmi les rates chez lesquelles l'administration avait débuté le JL 4, 34 % des nouveau-nés ont été perdus pour cause de mortalité ou de morbidité à 10 mg/kg/jour.

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 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour de gestation)	2,5, 5, 10, 20	22 F	<p><u>Doses <math>\geq 2,5</math> mg/kg</u> : Mort de l'embryon (17 %) et diminution associée du nombre de naissances. Anomalies du squelette fœtal.</p> <p><u>Doses de <math>\geq 5</math> mg/kg</u> : Mort de l'embryon (77 %). Cavités thoracique et abdominale remplies de liquides, œdème, microhépatie chez les fœtus.</p> <p><u>Doses <math>\geq 10</math> mg/kg</u> : Mort de l'embryon (100 %). Consommation réduite d'aliments par la mère.</p> <p><u>Dose de 20 mg/kg</u> : Mortalité des mères (22 %, entre le 12<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> jour de gestation). Gain de poids réduit chez la mère.</p>
Étude visant à établir la posologie - Lapins / NZW	Gavage oral	13 jours (du 7 <sup>e</sup> au 19 <sup>e</sup> jour de gestation)	1, 3, 6, 10	7 F	<p><u>Doses de 1 et de 3 mg/kg</u> : Aucun effet lié au médicament.</p> <p><u>Doses <math>\geq 6</math> 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.</p> <p><u>Dose de 10 mg/kg</u> : Mort de l'embryon (69%) et diminution du nombre de naissances, au 29<sup>e</sup> jour de gestation (5/7).</p>
Développement embryofœtal - Lapins / NZW	Gavage oral	13 jours (du 7 <sup>e</sup> au 19 <sup>e</sup> jour de gestation)	0,5, 2, 6	22 F	<p>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).</p> <p>6 mg/kg : 21 % de résorption fœtale chez les lapins avec perte après l'implantation.</p>

Étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez les rats (Segment I)	Gavage oral	32-45 jours	2.5, 5, 10	25 F	<p><u>≤ 10 mg/kg</u> : Le dasatinib ne s'est pas révélé être un agent toxique pour la reproduction chez les mâles et n'a pas affecté la copulation ou la fertilité chez les femelles.</p> <p><u>≥ 5 mg/kg</u> : Le dasatinib a induit une létalité embryonnaire (pertes post-implantatoires de 14-48 %) chez les femelles, avec une diminution correspondante de la taille des portées.</p>
		43 jours		25 M	
Observations selon les doses administrées dans l'étude de développement pré- et postnatale chez les rats	Gavage oral	JG 16 à JL 20	0, 5, 10	8 F	<p><u>Cohortes à 5 mg/kg administrés à partir du JG 16 et du JG 21</u>: mortalité considérable des nouveau-nés avec des diminutions correspondantes de taille des portées. Épanchement pleural chez 20 rats sur 47 et 16 rats sur 42 dans les cohortes où l'administration a été effectuée à partir du JG 16 et du JG 21, respectivement.</p> <p><u>Toutes les cohortes à 10 mg/kg</u> : mortalité considérable des nouveau-nés avec des diminutions correspondantes de taille des portées. Épanchement pleural chez 30 rats sur 30 et 25 rats sur 57 dans les cohortes où l'administration a été effectuée à partir du JG 21 et du JL 4, respectivement.</p>
		JG 21 à JL 20		8 F	
		JL 4 à JL 20		8 F	

## **Toxicologie particulière :**

### 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  $\mu\text{M}$ , respectivement. La CI50 (concentration inhibitrice 50 %) a été de 14,3  $\mu\text{M}$ . 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  $\mu\text{M}$ . 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  $\mu\text{M}$  a inhibé la liaison récepteur-ligand aux récepteurs  $\beta$ 2-adrénergiques,  $\alpha$ 2-adrénergiques non sélectifs, 5-HT1 sérotoninergiques non sélectifs, 5-HT1A 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  $\mu\text{M}$  comparativement à 14,3  $\mu\text{M}$  pour le dasatinib. Lors de l'essai des fibres de Purkinje, le BMS-582691 à une dose de 30  $\mu\text{M}$  a prolongé l'APD50 et l'APD90 de 10 % et de 9 %, respectivement, et réduit le  $V_{\text{max}}$  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 <sub>2</sub> -adrénergiques (50 %), α <sub>2</sub> -adrénergiques non sélectifs (51 %), 5-HT <sub>1</sub> sérotoninergiques non sélectifs (50 %), 5-HT <sub>1A</sub> 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 <sub>50</sub> 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 mM, respectivement. La CI <sub>50</sub> 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 <sub>50</sub> et l'APD <sub>90</sub> ont été prolongées de 26 %, de 11 %, respectivement à une concentration de 30 µM. BMS-582691 : L'APD <sub>50</sub> et l'APD <sub>90</sub> 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.

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 ≥ 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 µg/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 ( $\mu\text{g/mL}$ ) 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, 1 260, 2 520 $\mu\text{g/kg}$ , par voie IV	5-9 M	<p><u>Gavage par voie orale</u></p> <p><u>Doses de 4 mg/kg</u> : Aucun effet sur le temps de saignement mésentérique, le temps de saignement des cuticules ou l'agrégation des plaquettes induite par l'ADP.</p> <p><u>Doses de 8 mg/kg</u> : Aucun effet sur le temps de saignement mésentérique. 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.</p> <p><u>Dose de 20 mg/kg</u> : Temps de saignement des cuticules et inhibition de la réponse de l'agrégation plaquettaire à l'ADP, trois fois plus élevés à une concentration de 10 <math>\mu\text{M}</math>, et au collagène à une concentration de 20 <math>\mu\text{g/mL}</math>, 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> .
--	-----------------	----	-------------------	----	---

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrSPRYCEL<sup>MD</sup>

#### Comprimés de dasatinib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre SPRYCEL et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de SPRYCEL.

#### Mises en garde et précautions importantes

Prenez SPRYCEL uniquement sous la supervision d'un médecin qui a de l'expérience dans l'utilisation de médicaments contre le cancer.

Les effets secondaires graves et courants entraînés par SPRYCEL incluent:

- **La myélosuppression (thrombocytopénie, neutropénie, anémie):** SPRYCEL peut avoir des effets sur la capacité de l'organisme à produire des cellules sanguines. Cela pourrait entraîner une diminution du nombre de vos cellules sanguines.
  - La neutropénie est une diminution du nombre de globules blancs. Elle peut s'accompagner ou non de fièvre et vous rendre vulnérable aux infections.
  - La thrombocytopénie est une diminution du nombre de plaquettes dans le sang. Les plaquettes aident votre sang à coaguler.
  - L'anémie est une diminution du nombre de globules rouges.

Votre médecin effectuera des analyses sanguines à intervalles réguliers pour surveiller l'apparition d'une myélosuppression.

- **Saignement** pouvant mener à la mort.
- **La rétention d'eau**
- **L'insuffisance cardiaque congestive:** lorsque le cœur ne fonctionne pas aussi bien qu'il devrait. Des signes de l'insuffisance cardiaque congestives sont l'essoufflement, enflure et le gain de poids, accompagnée de rétention d'eau et d'œdème pulmonaire. L'œdème pulmonaire est la présence de liquide dans les poumons.
- **L'hypertension artérielle pulmonaire:** lorsque la pression sanguine dans les artères des poumons est élevée.

#### Pour quoi SPRYCEL est-il utilisé?

SPRYCEL est administré chez les adultes pour traiter certaines formes de leucémie, dont:

- La leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique diagnostiquée récemment;

- La LMC Ph+ qui ne répond plus aux autres traitements disponibles de la LMC, incluant celui par le mésylate d'imatinib;
- La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à Ph+ qui ne répond plus aux autres traitements.

### **Comment SPRYCEL agit-il?**

La leucémie est un cancer qui affecte différents types de globules blancs. Chez les patients atteints de leucémie, ces globules blancs sont anormaux. Ils ne fonctionnent pas correctement et peuvent se multiplier de façon incontrôlée.

SPRYCEL agit en stoppant l'activité des protéines se trouvant à l'intérieur des globules blancs anormaux. Ceci aide à ralentir la croissance incontrôlée des globules blancs.

### **Quels sont les ingrédients dans SPRYCEL?**

Ingrédients médicinaux : dasatinib

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. L'enrobage du comprimé est constitué de dioxyde de titane, d'hypermellose, et de polyéthylène glycol.

### **SPRYCEL est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés : 20, 50, 70, 80, 100 et 140 mg.

### **Ne prenez pas SPRYCEL si :**

- Vous êtes allergique au dasatinib ou à tout autre ingrédient de SPRYCEL. Si vous pensez avoir une réaction allergique à l'un ou l'autre de ces ingrédients, informez-en votre médecin.
- Vous allaitez.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SPRYCEL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- Si vous avez des problèmes au foie.
- Si vous avez des problèmes cardiaques tels que des battements de cœur irréguliers, une condition héréditaire de l'activité électrique du cœur appelée syndrome du QT long.
- Si vous avez ou avez déjà eu une infection par le virus de l'hépatite B. L'hépatite B est une infection du foie. SPRYCEL peut causer une réactivation du virus de l'hépatite B, laquelle peut entraîner la mort dans certains cas. Votre médecin vérifiera si vous présentez des signes de cette infection avant que vous commenciez le traitement par SPRYCEL. Si le virus de l'hépatite B est détecté, vous ferez l'objet d'une surveillance rigoureuse tout au long du traitement par SPRYCEL et pendant plusieurs mois suivant l'arrêt de celui-ci.
- Si vous êtes intolérant au lactose ou si vous êtes atteint de l'une des maladie héréditaire suivantes :
  - Intolérance au galactose
  - Déficit en lactase de Lapp

- Syndrome de malabsorption du glucose et du galactose

Le lactose figure parmi les ingrédients non médicinaux de SPRYCEL.

- Si vous prenez des médicaments qui éclaircissent le sang ou qui empêchent la formation de caillots. SPRYCEL peut provoquer des saignements.
- Si vous avez des douleurs ou des faiblesses musculaires, ou des urines foncées.

### **Autres mises en garde à connaître :**

Patients de sexe féminin :

- Si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir, vous devez discuter de certains risques avec votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas devenir enceinte pendant que vous prenez SPRYCEL. Ce médicament peut nuire à l'enfant à naître ou provoquer un avortement.
- Vous devez utiliser des méthodes de contraception très efficaces pendant que vous prenez SPRYCEL. Votre professionnel de la santé peut vous renseigner sur les types de contraception qui s'offrent à vous.
- Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez SPRYCEL, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.
- SPRYCEL pourrait influencer votre capacité à avoir des enfants à l'avenir. Si vous avez des questions à ce sujet, n'hésitez pas à discuter avec votre professionnel de la santé.

Patients de sexe masculin :

- Utilisez des méthodes de contraception très efficaces chaque fois que vous avez des rapports sexuels avec une femme pendant que vous prenez SPRYCEL.

Analyses de sang :

Pendant votre traitement par SPRYCEL, vous devrez subir des analyses sanguines. Ces analyses seront effectuées environ toutes les 1 à 2 semaines pendant les premiers mois de votre traitement. Vous devrez ensuite répéter ces tests une fois tous les 1 à 3 mois. Ces tests indiqueront à votre professionnel de la santé les effets de SPRYCEL sur votre sang. Ils indiqueront aussi comment fonctionnent votre foie et vos reins.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec SPRYCEL:**

- Médicaments utilisés pour traiter des battements cardiaques irréguliers, comme la disopyramide, la procaïnamide, l'amiodarone, le sotalol, l'ibutilide et la flécaïnide.
- Médicaments utilisés pour stabiliser l'humeur, comme les benzodiazépines, la chlorpromazine, l'halopéridol et le pimozide.
- Médicaments utilisés pour traiter la douleur chronique ou intense, comme la méthadone.

- Médicaments utilisés pour traiter la malaria, comme la chloroquine.
- Médicament qui stimule les mouvements de l'estomac et des intestins, appelé dompéridone.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme le kétoconazole et l'itraconazole.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme l'érythromycine, clarithromycine, les quinolones et la moxifloxacine.
- Médicaments utilisés pour traiter le VIH, le virus responsable du sida, comme le ritonavir, le lopinavir et l'atazanavir.
- Médicament utilisée pour traiter la tuberculose, appelé rifampicine.
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital.
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypercholestérolémie, comme la simvastatine.
- Médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'organe ou traiter des maladies auto-immunes, comme la cyclosporine
- Médicaments utilisés pour traiter l'inflammation, comme la dexaméthasone.
- Remède à base de plantes utilisé pour traiter la dépression, appelé millepertuis.
- Médicaments utilisés pour traiter les migraines et les maux de tête graves, comme l'ergotamine et la dihydroergotamine.

Ne mangez ni ne buvez aucun produit ou de jus qui contient du pamplemousse ou du jus de pamplemousse. Ces substances peuvent modifier le mode d'action de SPRYCEL.

Évitez de prendre des médicaments qui neutralisent les acides gastriques. Ces médicaments comprennent les anti-acides comme la cimétidine, la famotidine, la ranitidine ou l'oméprazole. Si vous devez utiliser ces médicaments, prenez-les au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de SPRYCEL.

Informez votre médecin si vous prenez des médicaments pour éclaircir le sang ou prévenir les caillots, comme la warfarine sodique ou l'aspirine.

### **Comment prendre SPRYCEL:**

- Exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Une fois par jour, soit le matin, soit le soir.
- Avec ou sans aliments, environ aux mêmes heures chaque jour.
- Avalez les comprimés entiers. Il ne faut pas écraser ou couper les comprimés.

### **Dose habituelle :**

Votre dose de SPRYCEL dépendra de la forme de leucémie dont vous êtes atteint.

- Dose de départ habituelle pour la LMC en phase chronique: 100 mg, 1 fois par jour.

- Dose de départ habituelle pour la LMC en phase d'accélération ou en crise blastique et de la LLA Ph+ : 140 mg, 1 fois par jour.

Un professionnel de la santé peut interrompre le traitement par SPRYCEL ou en modifier la dose si :

- Vous prenez certains médicaments.
- Vous ne tolérez pas le traitement.
- Votre maladie s'aggrave.

### **Surdosage :**

Si vous prenez trop de SPRYCEL, vous pourriez présenter des effets secondaires, notamment une diminution du nombre de plaquettes.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de SPRYCEL, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

### **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.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SPRYCEL?**

En prenant SPRYCEL, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
- Douleurs abdominales
- Fièvre
- Maux de tête
- Fatigue
- Rash cutané
- Essoufflements
- Toux
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Infection

- Douleurs,
- Douleurs aux os et au membres.
- Douleurs aux muscles et aux articulations

SPRYCEL peut causer des anomalies des résultats des analyses sanguines. Votre médecin décidera du moment d'effectuer les analyses sanguines et interprétera leurs résultats.

Les effets secondaires suivants ont été signalés chez les patients qui prennent SPRYCEL: inflammation pulmonaire, caillots dans les vaisseaux sanguins, rythme cardiaque irrégulier et décès causés par un saignement gastro-intestinal. Ces effets pourraient être liés ou non à SPRYCEL.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ce médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
<b>Myélosuppression</b> (faible nombre de globules sanguins): p. ex. <b>anémie</b> (faible nombre de globules rouges), <b>neutropénie</b> (faible nombre de globules blancs) ou <b>thrombocytopénie</b> (faible nombre de plaquettes)		√	
<b>Saignements</b> (perte de sang ou formation d'une ecchymose sans cause de blessure, même si l'épisode est minime): saignement, formation d'ecchymose, présence de sang dans les vomissures, les selles ou l'urine, ou selles noirâtres; saignement de nez ou des gencives; règles abondantes		√	

<b>Rétention d'eau</b> (accumulation d'eau dans votre corps; elle peut s'accumuler dans la paroi des poumons ou autour du cœur): enflure n'importe où sur ou dans votre corps, gain de poids, essoufflements, particulièrement après un effort physique peu vigoureux; douleurs thoraciques lors des respirations profondes		√	
<b>Problèmes cardiaques</b> (rythme cardiaque irrégulier, crise cardiaque): battements de cœur anormalement lents, rapides ou puissants; essoufflement; étourdissements ou sensation de faiblesse, douleurs thoraciques accompagnées de fatigue de nausées ou de sueurs froides			√
<b>Infections</b> (maladie bactérienne ou virale) : fièvre, frissons graves, écoulement (liquide) avec du mucus ou du pus		√	
<b>Retard de croissance chez les enfants</b> : s'observe quand un enfant ne grandit pas à un rythme normal pour son âge		√	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Lésions au foie</b> (inflammation du foie, augmentation des taux d'enzymes hépatiques aux analyses sanguines) : Jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux, nausée, perte d'appétit, urines foncées		√	
<b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation de muscles endommagés) ; douleurs musculaires, faiblesses, urines foncées		√	

<b>RARE</b>			
<b>Hypertension artérielle pulmonaire</b> (élévation de la pression sanguine dans les artères irriguant les poumons): essoufflement, fatigue)		√	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Syndrome de Stevens-Johnson</b> (grave réaction de la peau) : rougeur, cloques et/ou de desquamation de la peau ou des muqueuses (peau des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales, des organes génitaux) accompagnées de fièvre, de douleur à la bouche ou à la gorge; peut entraîner la mort			√
<b>Réactivation du virus de l'hépatite B</b> (une infection virale active du foie) : perte de poids, fièvre, douleur abdominale, nausées et vomissements suivis d'une jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux)		√	
<b>Érythème polymorphe</b> (grave réaction cutanée) : plaques de peau surélevées rouges ou pourpres qui démangent ou qui brûlent, plaies avec pus			√
<b>Microangiopathie thrombotique</b> (dommages aux vaisseaux sanguins) : ecchymoses (taches bleues), saignements, faiblesse, fièvre, fatigue et confusion			√

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

Conserver à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser SPRYCEL après la date de péremption inscrite sur l'étiquette ou sur la boîte à côté de la mention EXP.

### **Pour en savoir davantage au sujet de SPRYCEL vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant <https://bms.com/ca/fr>, ou en téléphonant le 1-866-463-6267.

Ce dépliant a été préparé par La Société Bristol-Myers Squibb Canada, Montréal, Canada, H4A 0A4.

Dernière révision : 11 juin 2025

<sup>MD</sup> SPRYCEL est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb Holdings Ireland Entreprise Illimitée utilisée sous licence par La Société Bristol-Myers Squibb Canada.