

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

Pr APO-DASATINIB

Dasatinib en comprimés

à 20 mg, à 50 mg, à 70 mg, à 80 mg et à 100 mg

Inhibiteur de protéines kinases

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de révision :
10 mai 2021

Numéro de contrôle : 247860

CHANGEMENTS MAJEURS APPORTÉS RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Posologie et administration, Réduction de la dose lors de l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 05/2021

Posologie et administration, Adaptation posologique en raison des réactions indésirables 05/2021

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	31
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	33
SURDOSAGE.....	36
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	39
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	39
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	39
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	41
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	41
ESSAIS CLINIQUES	42
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	50
TOXICOLOGIE.....	52
RÉFÉRENCES.....	64
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS.....	64

Pr APO-DASATINIB
Dasatinib en comprimés

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 20 mg, à 50 mg, à 70 mg, à 80 mg et à 100 mg	Cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, éthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-DASATINIB (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 le dasatinib 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 **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, y compris celui par le mésylate d'imatinib.

L'efficacité clinique du dasatinib en cas de LMC se fonde sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques observés au cours d'essais cliniques comportant un suivi minimal de 24 mois (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

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

L'efficacité clinique pour le traitement de la LLA à Ph+ se base sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques observés au cours d'essais cliniques comportant un suivi minimal de 24 mois (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

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

Gériatrie (≥ 65 ans) : Bien que le profil d'innocuité du dasatinib 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 événements 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. Ils peuvent également présenter les événements indésirables moins fréquemment signalés suivants : œdème pulmonaire, infiltration pulmonaire, arthrite et mictions fréquentes. Ces patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite. On n'a observé aucune différence quant à la RCyCc et à la réponse moléculaire majeure (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).

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'APO-DASATINIB chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Lors d'études non cliniques, une toxicité plus marquée a été démontrée chez les rats (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

CONTRE-INDICATIONS

- L'administration d'APO-DASATINIB est contre-indiquée chez les patients ayant une hypersensibilité au dasatinib ou à tout autre composant d'APO-DASATINIB.
- L'allaitement est contre-indiqué chez les femmes traitées par le dasatinib.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- APO-DASATINIB (dasatinib) ne devrait être prescrit que par un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments antinéoplasiques.
- Dépression médullaire : thrombocytopénie, neutropénie et anémie (voir Dépression médullaire ci-dessous).
- Hémorragie, y compris des cas fatals (voir Hémorragie).
- Rétention liquidienne, épanchement pleural, œdème pulmonaire et épanchement péricardique (voir Rétention liquidienne ci-dessous).
- Insuffisance cardiaque congestive (voir Effets cardiovasculaires ci-dessous).
- Hypertension artérielle pulmonaire (voir ci-dessous).

Carcinogénèse et mutagenèse

Dans une étude de carcinogénicité réalisée chez des rats sur une période de 2 ans avec des doses allant jusqu'à 3 mg/kg/jour (approximativement égales à l'exposition clinique chez les humains), on a observé une augmentation statistiquement significative de l'incidence combinée des carcinomes squameux et des papillomes dans l'utérus et le col utérin chez les femelles, et des adénomes prostatiques chez les mâles (voir **TOXICOLOGIE**). La pertinence pour l'homme de ces observations issues de l'étude de carcinogénicité menée chez le rat n'est pas connue.

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

Effets cardiovasculaires

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 le dasatinib (n = 258), 1,6 % avaient des antécédents de cardiopathie 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 [y compris des cas fatals]) ont été signalées chez les patients traités par le dasatinib (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Des cas graves d'épanchement péricardique (1,2 %) et d'arythmie (0,4 %) ont aussi été signalés. Les événements indésirables cardiaques étaient plus fréquents chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou ayant des antécédents de cardiopathie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Les patients présentant des facteurs de risque ou des antécédents de cardiopathie 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 menées auprès de patients présentant une résistance ou à une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib, les patients ont été écartés des études en raison d'une grande variété d'événements ou de maladies cardiaques. Au moment de la sélection, un tracé d'ECG 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 menés auprès de patients présentant une résistance ou à une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib, une insuffisance cardiaque congestive/un dysfonctionnement cardiaque ont été signalés chez 96 sujets (4 %) et ont été considérés comme graves chez 49 de ces sujets (2 %). Dans certains cas, l'épisode a été déclenché par une surcharge volumique aiguë, y compris celle liée à la transfusion de produits sanguins.

Allongement de l'intervalle QT : Les données *in vitro* laissent entendre que le dasatinib et son métabolite N-désalkylé, le BMS582691, peuvent prolonger la repolarisation ventriculaire cardiaque (intervalle QT, voir Études de pharmacologie portant sur l'innocuité).

Chez 865 patients atteints de leucémie, traités par le dasatinib 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 une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib et traités par le dasatinib 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 le dasatinib. APO-DASATINIB devrait être administré avec prudence aux patients qui présentent ou qui peuvent présenter un allongement de l'intervalle QTc, y compris les patients atteints d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie, les patients atteints du syndrome du QT long congénital, les patients prenant des antiarythmiques ou d'autres médicaments qui entraînent l'allongement de l'intervalle QT ou qui reçoivent un traitement par des doses cumulatives élevées d'anthracycline.

On devrait corriger l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie avant de commencer l'administration d'APO-DASATINIB (voir **Interactions médicament-médicament, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiogramme**).

Interactions médicament-médicament

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

Inducteurs du CYP3A4 : L'utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments qui activent le CYP3A4 (par exemple, la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital et *Hypericum perforatum*, aussi connu sous le nom de millepertuis) peut réduire substantiellement l'exposition au dasatinib, pouvant ainsi

augmenter le risque d'échec thérapeutique. De plus, on a noté un allongement de l'intervalle QTc > 30 msec, par rapport aux données de l'enregistrement ECG initial, chez un nombre plus élevé d'hommes en santé dans le cas où le dasatinib et la rifampicine étaient administrés à 12 heures d'intervalle comparativement à celui où le dasatinib était administré seul (25 % vs 10 %). Aucun sujet n'a présenté d'intervalle QTcF de plus de 450 msec ni de changement par rapport aux valeurs initiales > 60 msec (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Par conséquent, l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de dasatinib n'est pas recommandée. Les patients, chez lesquels l'administration de rifampicine ou d'autres inducteurs du CYP3A4 est indiquée, devraient recevoir d'autres agents ayant un potentiel moindre d'induction enzymatique.

Substrats du CYP3A4 : L'utilisation concomitante de dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 peut augmenter l'exposition au substrat du CYP3A4. De plus, chez trois sujets en santé (n = 48), on a noté un allongement de l'intervalle QTc > 30 msec, par rapport aux données de l'enregistrement ECG initial, après l'administration concomitante d'une dose unique 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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Par conséquent, on recommande la prudence lors de l'administration concomitante d'APO-DASATINIB 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, la quinidine ou les alcaloïdes de l'ergot (ergotamine, dihydroergotamine). L'effet des substrats du CYP3A4 sur la pharmacocinétique du dasatinib n'a pas été étudié.

Antagonistes des récepteurs H₂ ou inhibiteurs de la pompe à protons : La suppression prolongée de la sécrétion d'acide gastrique par les antagonistes H₂ ou les inhibiteurs de la pompe à protons (par exemple, la cimétidine, la ranitidine, la famotidine et l'oméprazole) pourrait réduire l'exposition au dasatinib (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). **On devrait envisager d'utiliser des antiacides au lieu des antagonistes des récepteurs H₂ ou des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients recevant un traitement par APO-DASATINIB.**

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

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

Lactose

APO-DASATINIB en comprimés à 20 mg, à 50 mg, à 70, à 80 et à 100 mg contient du lactose dans des quantités proportionnelles de 28 mg, de 70 mg, de 104 mg, de 119 mg, de 140 mg, respectivement. Par conséquent, une dose quotidienne de 100 mg de dasatinib renferme 140 mg de lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares, y compris

une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ne devraient pas prendre de dasatinib.

Rétention liquidienne

Le dasatinib est associé à une rétention liquidienne. 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 liquidienne grave 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 et d'œdème généralisé chez ≤ 1 % des patients. Dans le cadre de ces études, les autres manifestations de rétention liquidienne ont inclus l'œdème pulmonaire (3 %), l'insuffisance cardiaque congestive/le dysfonctionnement cardiaque (4 %) et l'épanchement péricardique (5 %). Dix-neuf patients ont présenté 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 liquidienne 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 **EFFETS INDÉSIRABLES**). Au cours de ces études, en général, les épisodes de rétention liquidienne ont été traités par des mesures de soutien, y compris l'administration de diurétiques, ou par de brèves cures de corticoïdes. L'épanchement pleural a dicté, dans certains cas, une oxygénothérapie et au moins une thoracentèse chez 64 patients (3 %).

Dans le cadre de l'étude de phase III menée auprès de patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique, des cas de rétention liquidienne 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 **EFFETS INDÉSIRABLES**). 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 le dasatinib. Après un suivi de cinq ans, les cas de rétention liquidienne et d'épanchement pleural étaient signalés dans une proportion 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 présenté 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 liquidienne grave s'est manifestée chez 36 patients (7 %) traités par le dasatinib à la dose recommandée. Parmi les patients atteints d'une LMC au stade avancé ou d'une LLA à Ph+ traités par le dasatinib à la dose recommandée (n = 304),

une rétention liquidienne grave 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 liquidienne, 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **EFFETS INDÉSIRABLES**). Dans de tels cas, il faut envisager d'interrompre le traitement, de réduire la dose ou d'abandonner le traitement.

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 **TOXICOLOGIE, 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 le dasatinib. Les patients prenant en concomitance des médicaments inhibant la fonction plaquettaire ou des anticoagulants ont été exclus des premières études cliniques visant à évaluer le 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 le dasatinib si la numération plaquettaire était > 50 000 par microlitre. La prudence s'impose lors de l'administration concomitante de dasatinib et d'anticoagulants (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Dans le cadre d'études cliniques menées auprès de 2 712 patients atteints d'une LMC ou d'une LLA à Ph+ traités pendant une durée médiane de 19,2 mois (intervalle de 0 à 93,2 mois), 272 patients (10 %) ont connu des hémorragies de grade 3 ou 4. Cinquante-six patients (2 %) ont présenté des hémorragies mortelles. Chez 23 de ces patients (1 %), les hémorragies mortelles sont survenues 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 à Ph+ et a été jugée attribuable au dasatinib dans 27 cas (1 %). Une hémorragie intracrânienne mortelle est survenue chez 25 patients (0,9 %) et a été jugée attribuable au dasatinib dans dix cas (0,4 %).

On a aussi signalé une hémorragie gastro-intestinale, sans égard au lien avec le dasatinib, chez 15 % des 2 712 patients atteints d'une LMC ou d'une LLA à Ph+. Chez 6 % des patients, l'hémorragie était grave et a généralement dicté l'arrêt du traitement et la transfusion de culots globulaires. D'autres épisodes d'hémorragie grave sont survenus chez 3 % des patients.

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 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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 dasatinib et chez cinq sujets atteints d'insuffisance hépatique grave à qui on a administré 20 mg de dasatinib, par rapport à des sujets appariés en bonne santé à qui on a administré le dasatinib 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 le dasatinib à une dose de 70 à 100 mg (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**). En raison des limites de cette étude clinique, on recommande la prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

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

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.

Système 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, y compris le dasatinib, 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 d'instaurer le traitement par APO-DASATINIB. Des spécialistes des maladies du foie et du traitement de l'infection par le VHB doivent être consultés avant la mise en route du 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 APO-DASATINIB doivent faire l'objet d'une surveillance rigoureuse 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.

Myélosuppression

Le traitement par 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Anomalies des résultats hématologiques et biologiques**). 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.

Surveillance et essais 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Dépression médullaire**).

Des épreuves de la fonction hépatique (AST, ALT et bilirubine), une évaluation des taux de CK et des épreuves de la fonction rénale devraient être effectuées toutes les deux semaines durant les deux premiers mois et, tous les mois par la suite, ou selon les indications cliniques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance Hépatique et Rhabdomyolyse**).

Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas graves d'hypertension artérielle pulmonaire (HAP), confirmés par cathétérisme

cardiaque droit, ont été associés au traitement par APO-DASATINIB dans les essais cliniques et après la commercialisation du médicament. Dans ces cas, l'HAP a été signalée après l'instauration du traitement par APO-DASATINIB, 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 déceler 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 APO-DASATINIB, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation visant à déceler 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 APO-DASATINIB pendant l'évaluation. Si le diagnostic d'HAP est confirmé, il faut cesser définitivement le traitement par APO-DASATINIB (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Le suivi des patients atteints d'HAP doit être effectué conformément aux lignes directrices de pratique clinique standards. Après l'arrêt du traitement par APO-DASATINIB, on a observé des améliorations des paramètres hémodynamiques et cliniques chez des patients atteints d'HAP.

Insuffisance rénale

Jusqu'à maintenant, on n'a mené aucune étude clinique portant sur dasatinib chez les patients présentant une insuffisancerénal. 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 clearance corporelle totale chez les insuffisants rénaux. L'effet de la dialyse sur la pharmacocinétique du dasatinib n'a pas été étudié.

Rhabdomyolyse

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

Santé sexuelle

Reproduction

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 d'APO-DASATINIB 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 dasatinib est limité. Les hommes sexuellement actifs et les femmes en âge de procréer qui prennent APO-DASATINIB doivent utiliser une méthode de contraception très efficace.

Fertilité

Les effets d'APO-DASATINIB sur la fécondité des hommes et des femmes sont inconnus. D'après des études menées sur des animaux, APO-DASATINIB pourrait altérer la fertilité de la femme en âge d'avoir des enfants (voir Toxicologie non clinique).

Peau – Réactions dermatologiques graves

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

Populations particulières

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 après la commercialisation du médicament chez des femmes ayant pris du dasatinib durant leur grossesse (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Les études menées chez les animaux ont montré qu'à des concentrations facilement atteignables chez les humains recevant des doses thérapeutiques de dasatinib, 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 des cas de mort fœtale chez les rats (voir **TOXICOLOGIE**).

Par conséquent, APO-DASATINIB ne doit pas être administré aux femmes qui sont enceintes ou qui souhaitent le devenir. Pendant le traitement par le dasatinib, 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 APO-DASATINIB est utilisé au cours de la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant son traitement par APO-DASATINIB, elle devrait être informée des risques possibles pour le fœtus.

Femmes qui allaitent :

On ne sait pas si le dasatinib est excrété dans le lait maternel. Dans une étude exploratoire sur le développement prénatal et postnatal 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 **TOXICOLOGIE**). Les femmes prenant du dasatinib ne doivent pas allaiter leur nourrisson (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du dasatinib chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. À la lumière des résultats de l'étude chez le rat décrite ci-dessus (voir *Femmes qui allaitent*), APO-DASATINIB ne devrait pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de deux ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Lors de 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 d'événements indésirables graves (tous événements confondus ou événements liés 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 le dasatinib, 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 du dasatinib 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. Ils peuvent également présenter les événements indésirables moins fréquemment signalés suivants : œdème pulmonaire, infiltration pulmonaire, arthrite et mictions fréquentes. Ces patients doivent donc 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).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les données ci-dessous portent sur l'exposition au dasatinib 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 à Ph+ associée à une intolérance ou à une résistance à l'imatinib. La durée médiane du traitement des 2 712 patients recevant le dasatinib a été de 19,2 mois (intervalle de 0 à 93,2 mois).

La majorité des patients traités par le dasatinib ont manifesté des événements indésirables à un certain moment. La plupart des événements ont été légers à modérés. Dans l'ensemble de la population des 2 712 sujets traités par le dasatinib, 798 (29,4 %) ont présenté des événements 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 événements indésirables graves, liés ou non au médicament, ont été signalés chez 35 % des patients recevant le dasatinib. Le traitement a été interrompu chez 69 % des patients et la dose réduite chez 37 % d'entre eux.

On a interrompu l'administration de dasatinib en raison des effets toxiques liés au médicament à l'étude chez 14 % des patients traités par le dasatinib qui ont été suivis pendant au moins 60 mois. Les raisons de l'interruption du traitement étaient les suivantes : thrombocytopenie, leucopenie, 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 le dasatinib, 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 à Ph+) traités par le dasatinib, 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 le dasatinib (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Après un suivi d'au moins 60 mois, les événements indésirables le plus souvent signalés chez

les patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique qui ont été traités par le dasatinib comprenaient : rétention liquidienne (dont épanchement pleural, œdème superficiel, hypertension pulmonaire, œdème généralisé, épanchement péricardique, insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque, œdème pulmonaire), diarrhée, infection (y compris celles d'origine bactérienne, virale et fongique), infection/inflammation des voies respiratoires supérieures, douleurs musculosquelettiques, céphalée, toux, éruption cutanée, 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 événements indésirables le plus souvent signalés, sans égard à la causalité ou à la gravité, ont été les suivants : diarrhée, rétention liquidienne, céphalée, douleurs musculosquelettiques, hémorragie, pyrexie, fatigue, infection, éruption cutanée, nausées, dyspnée, toux, infection/inflammation des voies respiratoires supérieures, vomissements, douleur, douleurs abdominales, arthralgie, myalgie, prurit et constipation.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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 le dasatinib 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 événements indésirables survenus en cours de traitement (à l'exception des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire), sans égard au lien avec le médicament à l'étude, qui ont été signalés chez au moins 5 % des patients sont présentés au Tableau 1.

Au total, 26 (10 %) décès ont été constatés dans le groupe traité par le dasatinib (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 1 : Événements indésirables signalés chez ≥ 5 % des patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique – suivi de 60 mois

	Dasatinib 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
SYSTÈME, APPAREIL OU ORGANE/terme privilégié	Pourcentage (%) de patients			

	Dasatinib 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
Tout événement indésirable	95	27	95	24
TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION				
Œdème facial	12	0	38	0
Pyrexie	23	1	20	< 1
Fatigue	16	< 1	16	0
Douleur	16	1	15	< 1
Asthénie	16	0	14	1
Œdème périphérique	9	0	13	< 1
Douleur thoracique	11	0	5	0
Œdème généralisé	5	0	9	0
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX				
Diarrhée	40	2	35	2
Nausées	15	0	29	0
Douleurs abdominales	22	1	17	< 1
Vomissements	17	< 1	21	< 1
Dyspepsie	11	0	12	0
Gastrite	10	< 1	7	0
Inflammation des muqueuses (y compris la mucosite/stomatite)	9	< 1	5	0
Constipation	8	0	3	0
Distension abdominale	6	0	4	0
Ascite*	0	0	< 1	0
INFECTIONS ET INFESTATIONS				
Infection/inflammation des voies respiratoires supérieures	38	1	38	1
Infection (y compris celles d'origine bactérienne, virale et, fongique et non précisée)	40	4	30	3
Entérocolite infectieuse	11	0	6	< 1
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF				
Douleurs musculosquelettiques	31	< 1	34	< 1
Spasmes musculaires	5	0	24	< 1
Myalgie	14	< 1	16	0
Arthralgie	14	0	16	< 1
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS				
Éruption cutanée ^a	20	0	23	2

	Dasatinib 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
Prurit	7	0	9	< 1
Dermatite, y compris eczéma	4	0	7	0
Trouble de la pigmentation	2	0	7	0
Acné	6	0	2	0
Hyperhidrose	2	0	5	0
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX				
Toux	27	< 1	11	0
Épanchement pleural	29	3	1	0
Dyspnée	16	2	6	0
Hypertension pulmonaire	5	1	< 1	0
Œdème pulmonaire*	1	0	0	0
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX				
Céphalée	23	0	18	< 1
Neuropathie (y compris la neuropathie périphérique)	10	< 1	8	< 1
Étourdissements	11	< 1	7	< 1
TROUBLES VASCULAIRES				
Hémorragie	19	2	18	2
Autres saignements ^b	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
EXAMENS				
Gain de poids	10	2	13	3
TROUBLES CARDIAQUES				
Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement	4	1	2	1
Épanchement péricardique	5	1	2	0
TROUBLES PSYCHIATRIQUES				
Insomnie	8	0	6	0
Dépression	2	0	5	< 1
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION				
Troubles de l'appétit	9	0	5	0
TROUBLES OCULAIRES				
Conjonctivite	4	0	7	0

^a Comprend : érythème, érythème polymorphe, boutons de chaleur, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, desquamation et éruption vésiculaire.

^b 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.

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

* Événements indésirables d'intérêt particulier dont la fréquence est inférieure à 5 %.

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

Tous les événements indésirables survenus en cours de traitement (à l'exception des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire), sans égard au lien avec le médicament à l'étude, qui ont été signalés chez au moins 5 % des patients recevant le dasatinib 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 2.

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 par le dasatinib à la dose de 100 mg une fois par jour a été de 30 mois (intervalle de 1 à 93 mois).

Tableau 2 : Événements indésirables signalés chez ≥ 5 % des patients traités par le dasatinib à 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

SYSTÈME, APPAREIL OU ORGANE / terme privilégié	Phase III	
	100 mg 1 f.p.j. n = 165	
	Pourcentage (%) de patients	
	Tous grades confondus	Grades 3/4
TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION		
Œdème superficiel ^a	26	1
Fatigue	37	4
Douleur	27	1
Pyrexie	21	1
Douleur thoracique	17	2
Asthénie	9	1
Frissons	7	0
Œdème généralisé	5	1

SYSTÈME, APPAREIL OU ORGANE / terme privilégié	Phase III	
	100 mg 1 f.p.j. n = 165	
	Pourcentage (%) de patients	
	Tous grades confondus	Grades 3/4
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Diarrhée	42	4
Douleurs abdominales	24	2
Nausées	22	1
Constipation	18	2
Vomissements	14	1
Distension abdominale	12	0
Inflammation des muqueuses (y compris la mucosite/stomatite)	10	0
Dyspepsie	8	0
Ascite ^b	1	0
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
Infection (y compris celles d'origine bactérienne, virale et fongique)	48	6
Infection/inflammation des voies respiratoires supérieures	43	1
Pneumonie (y compris celles d'origine bactérienne, virale et, fongique, et non précisée)	13	5
Entérocolite infectieuse	7	2
Infection à herpès virus	5	1
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF		
Douleurs musculosquelettiques	48	3
Arthralgie	30	2
Myalgie	17	0
Spasmes musculaires	6	0
Arthrite	5	0
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS		
Éruption cutanée	33	2
Prurit	17	1
Hyperhidrose	10	0
Alopécie	8	0
Peau sèche	6	0
Acné	5	0
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX		
Dyspnée	34	2

SYSTÈME, APPAREIL OU ORGANE / terme privilégié	Phase III	
	100 mg 1 f.p.j. n = 165	
	Pourcentage (%) de patients	
	Tous grades confondus	Grades 3/4
Toux	34	1
Épanchement pleural	28	5
Œdème pulmonaire ^b	1	0
Hypertension pulmonaire ^b	2	1
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Céphalée	48	1
Étourdissements	16	2
Neuropathie (y compris la neuropathie périphérique)	14	1
TROUBLES VASCULAIRES		
Hémorragie	27	3
Saignements gastro-intestinaux	6	1
Saignements au niveau du SNC	0	0
Hypertension	9	0
Bouffées vasomotrices	6	0
EXAMENS		
Gain de poids	11	1
Perte de poids	8	0
TROUBLES CARDIAQUES		
Arythmie (y compris la tachycardie)	8	0
Palpitations	8	0
Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque ^{b,c}	2	1
Épanchement péricardique ^b	3	1
TROUBLES PSYCHIATRIQUES		
Insomnie	12	0
Dépression	11	1
Anxiété	5	0
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION		
Troubles de l'appétit	10	0
Hyperuricémie	5	1
TROUBLES OCULAIRES		
Troubles visuels	7	0
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES		

SYSTÈME, APPAREIL OU ORGANE / terme privilégié	Phase III	
	100 mg 1 f.p.j. n = 165	
	Pourcentage (%) de patients	
	Tous grades confondus	Grades 3/4
Mictions fréquentes	7	1
TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE		
Hypersensibilité (y compris l'érythème nouveaux)	5	1

^a Œdème superficiel est un terme regroupant l'œdème du visage, l'œdème périphérique et d'autres formes d'œdème superficiel.

^b Événements indésirables d'intérêt particulier dont la fréquence est inférieure à 5 %.

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

Le suivi minimal de 84 mois a permis de recueillir des données cumulatives sur l'innocuité à long terme du dasatinib administré à raison 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 événements 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 liquidienne généralisée (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 dasatinib (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 à Ph+.

Tableau 3 : Événements indésirables signalés chez ≥ 5 % des patients traités par le dasatinib à la dose de 140 mg une fois par jour dans le cadre d'études cliniques portant sur la LMC et la LLA à Ph+ associées à une intolérance ou à une résistance à l'imatinib

SYSTÈME, APPAREIL OU ORGANE / terme privilégié	Phase III	
	140 mg 1 f.p.j. n = 304	
	Pourcentage (%) de patients	
	Tous grades confondus	Grades 3/4
TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION		
Œdème superficiel ^a	25	< 1
Pyrexie	39	3
Fatigue	29	5
Douleur	24	2
Asthénie	13	3
Douleur thoracique	13	1
Œdème généralisé ^b	3	< 1
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Diarrhée	44	6
Nausées	34	2
Vomissements	28	1
Douleurs abdominales	20	4
Inflammation des muqueuses (y compris la mucosite/stomatite)	17	1
Constipation	15	1
Dyspepsie	9	0
Ascite ^b	< 1	< 1
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
Infection	46	14
Infection/inflammation des voies respiratoires supérieures	26	1
Pneumonie (y compris celles d'origine bactérienne, virale et fongique)	17	9
Septicémie (y compris les cas d'issue fatale)	6	4
Entérocolite infectieuse	5	1
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF		
Douleurs musculosquelettiques	38	7
Arthralgie	20	2
Myalgie	11	1

SYSTÈME, APPAREIL OU ORGANE / terme privilégié	Phase III	
	140 mg 1 f.p.j. n = 304	
	Pourcentage (%) de patients	
	Tous grades confondus	Grades 3/4
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS		
Éruption cutanée	27	1
Hyperhidrose	9	0
Prurit	10	0
Peau sèche	6	0
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX		
Dyspnée	28	6
Toux	29	0
Épanchement pleural	28	8
Infiltration pulmonaire	5	28
Œdème pulmonaire ^b	2	1
Hypertension pulmonaire ^b	1	1
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Céphalée	37	4
Neuropathie (y compris la neuropathie périphérique)	14	1
Étourdissements	9	1
TROUBLES VASCULAIRES		
Hémorragie	44	13
Saignements gastro-intestinaux	17	9
Saignements au niveau du SNC ^b	5	1
Hypertension	8	1
Hypotension	6	2
EXAMENS		
Perte de poids	17	1
Gain de poids	11	1
TROUBLES CARDIAQUES		
Arythmie (y compris la tachycardie)	13	1
Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque ^{b,c}	3	1
Épanchement péricardique ^b	2	1
TROUBLES PSYCHIATRIQUES		
Dépression	8	0
Insomnie	6	0

SYSTÈME, APPAREIL OU ORGANE / terme privilégié	Phase III	
	140 mg 1 f.p.j. n = 304	
	Pourcentage (%) de patients	
	Tous grades confondus	Grades 3/4
Anxiété	6	1
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION		
Troubles de l'appétit	17	1
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES		
Insuffisance rénale	6	5
AFFECTIONS HÉMATOLOGIQUES ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE		
Neutropénie fébrile	12	12
LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES AUX INTERVENTIONS		
Contusion	6	1

^a Œdème superficiel est un terme regroupant l'œdème du visage, l'œdème périphérique et d'autres formes d'œdème superficiel.

^b Événements indésirables d'intérêt particulier dont la fréquence est inférieure à 5 %.

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

Effets indésirables peu courants (< 5 %, tous grades confondus) du médicament observés au cours des essais cliniques chez les patients traités par le dasatinib

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 le dasatinib 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.

Affections hématologiques et du système lymphatique – réactions fréquentes : dépression médullaire (y compris anémie, neutropénie, thrombocytopenie); ***réactions peu fréquentes*** : coagulopathie, lymphadénopathie, lymphopénie; ***réactions rares*** : érythroblastopénie chronique acquise, calcification splénique.

Troubles cardiaques – réactions fréquentes : angine de poitrine, cardiomégalie; infarctus du myocarde (y compris des cas fatals); ***réactions peu fréquentes*** : allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, péricardite, arythmie ventriculaire (y compris la tachycardie ventriculaire), syndrome coronarien aigu, cœur pulmonaire, myocardite, anomalies des ondes T à 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.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe – réactions fréquentes : acouphène, vertiges, perte de l'audition.

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

Troubles oculaires – réactions fréquentes : conjonctivite, sécheresse oculaire, trouble visuel; réactions peu fréquentes : déficience visuelle, larmoiement accru; réactions rares : ptérygion, trouble vasculaire rétinien, photophobie.

Troubles gastro-intestinaux – réactions fréquentes : dysphagie, reflux gastro-œsophagien, colite (y compris 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 généraux et réactions au point d'administration – réactions fréquentes : malaise, œdème du visage (> 5 %), autres formes d'œdème superficiel; réactions rares : trouble de la démarche.

Troubles hépatobiliaires – réactions peu fréquentes : cholécystite, cholestase, hépatite; réactions rares : dilatation biliaire intrahépatique acquise.

Troubles du système immunitaire – réaction rare : réaction anaphylactique.

Infections et infestations – réaction rare : sialadénite.

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions – réactions rares : épicondylite.

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition – réaction fréquente : déshydratation; réactions peu fréquentes : hypoalbuminémie, diabète, syndrome de lyse tumorale, hypercholestérolémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif – 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.

Troubles du système nerveux – *réactions fréquentes* : dysgueusie, syncope, amnésie, tremblements, convulsions, somnolence; *réactions peu fréquentes* : accident vasculaire cérébral, accident 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.

Troubles rénaux et urinaires – *réactions peu fréquentes* : protéinurie, insuffisance rénale; *réactions rares* : néphrocalcinose, diverticule de la vessie, glomérulonéphrite.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins – *réaction fréquente* : gynécomastie; *réaction peu fréquente* : troubles menstruels; *réactions rares* : orchite non infectieuse, prolapsus vaginal.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux – *réactions fréquentes* : asthme, infiltration pulmonaire, dysphonie, pneumonite; *réactions peu fréquentes* : bronchospasme, syndrome de détresse respiratoire aiguë (y compris des cas fatals), embolie pulmonaire, gêne oropharyngée; *réactions rares* : hypertension artérielle pulmonaire, déviation du septum nasal, rhinite hypertrophique, laryngite liée au reflux, perforation du septum nasal.

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

Troubles vasculaires – *réaction fréquente* : thrombophlébite; *réactions peu fréquentes* : thrombose veineuse profonde, thrombose, athérosclérose; *réactions rares* : livedo reticularis, artériopathie périphérique oblitérante, artériopathie oblitérante, embolie, artériosclérose cérébrale.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

On a couramment signalé des cas de dépression médullaire dans toutes les études. Toutefois, la fréquence des cas de neutropénie, de thrombocytopenie 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 à Ph+ que chez ceux atteints d'une LMC en phase chronique. La plupart des patients ont poursuivi leur traitement sans présenter d'autres signes manifestes de dépression médullaire.

Patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique

Les anomalies des épreuves de laboratoire signalées dans le groupe traité par le dasatinib au cours de l'étude clinique de phase III menée auprès de patients ayant récemment reçu un

diagnostic de LMC sont présentées au Tableau 4. 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 le dasatinib 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 réduction de la dose. Le traitement a dû être abandonné de façon permanente chez 2,3 % des patients en raison d'effets toxiques hématologiques liés au médicament.

Tableau 4 : Anomalies des épreuves de laboratoire de grades 3 ou 4 selon les CTC observées chez des patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique – suivi de 60 mois

	Dasatinib (n = 258)	Imatinib (n = 258)
	Pourcentage (%) de patients	
Paramètres hématologiques		
Neutropénie	29	24
Thrombocytopénie	22	14
Anémie	13	9
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
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 à Ph+ associée à une résistance ou à une intolérance à l'imatinib

Les anomalies des épreuves de laboratoire signalées chez les patients traités par le dasatinib

dans le cadre d'études cliniques sont présentées au Tableau 5 (LMC en phase chronique ou au stade avancé et LLA à Ph+ associées à une intolérance ou à une résistance à l'imatinib).

Chez les patients qui ont présenté une dépression médullaire grave, on a généralement observé le rétablissement après une brève interruption de l'administration et/ou une réduction 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 des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique. Bien que le lien de cause à effet n'ait pas été établi, on devrait suivre de près les résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique et envisager l'arrêt du traitement par APO-DASATINIB.

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 à 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 à 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 à 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 le dasatinib 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 le dasatinib et de 0 % dans le groupe recevant l'imatinib.

Tableau 5 : Anomalies des épreuves de laboratoire de grades 3 ou 4 selon les CTC observées lors des études cliniques portant sur la LMC : patients atteints d'une LMC en phase chronique ou au stade avancé ou d'une LLA à Ph+

associées à une résistance ou à une intolérance à l'imatinib^a

	Phase chronique^b n = 165	Phase d'accélération^c n = 157	Crise myéloblastique^c n = 74	Crise lymphoblastique^c n = 33	LLA à Ph+^c n = 40
Pourcentage (%) de patients					
Paramètres hématologiques*					
Neutropénie	35	58	77	79	67
Thrombocytopénie	23	63	78	85	72
Anémie	13	47	74	52	36
Paramètres biochimiques					
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

^a Résultats d'une étude de phase III sur l'optimisation de la dose présentés après un suivi de 2 ans.

^b Résultats de l'étude CA180-034 portant sur la dose initiale recommandée de 100 mg une fois par jour.

^c Résultats de l'étude CA180-035 portant sur la dose initiale recommandée de 140 mg une fois par jour.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés dans le cadre de la surveillance après commercialisation du dasatinib. 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 un lien de causalité entre les effets et l'exposition au médicament.

Infections et infestations :	réactivation du virus de l'hépatite B
Troubles cardiaques :	fibrillation auriculaire/flutter auriculaire ^a
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	pneumopathie interstitielle, hypertension artérielle pulmonaire ^b
Troubles de la grossesse :	complications fœtales (y compris anasarque fœtoplacentaire et malformations fœtales)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	syndrome de Stevens-Johnson ^c
Troubles rénaux et urinaires :	syndrome néphrotique
Troubles vasculaires :	microangiopathie thrombotique (MAT)

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

^b Certains des patients chez qui on a signalé une HAP pendant le traitement par le dasatinib 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 cutanéomuqueuses étaient directement liées à l'utilisation de dasatinib ou à l'utilisation de médicaments concomitants.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le dasatinib est un inhibiteur du CYP3A4 et peut diminuer la clairance 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.

Interactions médicament-médicament

Médicaments pouvant élever les concentrations plasmatiques du dasatinib

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

Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques du dasatinib

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

Antiacides : Les données précliniques indiquent que la solubilité du dasatinib dépend du pH.

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

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

Médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par le dasatinib

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

Médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QTc ou une induction des torsades de pointe

L'utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc ou capables d'induire des torsades de pointe 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 pointe comprennent, entre autres : médicaments antiarythmiques des classes IA (p. ex. disopyramide, procainamide), 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).

Interactions médicament-aliment

APO-DASATINIB ne doit pas être pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

Interactions médicament-plante médicinale

L'utilisation concomitante de dasatinib et de millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut

réduire substantiellement l'exposition au dasat.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie de départ recommandée

- La posologie de départ recommandée d'APO-DASATINIB (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 d'APO-DASATINIB chez les patients atteints de LMC au stade avancé, de LMC en crise myéloblastique ou de LMC en crise lymphoblastique est de 140 mg une fois par jour, administrée par voie orale, soit le matin, soit le soir.
- La posologie de départ recommandée d'APO-DASATINIB chez les patients atteints de LLA à 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 à Ph+ sont fondées sur les résultats de deux études de phase III à répartition aléatoire portant sur l'optimisation de la dose (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

APO-DASATINIB peut être pris sans égard au repas. Les comprimés ne devraient pas être écrasés ni coupés; ils devraient être avalés entiers.

Lors des études cliniques, le traitement par le dasatinib 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 à 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 à Ph+), chez les patients qui n'avaient pas obtenu une réponse hématologique ou cytogénétique à la posologie recommandée.

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 APO-DASATINIB doit être évitée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES: Interactions médicament-médicament et Interactions médicament-aliment**).

Les inhibiteurs du CYP3A4, comme le kétoconazole, peuvent élever les concentrations plasmatiques d'APO-DASATINIB. Si possible, on doit opter pour un médicament

concomitant dont le pouvoir d'inhibition enzymatique est faible ou nul. Si APO-DASATINIB 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 APO-DASATINIB à 140 mg par jour; 20 mg par jour chez les patients qui prennent APO-DASATINIB à 100 mg par jour; 20 mg par jour chez les patients qui prennent APO-DASATINIB à 70 mg par jour. Chez les patients qui prennent APO-DASATINIB à 60 mg ou à 40 mg par jour, envisager d'interrompre l'administration d'APO-DASATINIB jusqu'à l'arrêt de l'inhibiteur. Avant de reprendre le traitement par APO-DASATINIB, prévoir une période de sevrage thérapeutique d'environ 1 semaine après l'arrêt de l'inhibiteur.

Les doses réduites de dasatinib 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 APO-DASATINIB 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 APO-DASATINIB jusqu'à l'arrêt de l'inhibiteur. Avant d'augmenter la dose d'APO-DASATINIB, prévoir une période de sevrage thérapeutique d'environ 1 semaine après l'arrêt de l'inhibiteur.

Modification posologique en raison des effets indésirables

Dépression médullaire

Lors des études cliniques, la dépression 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 dépression médullaire résistante. Les consignes concernant la modification posologique sont résumées au Tableau 6.

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

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

* NAPN : nombre absolu de polynucléaires neutrophiles.

Réactions indésirables non hématologiques

Si une réaction indésirable non hématologique modérée (grade 2) se manifeste lors du traitement par APO-DASATINIB, 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 APO-DASATINIB, 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 l'événement. Toutefois, il faut cesser définitivement le traitement par APO-DASATINIB 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.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'administration d'APO-DASATINIB aux enfants âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée en raison du manque de données sur l'innocuité et l'efficacité du médicament.

Insuffisance hépatique :

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

Insuffisance rénale :

Aucune étude clinique n'a été menée sur le traitement par le dasatinib 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 clairance rénale du dasatinib et de ses métabolites est inférieure à 4 %, on ne prévoit pas de diminution de la clairance corporelle totale chez les insuffisants rénaux.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

L'expérience sur le surdosage de dasatinib lors des études cliniques se limite à des cas isolés. La dose ingérée la plus élevée ayant été 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 le dasatinib peut entraîner une dépression médullaire grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamie

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

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

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

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du dasatinib a été évaluée chez 229 sujets en santé et chez 84 patients atteints de leucémie.

Absorption : Le dasatinib est rapidement absorbé après l'administration 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 56 heures environ.

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

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

Excrétion : Le dasatinib est principalement éliminé dans les fèces, essentiellement sous

forme de métabolites. Après l'administration orale d'une dose unique de dasatinib marqué au ^{14}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 particulières et états pathologiques :

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

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

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

Interactions médicament-médicament

Voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

Interactions médicament-aliments

Les données provenant d'une étude menée chez 54 sujets en santé ayant reçu une dose unique 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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

APO-DASATINIB en comprimés devrait être conservé à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

APO-DASATINIB en comprimés est composé d'un noyau (renfermant la substance active), entouré d'une pellicule 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.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-DASATINIB en comprimés pelliculés dosés à 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg et 100 mg de dasatinib (sous forme anhydre) pour administration orale contient les ingrédients non médicinaux suivants dans le noyau du comprimé : cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, éthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium. La pellicule contient les ingrédients inactifs suivants : citrate d'éthyle, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose et hydroxypropylméthylcellulose.

APO-DASATINIB en comprimés à 20 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé blanc ou blanc cassé, rond et biconvexe, portant l'inscription « APO » d'un côté et « DA » sur « 20 » de l'autre côté.

APO-DASATINIB en comprimés à 50 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé blanc ou blanc cassé, ovale, biconvexe et à bord biseauté, portant l'inscription « APO » d'un côté et « DAS50 » de l'autre côté.

APO-DASATINIB en comprimés à 70 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé blanc ou blanc cassé, rond et biconvexe, portant l'inscription « APO » d'un côté et « DA » sur « 70 » de l'autre côté.

APO-DASATINIB en comprimés à 80 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé blanc ou blanc cassé, rond et biconvexe, portant l'inscription « APO » d'un côté et « DAS » sur « 80 » de l'autre côté.

APO-DASATINIB en comprimés à 100 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé

blanc ou blanc cassé, ovale, biconvexe et à bord biseauté, portant l'inscription « APO » d'un côté et « DAS100 » de l'autre côté.

APO-DASATINIB en comprimés pelliculés à 20 mg et 50 mg est offert en bouteilles de PEHD de 60 et de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

APO-DASATINIB en comprimés pelliculés à 70 mg est offert en bouteilles de PEHD de 60 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

APO-DASATINIB en comprimés pelliculés à 80 mg est offert en bouteilles de PEHD de 30 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

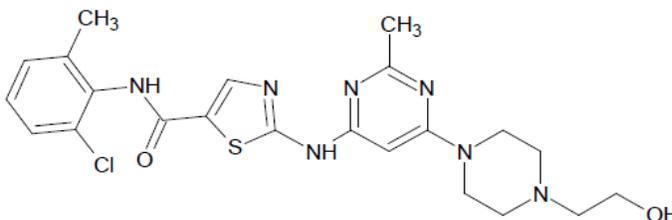
APO-DASATINIB en comprimés pelliculés à 100 mg est offert en bouteilles de PEHD de 30 et de 60 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom commun :	dasatinib (anhydre)
Nom chimique :	<i>N</i> -(2-chloro-6-méthylphényl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazinyl]-2-méthyl-4-pyrimidinyl]amino]-5-thiazolecarboxamide
Formule moléculaire :	C ₂₂ H ₂₆ ClN ₇ O ₂ S
Formule développée :	



Poids moléculaire : 488,01 g/mol

Propriétés physicochimiques : Le dasatinib (anhydre) est une poudre blanche à blanc cassé dont le point de fusion est de 287 °C. La solubilité du dasatinib dépend fortement du pH. La solubilité diminue considérablement à mesure que le pH augmente. Le pH du dasatinib est de 6,91 (solution aqueuse à 1 % p/v). Le pKa a été estimé à 3,8, 6,1 et 10,9. La substance médicamenteuse est peu soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans l'éthanol et très légèrement soluble dans l'acétone et l'acétonitrile.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative à double permutation selon un plan pleinement répété, avec répartition aléatoire, à dose unique, à deux traitements et à double insu a été menée auprès d'hommes volontaires en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 61 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption du dasatinib ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé à 100 mg) d'APO-DASATINIB (dasatinib) à 100 mg (Apotex inc.) et d'un comprimé Sprycel^{MD} (dasatinib) à 100 mg (Bristol-Myers Squibb Canada).

Dasatinib (1 comprimé à 100 mg) Données d'observation Moyenne géométrique [#] Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _t (ng•h/mL)	278,48	311,49	89,40	81,60 – 97,96
	319,54 (51)	361,38 (48)		
ASC _{inf} (ng•h/mL)	295,15	343,23	85,99	78,88 – 93,74
	330,57 (50)	384,49 (43)		
C _{max} (ng/mL)	78,52	87,41	89,83	78,83 – 102,37
	94,20 (53)	108,70 (51)		
T _{max} [§] (h)	1,25 (62)	1,27 (95)		
t _{1/2} [§] (h)	5,80 (22)	5,54 (21)		
* APO-DASATINIB (dasatinib) en comprimés à 100 mg (Apotex inc.) † Sprycel ^{MD} (dasatinib) en comprimés à 100 mg (Bristol-Myers Squibb Canada) a été acheté au Canada. # Pour la séquence du traitement équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes géométriques. Pour la séquence du traitement non équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes des moindres carrés (MMC). § Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

Patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique

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 le dasatinib à 100 mg une fois par jour, soit l'imatinib à 400 mg une fois par jour. Le critère d'évaluation principal 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 d'évaluation 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 recevant le dasatinib et 260 dans le groupe recevant l'imatinib. Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement sur le plan de l'âge (âge médian de 46 ans pour le groupe recevant le dasatinib et de 49 ans pour le groupe recevant l'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 traités par le dasatinib et l'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 recevant le dasatinib et celui recevant l'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 dans le groupe traité par le dasatinib et 81 % des patients répartis au hasard dans le groupe traité par l'imatinib continuaient de recevoir leur traitement de première intention. Trois pour cent des patients recevant le dasatinib 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 dans le groupe traité par le dasatinib et 63 % des patients répartis au hasard dans le groupe traité par l'imatinib continuaient de recevoir leur traitement de première intention. Sept pour cent des patients recevant le dasatinib et 8,5 % de ceux recevant l'imatinib ont dû abandonner le traitement en raison de l'évolution de la maladie.

Les résultats d'efficacité sont présentés au Tableau 7. 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 le dasatinib que dans le groupe recevant l'imatinib. On a observé des résultats généralement analogues dans les divers sous-groupes (âge, sexe et score de Hasford au début de l'étude). 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 le dasatinib 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 7 : Résultats d'efficacité chez les patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique

	Dasatinib (n = 259)	Imatinib (n = 260)	Valeur de p
Réponse hématologique (IC à 95 %)			
Réponse cytogénétique dans les 12 mois			
RCyCc ^a	76,8 % (71,2 à 81,8)	66,2 % (60,1 à 71,9)	<i>p</i> = 0,007*
dans les 24 mois			
RCyCc ^a	80,3 % (74,9 à 85,0)	74,2 % (68,5 à 79,4)	----**
dans les 36 mois			
RCyCc ^a	82,6 % (77,5 à 87,0)	77,3 % (71,7 à 82,3)	----**
dans les 60 mois			
RCyCc ^a	83,0 % (77,9 à 87,4)	78,5 % (73,0 à 83,3)	----**
Réponse moléculaire majeure^b			
12 mois	52,1 % (45,9 à 58,3)	33,8 % (28,1 à 39,9)	<i>p</i> < 0,00003*
24 mois	64,5 % (58,3 à 70,3)	50 % (43,8 à 56,2)	----**
36 mois	69,1 % (63,1 à 74,7)	56,2 % (49,9 à 62,3)	----**
60 mois	76,4 % (70,8 à 81,5)	64,2 % (58,1 à 70,1)	----***
Rapport des risques instantanés (IC à 99,99 %)			
dans les 60 mois (IC à 95 %)			
Durée de la RCyCc	0,79 (0,55 à 1,13)		N.S.
dans les 12 mois (IC à 99,9 %)			
Délai d'obtention d'une RCyCc	1,55 (1,0 à 2,3)		<i>p</i> < 0,0001*
Délai d'atteinte d'une RMoM	2,01 (1,2 à 3,4)		<i>p</i> < 0,0001*
dans les 24 mois (IC à 95 %)			
Délai d'obtention d'une RCyCc	1,49 (1,22 à 1,82)		-----
Délai d'atteinte d'une RMoM	1,69 (1,34 à 2,12)		-----
dans les 36 mois (IC à 95 %)			
Délai d'obtention d'une RCyCc	1,48 (1,22 à 1,80)		-----
Délai d'atteinte d'une RMoM	1,59 (1,28 à 1,99)		-----
dans les 60 mois (IC à 95 %)			
Délai d'obtention d'une RCyCc	1,46 (1,20 à 1,77)		----***
Délai d'atteinte d'une RMoM	1,54 (1,25 à 1,89)		----***

^a 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.

^b La réponse moléculaire majeure (en tout temps) était définie comme un taux de BCR-ABL ≤ 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 critère d'évaluation principal (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 au dasatinib 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 au dasatinib et de 15,0 mois chez 167 patients répondant à l'imatinib. Les taux de RCyCc observés respectivement dans les groupes recevant le dasatinib et l'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 %) concordaient avec le critère d'évaluation principal.

Après un suivi de 60 mois des patients recevant le dasatinib, 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 % à 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 % à 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 le dasatinib 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 le dasatinib 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 le dasatinib et 15 (5,8 %) patients traités par l'imatinib. Vingt-six (10,1 %) patients traités par le dasatinib et 26 (10,1 %) patients traités par l'imatinib sont décédés.

Un séquençage du domaine kinase de la 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, F317I/V299L et V299L ont été décelées chez 15 patients ayant cessé le traitement par le dasatinib, 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 à Ph+ associée à une résistance ou une intolérance au traitement antérieur par l'imatinib

Études à répartition aléatoire

Étude de phase III portant sur l'optimisation de la dose dans le traitement de la LMC en phase chronique : Une étude ouverte à répartition aléatoire a été menée chez des patients atteints de LMC en phase chronique en vue de comparer l'efficacité du dasatinib administré une fois par jour à celle du dasatinib 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 le dasatinib 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'absence de réponse hématologique complète (après 3 mois), de réponse cytogénétique majeure (après 6 mois) ou de 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.

L'efficacité du dasatinib a été démontrée dans tous les groupes traités par le dasatinib. L'efficacité d'une dose unique quotidienne était comparable (non-infériorité) à celle d'une dose biquotidienne pour le critère d'évaluation principal 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 % à 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 8.

Tableau 8 : Efficacité du dasatinib 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)^a

Tous les patients	n = 167
Patients présentant une résistance à l'imatinib	n = 124
Réponse hématologique^b (%) (IC à 95 %)	
Réponse hématologique complète	92 % (86 à 95)
Réponse cytogénétique^c (%) (IC à 95 %)	
Réponse cytogénétique majeure	
Tous les patients	63 % (56 à 71)
Patients présentant une résistance à l'imatinib	59 % (50 à 68)
Réponse cytogénétique complète	
Tous les patients	50 % (42 à 58)
Patients présentant une résistance à l'imatinib	44 % (35 à 53)

^a Résultats signalés pour la dose initiale recommandée de 100 mg une fois par jour.

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

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

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

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

La réponse moléculaire majeure (définie par le rapport BCR-ABL/transcrits témoins $\leq 0,1\ %$ 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 % à 83 %]) des patients réfractaires à l'imatinib dans le groupe recevant le dasatinib à 100 mg une fois par jour.

Les sujets recevant une dose biquotidienne pouvaient passer à une dose unique 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 an.

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 dasatinib une fois par jour et chez qui la réponse cytogénétique majeure s'est maintenue pendant 18 mois était de 93 % (IC à 95 % : [88 % à 98 %]).

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 % à 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 % à 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 % à 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 % à 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 % à 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 % à 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 % à 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 % à 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 % à 100 %]) après 1 an, de 87 % (IC à 95 % : [76 % à 99 %]) après 2 ans, de 56 % (IC à 95 % : [37 % à 76 %]) après 5 ans et de 50,9 % (IC à 95 % : [32,1 % à 67,0 %]) après 7 ans. Le taux estimé de survie globale était de 100 % après 1 an, de 95 % (IC à 95 % : [88 % à 100 %]) après 2 ans, de 82 % (IC à 95 % : [70 % à 94 %]) après 5 ans et de 70,0 % (IC à 95 % : [52,2 % à 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 à Ph+ : Une étude ouverte à répartition aléatoire a été menée chez des patients atteints de LMC en phase d'accélération, de LMC en crise myéloblastique, de LMC en crise lymphoblastique ou de LLA à Ph+, pour comparer l'efficacité du dasatinib 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 le dasatinib 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 à 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 à Ph+ : Perte de la réponse hématologique; absence de diminution du nombre de cellules blastiques dans le sang périphérique ou la moelle osseuse par rapport au pourcentage initial; augmentation d'au moins 50 % du nombre de cellules blastiques dans le sang périphérique; ou décès.

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

L'efficacité d'une dose unique quotidienne s'est révélée comparable (non-infériorité) à celle d'une dose biquotidienne pour le critère d'évaluation principal de l'efficacité (différence sur le plan de la réponse hématologique majeure de 0,8 %; IC à 95 % : [-7,1 % à 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 indiqués au Tableau 9.

Tableau 9 : Efficacité du dasatinib dans l'étude de phase III portant sur l'optimisation de la dose : LMC au stade avancé et LLA à Ph+ (résultats à 2 ans)^a

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

(IC à 95 %)				
Réponse cytogénétique complète (IC à 95 %)	32 % (25 à 40)	17 % (10 à 28)	39 % (23 à 58)	50 % (34 à 66)

^a Résultats signalés pour la dose initiale recommandée de 140 mg une fois par jour.

^b Critères de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après quatre semaines) : Réponse hématologique majeure = réponse hématologique complète + aucune preuve de leucémie. Réponse hématologique complète : nombre de leucocytes \leq LSN selon le protocole de l'établissement, nombre absolu de neutrophiles $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$, nombre de plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, absence de cellules blastiques ou de promyélocytes dans le sang périphérique, taux de cellules blastiques dans la moelle osseuse $\leq 5\ %$, taux de myélocytes et de métamyélocytes $< 5\ %$ dans le sang périphérique, nombre de basophiles dans le sang périphérique $< 20\ %$ et absence d'atteinte extramédullaire. Aucune preuve de leucémie : mêmes critères que ceux de la réponse hématologique complète à l'exception du nombre absolu de neutrophiles qui est $\geq 500/\text{mm}^3$ et $< 1\ 000/\text{mm}^3$, ou du nombre de plaquettes qui est $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ et $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$.

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

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

Au total, 529 des 611 patients (87 %) atteints d'une LMC au stade avancé ou d'une LLA à 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie non clinique

Les données des études approfondies *in vitro* et *in vivo* ont montré que le dasatinib est un inhibiteur puissant de la kinase BCR-ABL et des kinases de la famille SRC ainsi que d'un certain nombre d'autres kinases, y compris la c-KIT, les kinases porteuses du récepteur éphrine (EPH) et celles porteuses du récepteur β du PDGF. 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 résultant de mécanismes divergents comprenant les mutations des domaines kinase de la BCR-ABL, 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 kinases de la BCR-ABL 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 (y compris un modèle intracrânien) et une lignée cellulaire de LMC résistante à l'imatinib.

Pharmacocinétique préclinique

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

Chez les rats et les singes, l'exposition générale a été liée à la dose sans différence apparente relative au sexe. On n'a observé aucune accumulation notable après l'administration de doses quotidiennes répétées. Après l'administration par voie orale de dasatinib marqué au [¹⁴C] à des rats, à des singes et à des humains, la radioactivité dérivée du médicament a été récupérée principalement dans les fèces (> 76 %), avec seulement une petite fraction de la dose (< 7 %) excrétée dans l'urine. Chez toutes les espèces testées, le dasatinib a subi un métabolisme important, y compris l'hydroxylation, la N-oxydation, la N-déalkylation, l'oxydation pour former un acide carboxylique, la glucuronidation et la sulfation. Chez ces espèces, le dasatinib a été le composant lié au médicament le plus abondant dans le plasma; plusieurs métabolites oxydatifs et conjugués ont également été présents. On a aussi décelé dans le plasma des singes, tous les métabolites retrouvés dans le plasma humain. D'après le profil ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) du dasatinib, qui a été déterminé chez les souris, les rats, les lapins, les chiens et les singes, comparativement à celui des humains, le choix de ces espèces pour évaluer l'innocuité du dasatinib et de ses métabolites a été approprié.

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

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

Toxicité

Espèce / souche	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N ^{bre} / Observations
Rats / SD	Gavage oral	Dose unique	30, 100, 300	10 M 10 F <u>Doses ≥ 30 mg/kg</u> : Diminution de la consommation 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. <u>Doses ≥ 100 mg/kg</u> : Mortalité (55 % à la dose de 100 mg/kg, le 4 ^e jour; 100 % à la dose de 300 mg/kg, le 3 ^e jour). Avant la mort, activité diminuée, recroquevillement, pâleur, hypothermie de surface, ptose, tremblements (F) et absence de fèces (F). Hémorragie et/ou nécrose de coagulation, infiltration par des macrophages, hémosidérose et fibrose cardiaque, coloration rouge ou noire des intestins et des ganglions lymphatiques, coloration rouge des ovaires, jaunissement du foie et rétrécissement de la rate. Entéropathie (intestin grêle), hémorragie ou ulcération dans l'intestin grêle (F, à la dose de 300 mg/kg), dilatation tubulaire rénale et vacuolisation épithéliale, hématurie accrue et hausse de la bilirubine (M), déplétion du tissu

Espèce / souche	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N ^{bre} / sexe	Observations
					lymphoïde dans les nodules lymphoïdes intestinaux, nécrose de cellules isolées du foie (F), hémorragie des épидидymes, et dégénérescence testiculaire.
Singes / Cynomolgus	Gavage oral	Dose unique	15, 25, 45	2 M 2 F	<p><u>Doses > 15 mg/kg</u> : Activité diminuée, hypothermie de surface accompagnée d'une température corporelle abaissée, déshydratation et hémorragies multiples (thorax, membres, gencives, tête, cou et, chez un singe, dans la rétine). Hausses des taux d'AST, diminutions des protéines totales, des globulines et de l'albumine et hausses ou diminutions du phosphore.</p> <p><u>Doses > 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 gamma-GT.</p> <p><u>Dose de 45 mg/kg</u> : Mortalité (100 %, les 1^{er} et 2^e 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 développement clinique souple. Chez les rats et les singes, les principales toxicités médicamenteuses se sont manifestées dans l'appareil digestif 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 dose unique 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 légère toxicité sur 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 menée sur des singes d'une durée de 9 mois, la toxicité liée à la gastro-entéropathie, 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 générale chez l'humain, à la dose de 70 mg deux fois par jour.

Toxicités à court terme et à long terme

Espèce / souche	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N/dose/ sexe	Observations
Rat / SD	Gavage oral	2 semaines (dose quotidienne)	1, 15, 30	6 M 6 F	<p><u>Dose de 1 mg/kg</u> : Aucun changement lié au médicament.</p> <p><u>Doses \geq 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 du tractus gastro-intestinal 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 de la TCMH [teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine]), augmentation du poids du foie (F) et des surrénales, et diminution du poids 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, 2 jours sans traitement)	0,9, 15, 25	15 M 15 F	<p><u>Doses \geq 0,9 mg/kg</u> : Consommation réduite d'aliments (M).</p> <p><u>Doses \geq 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>

Espèce / souche	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N/dose/ sexe	Observations
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^e semaine et, par la suite, à 8 mg/kg, à la 17^e semaine, en raison de la toxicité gastro-intestinale.</p> <p><u>Doses ≥ 1,5 mg/kg/jour</u> : Poids du cœur accru. Modifications gastro-intestinales dont l'atrophie/la fusion/la ramification villositaire et/ou l'hyperplasie épithéliale, la vacuolisation accrue des surrénales, nombre accru de corps jaunes dans l'ovaire, fréquence réduite de l'activité ovarienne acyclique, ainsi que présence de liquide dans l'utérus et métaplasie pavimenteuse réduite des glandes endométriales de l'utérus.</p> <p><u>Doses ≥ 4 mg/kg/jour</u> : L'exposition générale au dasatinib à une dose de 4 mg/kg a été similaire à celle observée chez l'humain avec la dose thérapeutique. Augmentation du poids des ovaires, du foie, des surrénales et de la thyroïde/parathyroïde, et diminution du poids de l'hypophyse. Fibrose et ectasie/abcès de la fossette du cæcum et taux accru de colloïdes dans la thyroïde.</p> <p><u>Doses de 15/10/8 mg/kg</u> : Mortalité (30 %) à une exposition générale au dasatinib de 2 à 4 fois celle observée chez l'humain avec la dose thérapeutique. Chez les animaux survivants, abdomen gonflé, selles peu abondantes ou liquides et pelage souillé de matières fécales. Cas réversible d'hypocellularité de la moelle osseuse (légère ou modérée : 2 rats) ou nécrose des cellules individuelles (légère : 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 gastro-intestinale grave.
Singe / Cynomolgus	Gavage oral	10 jours	1, 10, 15 (5 jours de traitement, 2 jours sans traitement), 25 (2-3 jours), 62,5	1 M 1 F	<p><u>Doses ≥ 1 mg/kg/jour</u> : Vomissements et modifications des selles (molles, liquides, sanguinolentes, muqueuses).</p> <p><u>Doses ≥ 15 mg/kg/jour</u> : Consommation réduite d'aliments, déplétion du tissu lymphoïde de la rate et/ou du thymus, poids réduit de la rate (à la dose de 15 mg/kg) et entéropathie légère de l'intestin grêle (aux doses de 10 et de 15 mg/kg). Excrétion urinaire du dasatinib qui est passée de < 1 %</p>

Espèce / souche	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N/dose/ sexe	Observations
			(dose unique)		<p>jusqu'à 220 fois la normale, pendant une période de 10 jours, chez des guenons.</p> <p><u>Doses ≥ 25 mg/kg/jour</u> : Mortalité (75 %; les deux singes à la dose de 25 mg/kg et la femelle à la dose de 62,5 mg/kg, un singe mâle, ayant reçu une dose unique, 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 ≥ 5 mg/kg/jour</u> : Modification 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, 2 jours sans traitement)	1, 3/2, 10/6/4,5	6 M 6 F	<p>Par suite d'une toxicité gastro-intestinale, la dose élevée de 10 mg/kg a été passée à 6 mg/kg à la 3^e semaine et, de nouveau, à 4,5 mg/kg à la 12^e semaine; quant à la dose intermédiaire de 3 mg/kg, on l'a passée à 2 mg/kg, à la 28^e semaine.</p> <p><u>Doses ≥ 1 mg/kg/jour</u> : Modifications des fèces (changement de couleur, selles liquides, mucoïdes ou non formées et/ou moins abondantes), consommation faible ou nulle d'aliments. Érosion/ulcération, inflammation aiguë à subaiguë, aplatissement épithélial dans le gros intestin et minéralisation accrue dans les reins.</p> <p><u>Doses ≥ 3/2 mg/kg/jour</u> : Mortalité (50 %), principalement due à la toxicité gastro-intestinale. L'exposition générale moyenne du dasatinib à la dose de 3/2 mg/kg/jour a atteint seulement la moitié de l'ASC observée chez l'humain avec 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</p>

Espèce / souche	Voie d'administratio n	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N/dose/ sexe	Observations
					<p>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>Doses de 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), tractus gastro-intestinal 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>

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 mcg/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'administratio	Durée du traitement	Concentration/dose	N/dose/ sexe	Résultats
Dépistage de mutagénicité bactérienne (test de mutation inverse d'Ames, méthode en spirale) <i>S. typhimurium</i>	<i>In vitro</i>	48 h	21 – 5 000 mcg/plaque, avec ou sans activation (rat S9)	s.o.	Aucun effet mutagène
Dépistage de mutagénicité bactérienne (test d'Ames de mutation inverse, analyse exploratoire) <i>S. typhimurium</i>	<i>In vitro</i>	48 h	5 – 5 000 mcg/plaque, avec ou sans activation (rat S9)	s.o.	Aucun effet mutagène
Mutagénicité bactérienne (test de mutation inverse, étude définitive) <i>S. typhimurium</i> et <i>E. coli</i>	<i>In vitro</i>	46-50 h	12,5 – 400 mcg/plaque (<i>S. typhimurium</i>); 50 – 1 600 mcg/plaque (<i>E. coli</i>), avec ou sans activation (rat S9)	s.o.	Aucun effet mutagène

Étude cytogénétique sur des cellules ovariennes de hamsters chinois	<i>In vitro</i>	4-20 h	2,5 – 60 mcg/mL, avec ou sans activation	s.o.	Effets génotoxiques : aberrations structurales des chromatides et des chromosomes à des doses \geq 20 mcg/mL (4 h, -S9), à une dose de 5 mcg/mL (4 h, +S9), et à des doses \geq 5 mcg/mL (20 h, -S9)
Test du micronoyau (voie orale) Rats / SD	Gavage oral	3 jours	10, 20, 40 mg/kg	5 M 5 F	Effets génotoxiques : aucun

Toxicité pour la reproduction

Après 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 \geq 10 mg/kg. La mort de la mère est survenue à une dose de 20 mg/kg. Lors d'une étude visant à déterminer l'éventail posologique chez des lapines gravides, le dasatinib administré au cours de l'organogenèse a entraîné la mort de l'embryon dans 13 % des cas à la dose de 6 mg/kg et dans 69 % des cas 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 (\leq 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 \geq 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 générales 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 commencé le JG 16 ou 21 à l'une ou l'autre dose, le traitement a été interrompu chez tous les groupes 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 commencé 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 ^e au 15 ^e jour de gestation)	2,5, 5, 10, 20	22 F	<p><u>Doses ≥ 2.5 mg/kg</u> : Mort de l'embryon (17 %) et diminution associée du nombre de naissances. Anomalies du squelette fœtal.</p> <p><u>Doses ≥ 5 mg/kg</u> : Mort de l'embryon (77 %). Cavités thoracique et abdominale remplies de liquides, œdème, microhépatie chez les fœtus.</p> <p><u>Doses ≥ 10 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^e et le 15^e jour de gestation). Gain de poids réduit chez la mère.</p>
Étude visant à l'éventail posologique – Lapins/NZW	Gavage oral	13 jours (du 7 ^e au 19 ^e 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 ≥ 6 mg/kg</u> : Mort de l'embryon (13 %). Gain de poids de la mère réduit et/ou perte de poids, et diminution de la consommation d'aliments.</p> <p><u>Dose de 10 mg/kg</u> : Mort de l'embryon (69 %) et diminution du nombre de naissances, au 29^e jour de gestation (5/7).</p>
Développement embryofœtal – Lapins/NZW	Gavage oral	13 jours (du 7 ^e au 19 ^e 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 post-implantatoire.</p>
Étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez les rats (Segment I)	Gavage oral	32-45 jours 43 jours	2,5, 5, 10	25 F 25 M	<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>

Type d'étude espèce/souche	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N/dose/sexe	Observations
Observations selon les doses administrées lors de l'étude sur le développement pré- et postnatal chez les rats	Gavage oral	JG 16 à JL 20	0 5 10	8 F	<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.
		JG 21 à JL 20		8 F	<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.
		JL 4 à JL 20		8 F	

Études 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 portant sur 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 mcM, respectivement. La CI_{50} (concentration d'inhibition à 50 %) a été de 14,3 mcM. Lors d'une étude portant sur les fibres de Purkinje, le dasatinib a prolongé de 26 % la DPA_{50} (durée du potentiel d'action à 50 % de repolarisation) et de 11 % la DPA_{90} , à une concentration de 30 mcM. Le dasatinib, administré en dose unique de 10 mg/kg par voie orale à des singes conscients (n = 6) et 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 recevant le 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 mcM a inhibé la liaison récepteur-ligand aux récepteurs β_2 -adrénergiques, α_2 -adrénergiques non sélectifs, 5-HT₁ sérotoninergiques non sélectifs, 5-HT_{1A} sérotoninergiques, transporteurs de la norépinéphrine et transporteurs de la dopamine et aux canaux sodiques. Lors de l'essai portant sur hERG/IKr, le BMS-582691 a inhibé les courants hERG avec une CI_{50} calculée de 5,8 mcM comparativement à 14,3 mcM pour le dasatinib. Lors de l'essai sur les fibres de Purkinje, le BMS-582691 à une dose de 30 mcM a prolongé la DPA_{50} et la DPA_{90} de 10 % et de 9 %, respectivement, et a réduit le V_{max} de 11 %.

Type d'étude / systèmes ou organes évalués	Système analysé / espèce / souche	Voie	Concentration / dose	N/dose/ sexe	Observations
Étude sur les liaisons des ligands aux récepteurs et aux canaux ioniques	Récepteurs, canaux ioniques et systèmes enzymatiques	<i>in vitro</i>	10 mcM	--	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 mcM, a inhibé la liaison récepteur-ligand aux récepteurs β_2 -adrénergiques (50 %), α_2 -adrénergiques non sélectifs (51 %), 5-HT ₁ sérotoninergiques non sélectifs (50 %), 5-HT _{1A} sérotoninergiques (54 %), transporteurs de la norépinéphrine (54 %), et transporteurs de la dopamine (87 %), et aux canaux sodiques (84 %).
Étude des canaux ioniques et des courants hERG/IKr – Appareil cardiovasculaire	Cellules porteuses des récepteurs HEK293 transfectées par l'ADNc humain porteur de l'hERG	<i>in vitro</i>	3, 10 et 30 mcM	--	Dasatinib : Les courants IKr ont été inhibés de 6, de 37 et de 77 %, à des concentrations de 3, de 10 et de 30 mcM, respectivement. La CI ₅₀ calculée a été de 14,3 mcM. BMS-582691 : Les courants IKr ont été inhibés de 24, de 72 et de 95 % aux concentrations de 3, de 10 et de 30 mcM, respectivement. La CI ₅₀ calculée a été de 5,8 mcM.
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 mcM	--	Dasatinib : La DPA ₅₀ et la DPA ₉₀ ont été prolongées de 26 %, de 11 %, respectivement à une concentration de 30 mcM. BMS-582691 : La DPA ₅₀ et la DPA ₉₀ ont été prolongées de 10 % et de 9 %, respectivement, et le V _{max} a été réduit de 11 %.
Étude de pharmacologie portant sur l'innocuité d'une dose unique – Appareil cardiovasculaire	Singes / Cynomolgus	Orale, dose unique	10 mg/kg	3 M 3 F	Élévations de la tension artérielle systolique (6-15 %) et diastolique (8-21 %) liées au médicament, 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 dose unique par voie orale.

Autres études de toxicité

Le potentiel immunosuppresseur du dasatinib sur la prolifération des lymphocytes T (réponse mixte des lymphocytes) et sur le rejet de la greffe cardiaque non vascularisée a été évalué dans des modèles de souris. Par ailleurs, on a évalué les effets du dasatinib *in vitro*

sur la fonction plaquettaire dans les plasmas d'humains, de singes et de rats et les effets sur le temps de saignement *in vivo* chez des rats. Le potentiel de phototoxicité *in vitro* du dasatinib a été évalué dans les fibroblastes de souris.

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

Autres études de toxicité

Type d'étude / Espèce évaluée	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N/dose/sexe	Observations
Étude de la réponse lymphocytaire mixte/ 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 chez des humains, des singes Cynomolgus et des rats	<i>In vitro</i>	--	0,05, 0,5, 5 mcg/mL	--	<u>Dose de 0,05 mcg/mL</u> : Aucun effet. <u>Doses de 0,5 et de 5 mcg/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 mcg/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 (mcg/mL) chez les humains (0,24 ± 0,06) et chez les singes Cynomolgus (0,23 ± 0,06), et une puissance légèrement plus élevée (mais non significativement plus élevée), chez les rats (0,13 ± 0,01).
Temps de saignement et fonction plaquettaire / Rats	Gavage oral ou perfusion i.v.	Dose unique par voie orale ou par perfusion i.v.	4, 8, 20 mg/kg, par voie orale ou 630, 1 260, 1 260, 2 520 mcg/kg, par voie i.v.	5-9 M	<u>Gavage par voie orale</u> <u>Doses de 4 mg/kg</u> : Aucun effet sur le temps de saignement méésentérique, le temps de saignement des cuticules ou l'agrégation des plaquettes induite par l'ADP. <u>Doses de 8 mg/kg</u> : Aucun effet sur le temps de saignement méésentérique. La concentration plasmatique anticipée n'a pas été atteinte en vue de l'évaluation du temps de saignement des cuticules et de l'agrégation plaquettaire. <u>Dose de 20 mg/kg</u> : Temps de saignement des cuticules et inhibition de la réponse de l'agrégation plaquettaire à l'ADP, trois fois plus élevés à une concentration de 10 mM, et au collagène à une concentration de 20 mcg/mL, soit de 21 et de 99 %.

Type d'étude / Espèce évaluée	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose (mg/kg)	N/dose/sexe	Observations
					respectivement. Perfusion IV : Le dasatinib a entraîné des augmentations du temps de saignement des cuticules dépendantes de la dose et à toutes les doses (concentrations plasmatiques moyennes de 61, de 144 et de 273 ng/mL, respectivement) et de la proportion des vaisseaux avec saignements récidivants et dépassant les limites aux doses élevées. On a également observé des diminutions de l'agrégation plaquettaire (de 37 %, 99 % et 100 %) dépendantes de la dose et à toutes les doses.
Étude de phototoxicité / fibroblastes de souris	<i>In vitro</i>	--	0,353 – 120 mcg/mL	--	Les résultats ont indiqué que le dasatinib est phototoxique pour les fibroblastes de souris <i>in vitro</i> .

Cancérogénicité

Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans, on a administré à des 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 initiale recommandée de 100 mg/jour. On a observé une augmentation statistiquement significative de la fréquence 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).

RÉFÉRENCES

1. ONS Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society; 1999:32-41.
2. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs. Washington, DC: Division of Safety, Clinical Center Pharmacy Department and Cancer Nursing Services, National Institutes of Health; 1992. US Dept of Health and Human Services, Public Health Service Publication NIH 92-2621.
3. AMA Council on Scientific Affairs. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics, *JAMA*. 1985; 253:1590-1592.
4. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs, *Am J Hosp Pharm*. 1990; 47: 1033-1049.
5. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. (OSHA Work-Practice Guidelines), *Am J Health-Syst Pharm*. 1996; 53:1669-1685.
6. NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Health and Safety. Publication numéro 2004-165, septembre 2004.
7. O'Hare, *et al.* *In vitro* activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res*. 2005; 65:4500-5.
8. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, Apperley J, Cervantes F, Cortes J, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Niederwieser D, Silver R, Hehlmann R; European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 15 septembre 2006;108(6) : 1809-20.
9. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Moiraghi B, Shen Z, Mayer J, Pasquini R, Nakamae H, Huguet F, Boqué C, Chuah C, Bleickardt E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Szatrowski T, Shapiro D, Baccarani M. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 17 juin 2010;362(24) : 2260-70.
10. Monographie de produit ^{Pt}SPRYCEL^{MD} – Comprimés de dasatinib (sous forme monohydratée) à 20 mg, à 50 mg, à 70 mg, à 80 mg, à 100 mg et à 140 mg. Bristol-Myers Squibb Canada. N° de contrôle de la présentation : 229858. Date de révision : 25 août 2020.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**Pr APO-DASATINIB
comprimés de dasatinib**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **APO-DASATINIB** 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. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-DASATINIB**.

Mises en garde et précautions importantes

Prenez APO-DASATINIB 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 APO-DASATINIB incluent:

- **La myélosuppression (thrombocytopénie, neutropénie, anémie):** APO-DASATINIB 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 dans presque tous les cas, 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.

Pourquoi APO-DASATINIB est-il utilisé?

APO-DASATINIB 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 APO-DASATINIB 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.

APO-DASATINIB 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 d'APO-DASATINIB

Ingrédients médicinaux : dasatinib

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, éthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium. La pellicule contient les ingrédients inactifs suivants : citrate d'éthyle, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose et hydroxypropylméthylcellulose.

APO-DASATINIB est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés : 20, 50, 70, 80 et 100 mg.

Ne prenez pas APO-DASATINIB si:

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

APO-DASATINIB ne devrait pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de deux ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-DASATINIB, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires 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. APO-DASATINIB 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 APO-DASATINIB. Si le virus de l'hépatite B est détecté, vous ferez l'objet d'une surveillance rigoureuse tout au long du traitement par APO-DASATINIB 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 d'APO-DASATINIB.

- Si vous prenez des médicaments qui éclaircissent le sang ou qui empêchent la formation de caillots. APO-DASATINIB 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 APO-DASATINIB. 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 APO-DASATINIB. 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 APO-DASATINIB, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.
- APO-DASATINIB 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 APO-DASATINIB.

Analyses de sang :

Pendant votre traitement par APO-DASATINIB, 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 d'APO-DASATINIB sur votre sang. Ils indiqueront aussi comment fonctionnent votre foie et vos reins.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-DASATINIB:

- 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 d'APO-DASATINIB.

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 d'APO-DASATINIB.

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 APO-DASATINIB :

- 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 d'APO-DASATINIB 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.

Votre professionnel de la santé peut interrompre le traitement par APO-DASATINIB 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 d'APO-DASATINIB, 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 d'APO-DASATINIB, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose d'APO-DASATINIB, 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 APO-DASATINIB?

En prenant APO-DASATINIB, 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

APO-DASATINIB 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 dasatinib: 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 dasatinib.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANT			
Myélosuppression (faible nombre de globules sanguins): p. ex. anémie (faible nombre de globules rouges), neutropénie (faible nombre de globules blancs) ou thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes)		√	
Saignements (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		√	
Rétention d'eau (accumulation d'eau dans votre corps; elle peut s'accumuler dans la paroi des poumons ou autour du coeur): 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		√	
Problèmes cardiaques (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			√
Infections (maladie bactérienne ou virale) : fièvre, frissons graves, écoulement (liquide) avec du mucus ou du pus		√	
PEU COURANT			
Lésions au foie (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		√	
Rhabdomyolyse (dégradation de muscles endommagés) ; douleurs musculaires, faiblesses, urines foncées		√	

RARE			
Hypertension artérielle pulmonaire (élévation de la pression sanguine dans les artères irriguant les poumons): essoufflement, fatigue)		√	
TRÈS RARE			
Syndrome de Stevens- Johnson (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			√
Réactivation du virus de l'hépatite 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)		√	
Érythème polymorphe (grave réaction cutanée) : plaques de peau surélevées rouges ou pourpres qui démangent ou qui brûlent, plaies avec pus			√
Microangiopathie thrombotique (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 associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) 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 :

APO-DASATINIB (dasatinib) en comprimés devrait être conservé à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C. Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas APO-DASATINIB après la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette ou sur la boîte à côté de la

mention EXP.

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-DASATINIB 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://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les patients sur les médicaments en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>) ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 10 mai 2021

Toutes les marques mentionnées dans ce document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.