

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dasatinib EG 20 mg comprimés pelliculés  
Dasatinib EG 50 mg comprimés pelliculés  
Dasatinib EG 70 mg comprimés pelliculés  
Dasatinib EG 80 mg comprimés pelliculés  
Dasatinib EG 100 mg comprimés pelliculés  
Dasatinib EG 140 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### Dasatinib EG 20 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de dasatinib.

#### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 28 mg de lactose monohydraté.  
Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de sodium.

#### Dasatinib EG 50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de dasatinib.

#### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 69 mg de lactose monohydraté.

#### Dasatinib EG 70 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 70 mg de dasatinib.

#### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 97 mg de lactose monohydraté.

#### Dasatinib EG 80 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de dasatinib.

#### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 110 mg de lactose monohydraté.

#### Dasatinib EG 100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de dasatinib.

#### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 138 mg de lactose monohydraté.

#### Dasatinib EG 140 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 140 mg de dasatinib.

#### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 193 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

#### Dasatinib EG 20 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, biconvexe, rond, portant la mention « 20 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face, d'un diamètre de 6,1 mm.

#### Dasatinib EG 50 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, biconvexe, ovale, portant la mention « 50 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face, aux dimensions de 10,9 mm x 5,8 mm.

#### Dasatinib EG 70 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, biconvexe, rond, portant l'inscription « 70 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face, d'un diamètre de 8,9 mm.

#### Dasatinib EG 80 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, biconvexe, triangulaire, portant la mention « 80 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face, aux dimensions de 10,3 mm x 10,0 mm.

#### Dasatinib EG 100 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, biconvexe, ovale, portant la mention « 100 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face, aux dimensions de 14,8 mm x 7,2 mm.

#### Dasatinib EG 140 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, biconvexe, rond, portant l'inscription « 140 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face, d'un diamètre de 11,8 mm.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Dasatinib EG est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de:

- leucémie myéloïde chronique (LMC) à Chromosome Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
- LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate.
- leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur.

Dasatinib EG est indiqué chez les patients pédiatriques atteints de:

- LMC Ph+ en phase chronique (LMC Ph+ PC) nouvellement diagnostiquée ou LMC Ph+ PC en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib.
- LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée en association à une chimiothérapie.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

#### Posologie

##### Patients adultes

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

La posologie initiale recommandée pour la phase accélérée de LMC, la phase blastique myéloïde ou blastique lymphoïde (phase avancée) de LMC ou la LAL Ph+, est de 140 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4).

*Population pédiatrique (LMC Ph+ PC et LAL Ph+)*

La posologie chez les enfants et les adolescents est établie en fonction du poids (Tableau 1). Le dasatinib est administré par voie orale une fois par jour sous la forme de dasatinib comprimés pelliculés ou dasatinib poudre pour suspension buvable (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de dasatinib poudre pour suspension buvable). La posologie doit être recalculée tous les 3 mois en fonction des changements de poids corporel, ou plus souvent si nécessaire. Le comprimé n'est pas recommandé chez les patients de moins de 10 kg ; la poudre pour suspension buvable doit être utilisée chez ces patients. Une augmentation ou une réduction de la posologie sont recommandées selon la réponse et la tolérance individuelle des patients. Aucune donnée de traitement par dasatinib chez l'enfant âgé de moins de 1 an n'est disponible.

Les dasatinib comprimés pelliculés et le dasatinib poudre pour suspension buvable n'ont pas la même bioéquivalence. Les patients pouvant avaler des comprimés et souhaitant passer de dasatinib poudre pour suspension buvable à dasatinib comprimés pelliculés, ou les patients ne pouvant pas avaler des comprimés et souhaitant passer à la suspension buvable, peuvent le faire, sous réserve que les recommandations relatives à la posologie soient suivies.

La posologie quotidienne initiale de Dasatinib EG comprimés recommandée chez les patients pédiatriques est indiquée dans le Tableau 1.

**Tableau 1: Posologie de Dasatinib comprimés pour les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ PC ou LAL Ph+**

Poids corporel (kg) <sup>a</sup>	Dose quotidienne (mg)
de 10 à moins de 20 kg	40 mg
de 20 à moins de 30 kg	60 mg
de 30 à moins de 45 kg	70 mg
au-dessus de 45 kg	100 mg

<sup>a</sup> Le comprimé n'est pas recommandé pour les patients de moins de 10 kg ; la poudre pour suspension buvable doit être utilisée chez ces patients.

*Durée du traitement*

Dans les études cliniques, le traitement par dasatinib chez les patients adultes atteints de LMC Ph+ PC, de LMC en phase accélérée, en phase blastique myéloïde ou blastique lymphoïde (phase avancée) ou de LAL Ph+ et chez les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ PC était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient. L'effet de l'arrêt du traitement sur l'issue de la maladie à long terme après l'obtention d'une réponse cytogénétique ou moléculaire (incluant une réponse cytogénétique complète [RCyC], une réponse moléculaire majeure [RMM] et une RM4.5) n'a pas été étudié.

Dans les études cliniques, le traitement par dasatinib chez les patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ était administré en continu et associé à des cures successives de chimiothérapie, pendant une durée maximale de deux ans. Chez les patients recevant ensuite une transplantation médullaire, dasatinib peut être administré pendant une année supplémentaire après la transplantation.

Pour atteindre la posologie recommandée, Dasatinib EG est disponible en comprimés pelliculés de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg et 140 mg et en poudre pour suspension buvable. Une augmentation ou une réduction de dose est recommandée en fonction de la réponse et de la tolérance au traitement.

*Augmentation de la posologie*

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

de réponse hématologique ou cytogénétique à la dose initiale recommandée.

Les augmentations de posologie indiquées dans le Tableau 2 sont recommandées chez les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ PC qui n'obtiennent pas une réponse hématologique, cytogénétique et moléculaire aux moments recommandés, selon les directives de traitement actuelles, et qui tolèrent le traitement.

**Tableau 2 : Augmentation de posologie pour les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ PC**

Posologie (dose maximale par jour)		
	Dose initiale	Augmentation de dose
<b>Comprimés</b>	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Dasatinib étant administré en association avec une chimiothérapie chez les patients pédiatriques atteints de LAL Ph+, une augmentation de la posologie n'est pas recommandée chez ces patients.

*Ajustement de la posologie en cas d'effets indésirables*

*Myélosuppression*

Dans les études cliniques, les cas de myélosuppression ont nécessité un arrêt de traitement, une réduction de dose ou une sortie de l'étude. Parfois, le recours à une transfusion de plaquettes et de globules rouges s'est avéré nécessaire. Chez les patients présentant une myélosuppression résistante, le recours aux facteurs de croissance hématopoïétiques a été nécessaire.

Les recommandations relatives aux adaptations de la posologie sont résumées dans le Tableau 2.

**Tableau 3: Ajustements de posologie en cas de neutropénie et de thrombocytopenie chez l'adulte**

Adultes atteints de LMC en phase chronique (dose initiale de 100 mg une fois par jour)	NAN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Arrêter le traitement jusqu'à obtenir un NAN ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l et un taux de plaquettes ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Reprendre le traitement à la dose initiale.</li> <li>3. Si les plaquettes sont &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l et/ou si récurrence de NAN &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l pendant une durée &gt; 7 jours, recommencer à l'étape 1 et reprendre le traitement à une dose réduite de 80 mg une fois par jour pour le second épisode. Pour le troisième épisode, réduire encore la dose à 50 mg une fois par jour (pour les patients nouvellement diagnostiqués) ou arrêter (pour les patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib).</li> </ol>
Adultes atteints de LMC en phase accélérée ou blastique et LAL Ph+ (dose initiale de 140 mg une fois par jour)	NAN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire).</li> <li>2. Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, arrêter le traitement jusqu'à ce que le NAN soit ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l et le nombre de plaquettes soit ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l, puis reprendre le traitement à la dose initiale.</li> <li>3. En cas de récurrence de la cytopénie, recommencer à l'étape 1 et reprendre le traitement à la dose réduite de 100 mg une fois par jour (second épisode) ou de 80 mg une fois par jour (troisième épisode).</li> <li>4. Si la cytopénie est imputable à la leucémie, envisager</li> </ol>

		une augmentation posologique à 180 mg une fois par jour.
--	--	--

NAN: nombre absolu de neutrophiles

**Tableau 4: Dose adjustments for neutropenia and thrombocytopenia in paediatric patients with Ph+ CML-CP**

	Posologie (dose maximale par jour)		
	Dose initiale d'origine	Réduction de dose à un niveau	Réduction de dose à deux niveaux
1. Si la cytopénie persiste plus de 3 semaines, vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire).	<b>Comprimés</b>	40 mg	20 mg
		60 mg	40 mg
		70 mg	60 mg
		100 mg	80 mg
2. Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, arrêter le traitement jusqu'à ce que PNN $\geq 1,0 \times 10^9/L$ et plaquettes $\geq 75 \times 10^9/L$ et reprendre le traitement à la dose initiale.			*
3. En cas de récurrence de la cytopénie, recommencer une ponction/biopsie médullaire et reprendre le traitement à la dose réduite.			20 mg
			50 mg
			70 mg

PNN : polynucléaires neutrophiles

\*dose de comprimé plus faible non disponible

Pour les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ PC, en cas de récurrence de neutropénie ou de thrombocytopénie de grade  $\geq 3$  durant une réponse hématologique complète (RHC), dasatinib doit être interrompu, et pourra être repris ultérieurement à une dose réduite. Des réductions temporaires de dose pour des degrés intermédiaires de cytopénie et de réponse de la maladie doivent être instaurées si nécessaire.

Pour les patients pédiatriques atteints de LAL Ph+, aucune modification posologique n'est recommandée en cas de toxicités hématologiques de grade 1 à 4. Si la neutropénie et/ou la thrombocytopénie imposent de reporter de plus de 14 jours la cure de traitement suivante, dasatinib doit être interrompu et repris, à la même dose au début de la cure suivante. Si la neutropénie et/ou la thrombocytopénie persistent et que la cure de traitement suivante est reportée de 7 jours supplémentaires, un examen de la moelle osseuse devra être réalisé afin de déterminer la cellularité et le pourcentage de blastes. Si la cellularité médullaire est  $< 10\%$ , le traitement par dasatinib doit être interrompu jusqu'à PNN  $> 500/\mu L$  ( $0,5 \times 10^9/L$ ) ; le traitement pourra alors être repris à une dose complète. Si la cellularité médullaire est  $> 10\%$ , la reprise du traitement par dasatinib pourra être envisagée.

#### *Effets indésirables extra-hématologiques*

En cas de survenue d'un effet indésirable extra-hématologique modéré de grade 2 sous dasatinib, le traitement doit être interrompu jusqu'à la résolution de l'effet indésirable ou jusqu'au retour à l'état initial. Le traitement doit être repris à la même posologie si l'effet indésirable survient pour la première fois et la posologie doit être réduite s'il s'agit d'un effet indésirable récidivant. En cas de survenue d'un effet indésirable grave extra-hématologique de grade 3 ou 4 sous dasatinib, le traitement doit être interrompu jusqu'à résolution de l'effet indésirable. Le traitement peut ensuite être repris, de manière appropriée, à une posologie réduite en fonction de la sévérité initiale de l'effet indésirable. Chez les patients atteints de LMC en phase chronique qui ont reçu 100 mg une fois par jour, une réduction de posologie à 80 mg une fois par jour est recommandée avec, si nécessaire, une réduction supplémentaire, de 80 mg une fois par jour à 50 mg une fois par jour. Chez les patients présentant une phase avancée de LMC ou une LAL Ph+ qui ont reçu 140 mg une fois par jour, une réduction de posologie à 100 mg une fois par jour est recommandée avec, si nécessaire, une réduction supplémentaire de 100 mg une

fois par jour à 50 mg une fois par jour. Chez les patients pédiatriques atteints de LMC PC présentant des effets indésirables extra hématologiques, les recommandations relatives à la réduction de posologie pour les effets indésirables hématologiques décrits ci-dessus doivent être suivies. Chez les patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ présentant des effets indésirables extra hématologiques, une réduction d'un niveau de dose de la posologie doit être suivi, si nécessaire, selon les recommandations relatives à la réduction posologique pour les effets indésirables hématologiques décrits ci-dessus.

#### *Epanchement pleural*

Si un épanchement pleural est diagnostiqué, le dasatinib doit être interrompu jusqu'au moment où le patient est examiné, asymptomatique ou a retrouvé son état initial. Si l'épisode ne s'améliore pas après environ une semaine, un traitement par diurétiques ou corticostéroïdes ou une utilisation concomitante de ces deux agents doit être envisagé (voir rubriques 4.4 et 4.8). Après résolution du premier épisode, envisager de réinstaurer le dasatinib à la même posologie. Après résolution d'un épisode ultérieur, on envisagera de réinstaurer le dasatinib à une posologie inférieure. Après résolution d'un épisode sévère (grade 3 ou 4), le traitement peut être repris d'une manière appropriée à une posologie réduite, en fonction de la sévérité initiale de l'effet indésirable.

#### Réduction posologique en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de jus de pamplemousse avec dasatinib doit être évitée (voir rubrique 4.5). Dans la mesure du possible, il faut choisir un autre médicament concomitant sans potentiel d'inhibition enzymatique ou avec un potentiel d'inhibition enzymatique minimal. Si dasatinib doit être administré avec un puissant inhibiteur du CYP3A4, envisagez de réduire la dose à :

- 40 mg tous les jours pour les patients prenant quotidiennement dasatinib 140 mg, comprimé.
- 20 mg tous les jours pour les patients prenant quotidiennement dasatinib 100 mg, comprimé.
- 20 mg tous les jours pour les patients prenant quotidiennement dasatinib 70 mg, comprimé.

Pour les patients prenant tous les jours 60 mg ou 40 mg de dasatinib, envisagez d'interrompre la dose de dasatinib jusqu'à l'arrêt de l'inhibiteur du CYP3A4 ou de passer à une dose inférieure avec la formulation en poudre pour suspension buvable (voir Résumé des Caractéristiques du Produit dasatinib poudre pour suspension buvable). Avant la réinstauration du dasatinib, prévoyez une période d'élimination d'environ 1 semaine après l'arrêt de l'inhibiteur. Ces doses réduites de dasatinib devraient ajuster l'aire sous la courbe (ASC) au taux observée sans inhibiteurs du CYP3A4 ; cependant, aucune donnée clinique n'est disponible avec ces ajustements posologiques chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Dans le cas où dasatinib n'est pas toléré après la réduction posologique, l'inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être arrêté ou dasatinib doit être interrompu jusqu'à l'arrêt de l'inhibiteur. Avant d'augmenter la dose de dasatinib, prévoyez une période d'élimination d'environ 1 semaine après l'arrêt de l'inhibiteur.

#### Populations particulières

##### Patient âgés

Aucune différence pharmacocinétique liée à l'âge cliniquement significative n'a été observée chez ces patients. Aucune recommandation posologique spécifique n'est requise chez le sujet âgé.

##### Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère peuvent recevoir le traitement à la posologie initiale recommandée. Cependant, le dasatinib doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

##### Insuffisance rénale

Aucune étude clinique n'a été menée avec le dasatinib chez des patients présentant une diminution de la fonction rénale (l'étude menée chez les patients atteints de LMC nouvellement diagnostiqué en phase chronique a exclu les patients présentant un taux sérique de créatinine > 3 fois la limite supérieure de la normale; de même, les études menées chez les patients présentant une LMC en phase chronique, résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, ont exclu les patients présentant un taux sérique de la créatinine > 1,5 fois la limite supérieure de la normale). Dans la mesure où la clairance rénale du dasatinib et de ses métabolites est < 4 %, aucune diminution de la clairance totale chez les

insuffisants rénaux n'est attendue.

#### Mode d'administration

Dasatinib EG doit être administré par voie orale.

Les comprimés pelliculés ne doivent pas être écrasés, coupés ou mâchés afin de préserver la constance du dosage et de minimiser les risques d'exposition cutanée; ils doivent être avalés tels quels. Les comprimés pelliculés ne doivent pas être délités car l'exposition des patients recevant un comprimé délité est plus faible que chez ceux qui avalent un comprimé tel quel. Dasatinib poudre pour suspension buvable est également disponible pour les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ PC ou de LAL Ph+ et chez les adultes atteints de LMC PC ne pouvant pas avaler de comprimés. Dasatinib peut être pris pendant ou en dehors des repas et doit l'être de manière régulière, soit le matin, soit le soir (voir rubrique 5.2).

Dasatinib EG ne doit pas être pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse (voir la rubrique 4.5).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Interactions cliniquement significatives

Le dasatinib est un substrat et un inhibiteur du cytochrome P450 (CYP) 3A4. Par conséquent, il existe un risque potentiel d'interaction avec d'autres médicaments administrés en concomitance, qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 ou qui modulent son activité (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments ou substances puissants inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex.: kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir, télithromycine, jus de pamplemousse) peut augmenter l'exposition au dasatinib. Par conséquent, chez les patients traités par dasatinib, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments inducteurs du CYP3A4 (p. ex. dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou préparations à base de plantes contenant de l'*Hypericum perforatum*, connu sous le nom de millepertuis) peut réduire de manière substantielle l'exposition au dasatinib et ainsi potentiellement augmenter le risque d'échec thérapeutique. Par conséquent, chez les patients recevant dasatinib, les médicaments administrés de manière concomitante devront être sélectionnés en vertu de leur faible potentiel d'induction du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 pourrait augmenter l'exposition à ce dernier. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la co-administration de dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 à index thérapeutique étroit, comme l'astémizole, la terfénadine, le cisapride, le pimozide, la quinidine, le bépridil ou les alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine) (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de dasatinib et d'un antihistaminique H2 (p. ex. famotidine), d'un inhibiteur de pompe à protons (p. ex.: oméprazole) ou d'hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium peut réduire l'exposition au dasatinib. Les antihistaminiques H2 et les inhibiteurs de pompe à protons ne sont donc pas recommandés. Les produits à base d'hydroxyde d'aluminium et/ou d'hydroxyde de magnésium doivent être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de dasatinib (voir rubrique 4.5).

#### Populations particulières

D'après les résultats d'une étude de pharmacocinétique en dose unique, les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère peuvent recevoir le traitement à la posologie initiale recommandée (voir rubrique 5.2). Compte tenu des limitations de cette étude, le dasatinib doit être

administré avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### Effets indésirables majeurs

#### Myélosuppression

Le traitement par dasatinib est associé à des anémies, des neutropénies et des thrombocytopénies. Leur survenue est plus précoce et plus fréquente dans les phases avancées de LMC ou dans la LAL Ph+ que dans les phases chroniques de LMC. Chez les patients adultes en phase avancée de LMC ou de LAL Ph+ traités par dasatinib en monothérapie, une formule sanguine complète (NFS) doit être effectuée une fois par semaine durant les 2 premiers mois, puis une fois par mois, ou en fonction de l'état clinique. Chez les patients adultes et pédiatriques atteints de LMC en phase chronique, une formule sanguine complète doit être effectuée toutes les 2 semaines pendant 12 semaines, puis tous les 3 mois, ou en fonction de l'état clinique. Chez les patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ traités par dasatinib en association à une chimiothérapie, des NFS doivent être effectuées avant de débiter chaque cure de chimiothérapie et en fonction de l'état clinique. Pendant les cures de chimiothérapie de consolidation, les NFS doivent être effectuées tous les 2 jours jusqu'au retour à la normale (voir rubriques 4.2 et 4.8). Les cas de myélosuppression sont généralement réversibles et le plus souvent pris en charge par un arrêt temporaire du dasatinib ou par une réduction de dose.

#### Hémorragiques

Chez les patients atteints de LMC en phase chronique (n=548), 5 patients (1 %) ayant reçu du dasatinib ont présenté une hémorragie de grade 3 ou 4. Dans des études cliniques menées chez les patients de LMC en phase avancée qui avaient reçu la dose recommandée de dasatinib (n=304), une hémorragie sévère du système nerveux central (SNC) est survenue chez 1 % des patients. Un cas d'évolution fatale a été associé à une thrombocytopénie de grade 4 selon le Common Toxicity Criteria (CTC). Une hémorragie gastro-intestinale de grade 3 ou 4 est survenue chez 6 % des patients atteints de LMC en phase avancée et a généralement nécessité l'interruption du traitement ainsi que des transfusions. D'autres hémorragies de grade 3 ou 4 sont survenues chez 2 % des patients atteints de LMC en phase avancée. La plupart de ces effets indésirables hémorragiques liés au traitement chez ces patients ont été associés à une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.8). De plus, des essais *in vitro* et *in vivo* relatifs aux plaquettes suggèrent un effet réversible du traitement par dasatinib sur l'activation des plaquettes.

Des précautions doivent être prises lorsque les patients doivent être traités par des médicaments antiagrégants plaquettaires ou par des anticoagulants.

#### Rétention hydrique

Le dasatinib est associé à des rétentions hydriques. Dans l'étude de phase III menée chez les patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique, des cas de rétention hydrique de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 13 patients (5 %) du groupe traité par dasatinib et chez 2 patients (1%) du groupe traité par imatinib, après une durée minimale de suivi de 60 mois (voir rubrique 4.8). Chez tous les patients atteints de LMC en phase chronique traités par dasatinib, des rétentions hydriques sévères sont survenues chez 32 patients (6%) recevant le dasatinib à la dose recommandée (n=548). Dans les études cliniques menées chez des patients atteints de LMC en phase avancée ou LAL Ph+ recevant le dasatinib à la dose recommandée (n=304), des rétentions hydriques de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 8 % des patients, incluant des épanchements pleuraux et péricardiques de grade 3 ou 4, rapportés respectivement chez 7 % et 1 % des patients. Chez ces patients, des œdèmes pulmonaires ainsi que des hypertensions pulmonaires de grade 3 ou 4 ont été rapportés chaque fois chez 1 % des patients.

Les patients développant des symptômes évoquant un épanchement pleural, tels qu'une dyspnée ou une toux sèche, doivent être explorés par des radiographies pulmonaires. Les épanchements pleuraux de grade 3 ou 4 peuvent nécessiter des ponctions de la paroi thoracique (thoracentèses) et une oxygénothérapie. Les effets indésirables de rétentions hydriques ont généralement été pris en charge par des traitements symptomatiques, dont des diurétiques et des courtes cures de stéroïdes (voir rubriques 4.2 et 4.8). Les patients âgés de 65 ans et plus sont plus susceptibles que les patients plus jeunes de développer un épanchement pleural, une dyspnée, une toux, un épanchement péricardique et une insuffisance cardiaque congestive, et doivent donc être étroitement surveillés. Des cas de

chylothorax ont également été rapportés chez des patients présentant un épanchement pleural (voir rubrique 4.8).

#### Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Des cas d'HTAP (hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire confirmée par cathétérisme cardiaque droit) ont été rapportés en association avec le traitement par dasatinib (voir rubrique 4.8). Dans ces cas, l'HTAP a été rapportée après instauration du traitement par dasatinib, notamment après plus d'un an de traitement.

Avant d'instaurer un traitement par dasatinib, on recherchera les signes et symptômes de toute maladie cardio-pulmonaire sous-jacente. Une échographie cardiaque doit être effectuée lors de l'instauration du traitement chez tout patient présentant des symptômes de maladie cardiaque, et doit être envisagée chez les patients ayant des facteurs de risque de maladie pulmonaire ou cardiaque. Chez les patients qui développent une dyspnée et une fatigue après l'instauration du traitement, les étiologies fréquentes doivent être recherchées, dont l'épanchement pleural, l'œdème pulmonaire, l'anémie, ou l'infiltration pulmonaire. Conformément aux recommandations de prise en charge des effets indésirables extra-hématologiques (voir rubrique 4.2), la dose de dasatinib doit être réduite ou le traitement interrompu durant cette évaluation. Si aucune explication n'est mise en évidence ou si l'on observe aucune amélioration après une réduction de dose ou l'arrêt du traitement, le diagnostic d'HTAP doit être envisagé. L'approche diagnostique doit suivre les recommandations de pratique standard. Si l'HTAP est confirmée, le traitement par dasatinib doit être arrêté définitivement. Le suivi sera effectué conformément aux recommandations de pratique standard. Une amélioration des paramètres cliniques et hémodynamiques a été observée après l'arrêt du traitement chez les patients traités par dasatinib présentant une HTAP.

#### Allongement de l'intervalle QT

Les données *in vitro* suggèrent que le dasatinib peut potentiellement entraîner un allongement de la repolarisation ventriculaire cardiaque (intervalle QT) (voir rubrique 5.3). Chez 258 patients traités par dasatinib et 258 patients traités par imatinib dans l'étude de phase III menée dans la LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique après une durée minimale de suivi de 60 mois, 1 patient (< 1 %) de chaque groupe a présenté un allongement de l'intervalle QTc en tant qu'effet indésirable. Les médianes de l'allongement de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale étaient de 3,0 msec chez les patients traités par dasatinib contre 8,2 msec chez les patients traités par imatinib. Un patient (< 1 %) de chaque groupe a présenté un allongement de l'intervalle QTcF > 500 msec. Chez 865 patients atteints de leucémie traités par dasatinib dans les essais cliniques de Phase II, les variations moyennes de l'intervalle QTc par rapport à la valeur initiale (utilisant la méthode de Fredericia QTcF), étaient de 4 à 6 msec; la valeur maximale de la limite supérieure des intervalles de confiance à 95 % de toutes les variations moyennes par rapport à la valeur initiale était < 7 msec (voir rubrique 4.8).

Parmi les 2 182 patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib ayant reçu du dasatinib dans les études cliniques, 15 (1 %) ont présenté une prolongation de l'intervalle QTc, rapportée comme un effet indésirable. Vingt-et-un de ces patients (1 %) ont présenté un QTcF > 500 msec.

Le dasatinib sera donc administré avec prudence chez les patients qui présentent ou sont susceptibles de présenter un allongement de l'espace QTc. Cela inclut les patients présentant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, les patients présentant un syndrome congénital du QT long, les patients traités par des médicaments antiarythmiques ou d'autres médicaments susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle QT et les patients ayant reçu des doses cumulatives élevées d'anthracyclines. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant d'administrer le dasatinib.

#### Effets indésirables cardiaques

Le dasatinib a été étudié lors d'un essai clinique randomisé chez 519 patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique, dont certains présentaient une maladie cardiaque antérieure. Des effets indésirables cardiaques tels qu'insuffisance cardiaque congestive/dysfonction cardiaque, épanchement péricardique, arythmies, palpitations, allongement de l'intervalle QT et infarctus du myocarde (y compris à issue fatale) ont été rapportés chez les patients traités par dasatinib. Les effets indésirables cardiaques ont été plus fréquents chez les patients présentant des facteurs de

risque ou des antécédents de maladie cardiaque. Les patients présentant des facteurs de risque (p. ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète) ou des antécédents de maladie cardiaque (p. ex. intervention coronaire percutanée antérieure, coronaropathie documentée) doivent être étroitement surveillés afin de détecter les signes ou symptômes cliniques indiquant une dysfonction cardiaque telle que douleur thoracique, essoufflement et diaphorèse.

En cas de survenue de ces signes ou symptômes cliniques, il est conseillé aux médecins d'arrêter l'administration de dasatinib et d'envisager la nécessité d'un traitement alternatif spécifique à la LMC. Après résolution, une évaluation fonctionnelle sera pratiquée avant de reprendre le traitement par dasatinib. Le traitement par dasatinib peut être réinstauré à la posologie initiale en cas d'effets indésirables légers ou modérés ( $\leq$  grade 2) et à une posologie inférieure en cas d'effets indésirables sévères ( $\geq$  grade 3) (voir rubrique 4.2). Les patients poursuivant le traitement doivent être soumis à une surveillance périodique.

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

#### Microangiopathie thrombotique (MAT)

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL ont été associés à une microangiopathie thrombotique (MAT), incluant des cas individuels rapportés pour dasatinib (voir rubrique 4.8). Si des résultats biologiques ou cliniques associés à une MAT surviennent chez un patient traité par dasatinib, le traitement par dasatinib doit être interrompu et une évaluation approfondie de la MAT doit être effectuée, incluant l'activité de l'ADAMTS13 et le dosage des anticorps anti-ADAMTS13. Si la concentration des anticorps anti-ADAMTS13 est élevée et associée à une faible activité d'ADAMTS13, le traitement par dasatinib ne doit pas être repris.

#### Réactivation de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B a été observée chez des patients porteurs de ce virus après que ces patients avaient reçu des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains cas ont donné lieu à une insuffisance hépatique aiguë ou à une hépatite fulminante, conduisant à une transplantation hépatique ou à une issue fatale.

Les patients doivent être testés pour détecter toute infection par le VHB avant d'instaurer le traitement par dasatinib. Consulter des spécialistes des hépatites et du traitement de l'hépatite B avant d'instaurer le traitement chez les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (notamment ceux ayant une maladie active) et chez les patients ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage de l'infection par l'hépatite B durant le traitement. Les patients porteurs du VHB nécessitant un traitement par dasatinib doivent être étroitement surveillés en vue de détecter les signes et symptômes d'une infection active par le VHB tout au long du traitement et pendant plusieurs mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.8).

#### Effets sur la croissance et le développement chez les patients pédiatriques

Dans les essais pédiatriques dasatinib menés chez des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ PC résistants/intolérants à l'imatinib et des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ PC naïfs de traitement après au moins 2 ans de traitement, des événements indésirables liés au traitement associés à la croissance osseuse et au développement ont été rapportés chez 6 patients (4,6%), dont l'un pour qui l'intensité de l'événement était sévère (retard de croissance de grade 3). Ces 6 cas comprenaient des cas de fusion retardée des épiphyses, d'ostéopénie, de retard de croissance et de gynécomastie (voir rubrique 5.1). Ces résultats sont difficiles à interpréter dans le contexte de maladies chroniques, telles que la LMC, et nécessitent un suivi à long terme.

Dans les essais pédiatriques dasatinib en association avec une chimiothérapie chez des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée après au maximum 2 ans de traitement, des événements indésirables liés au traitement associés à la croissance osseuse et au développement ont été rapportés chez 1 patient (0,6%). Ce cas était une ostéopénie de grade 1.

Un retard de croissance a été observé chez des patients pédiatriques traités par dasatinib dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8). Après une durée maximale de 2 ans de traitement, une tendance à la baisse

de la taille attendue a été observée, au même degré que celle observée avec l'utilisation de la chimiothérapie seule, sans impact sur le poids et l'IMC attendus et sans association à des anomalies hormonales ou d'autres paramètres de laboratoire. Une surveillance de la croissance osseuse et du développement chez les patients pédiatriques est recommandée.

#### Excipients

##### *Lactose*

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

##### *Sodium*

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### Substances actives susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de dasatinib

Les études *in vitro* montrent que dasatinib est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments ou substances puissants inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex.: kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir, télichromycine, jus de pamplemousse) peut augmenter l'exposition au dasatinib. Par conséquent, chez les patients recevant du dasatinib, l'administration systémique d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

Aux concentrations cliniquement significatives, la liaison du dasatinib aux protéines plasmatiques est d'environ 96 % sur la base des expériences menées *in vitro*. Aucune étude évaluant l'interaction du dasatinib avec d'autres médicaments liés aux protéines n'a été menée. Le risque de déplacement des sites de liaison et sa signification clinique ne sont pas connus.

##### Substances actives susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de dasatinib

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

L'utilisation concomitante de dexaméthasone, un inducteur faible du CYP3A4, est autorisée avec le dasatinib ; l'ASC du dasatinib devrait diminuer d'environ 25% avec l'utilisation concomitante de dexaméthasone, ce qui est peu susceptible d'être cliniquement significatif.

##### Antihistaminiques H<sub>2</sub> et inhibiteurs de pompe à protons

Une inhibition prolongée de la sécrétion d'acide gastrique par des antihistaminiques H<sub>2</sub> ou des inhibiteurs de pompe à protons (p.ex.: famotidine, oméprazole) risque de réduire l'exposition au dasatinib. Dans une étude à dose unique conduite chez des volontaires sains, l'administration de famotidine 10 heures avant une dose unique de dasatinib a réduit l'exposition au dasatinib de 61 %. Au cours d'une étude menée chez 14 sujets sains, l'administration d'une dose unique de 100 mg de dasatinib 22 heures après l'administration de 40 mg d'oméprazole pendant 4 jours à l'état d'équilibre a réduit l'ASC du dasatinib de 43 % et la C<sub>max</sub> du dasatinib de 42 %. L'utilisation d'antiacides doit être envisagée en remplacement des antihistaminiques H<sub>2</sub> ou des inhibiteurs de pompe à protons chez les patients traités par dasatinib (voir rubrique 4.4).

##### Anti-acides

Des données non cliniques montrent que la solubilité du dasatinib est pH-dépendante. Chez des sujets

sains, l'utilisation concomitante d'antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium/d'hydroxyde de magnésium et de dasatinib a réduit l'ASC d'une dose unique de dasatinib de 55 % et la C<sub>max</sub> de 58 %. Cependant, lorsque les antiacides ont été administrés 2 heures avant une dose unique de dasatinib, aucune variation significative de la concentration ou de l'exposition au dasatinib n'a été observée. Par conséquent, les antiacides peuvent être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise du dasatinib (voir rubrique 4.4).

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

L'utilisation concomitante de dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 peut augmenter l'exposition à ce dernier. Dans une étude menée chez des sujets sains, une dose unique de 100 mg de dasatinib a augmenté l'ASC et la C<sub>max</sub> de la simvastatine (un substrat connu du CYP3A4), de 20 % et 37 % respectivement. On ne peut exclure que cet effet soit plus important encore après des doses répétées de dasatinib. Par conséquent, les substrats du CYP3A4 connus pour avoir un index thérapeutique étroit (p. ex.: astémizole, terféndine, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil ou alcaloïdes de l'ergot de seigle [ergotamine, dihydroergotamine]) doivent être administrés avec précaution chez les patients traités par dasatinib (voir rubrique 4.4).

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

#### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

Les hommes sexuellement actifs et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

#### Grossesse

Sur la base des données disponibles chez l'homme, le dasatinib est suspecté de provoquer des malformations congénitales, incluant des malformations du tube neural, ainsi des effets pharmacologiques nocifs sur le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Dasatinib EG ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la femme ne nécessite un traitement par dasatinib. En cas d'utilisation de Dasatinib EG durant la grossesse, la patiente doit être prévenue du risque potentiel pour le fœtus.

#### Allaitement

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

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Dasatinib EG.

#### Fertilité

Dans les études effectuées chez l'animal, la fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée par le traitement par dasatinib (voir rubrique 5.3). Les médecins et autres professionnels de santé devraient informer les patients de sexe masculin d'âge approprié sur les effets éventuels du dasatinib sur la fertilité, notamment sur l'éventualité de la préservation de sperme.

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

Le dasatinib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés du risque d'effets indésirables tels que des étourdissements ou une vision floue pendant le traitement par dasatinib. La prudence est donc recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les données décrites ci-dessous correspondent à une exposition au dasatinib, en monothérapie, à toutes les doses évaluées dans les études cliniques (N = 2 900), incluant 324 patients adultes atteints d'une LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, 2 388 patients adultes atteints de LMC ou de LAL Ph+ en phase chronique ou avancée résistants ou intolérants à l'imatinib, et 188 patients pédiatriques.

Chez 2 712 patients adultes atteints de LMC en phase chronique, de LCM ou de LAL Ph+ en phase avancée, la durée médiane de traitement était de 19,2 mois (intervalle de 0 à 93,2 mois). Dans un essai randomisé mené chez des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, la durée médiane du traitement était d'environ 60 mois. Chez les 1 618 patients adultes atteints de LMC en phase chronique, la durée médiane du traitement était de 29 mois (intervalle de 0 à 92,9 mois).

Chez les 1 094 patients adultes atteints de LMC ou de LAL Ph+ en phase avancée, la durée médiane du traitement était de 6,2 mois (intervalle de 0 à 93,2 mois). Parmi les 188 patients inclus dans les études pédiatriques, la durée médiane du traitement était de 26,3 mois (intervalle de 0 à 99,6 mois). Dans le sous-groupe de 130 patients pédiatriques atteints de LMC en phase chronique traités par dasatinib, la durée médiane du traitement était de 42,3 mois (intervalle de 0,1 à 99,6 mois). La majorité des patients traités par dasatinib ont présenté des effets indésirables au cours du traitement. Dans la population totale des 2 712 patients adultes traités par dasatinib, 520 (19 %) ont présenté des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Le profil général de tolérance de dasatinib dans la population pédiatrique atteinte de LMC Ph+ PC était similaire à celui de la population adulte, indépendamment de la formulation, à l'exception de l'absence de cas rapporté d'épanchement péricardique, d'épanchement pleural, d'oedème pulmonaire ou hypertension pulmonaire dans la population pédiatrique. Parmi les 130 sujets pédiatriques atteints de LMC PC traités par dasatinib, 2 (1,5 %) ont présenté des effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement.

### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants, excluant les anomalies biologiques, ont été observés chez des patients ayant participé aux études cliniques sur le dasatinib en monothérapie ainsi qu'au cours du suivi post-commercialisation (**Tableau 5**). Ces effets sont présentés par classe de systèmes d'organes et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 5: Résumé récapitulatif des effets indésirables**

<b>Infections et infestations</b>	
<i>Très fréquent</i>	infections (dont infections bactériennes, virales, fongiques, non précisées)
<i>Fréquent</i>	pneumonie (y compris d'origine bactérienne, virale et fongique), infection/inflammation des voies respiratoires supérieures, infection virale herpétique (y compris cytomégalovirus [CMV]), entérococolite, septicémie (y compris des cas peu fréquents d'issue fatale)
<i>Fréquence indéterminée</i>	réactivation de l'hépatite B
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
<i>Très fréquent</i>	myélosuppression (y compris anémie, neutropénie, thrombocytopénie)
<i>Fréquent</i>	neutropénie fébrile
<i>Peu fréquent</i>	lymphadénopathie, lymphopénie
<i>Rare</i>	érythroblastopénie

<b>Affections du système immunitaire</b>	
<i>Peu fréquent</i>	hypersensibilité (dont érythème noueux)
<i>Rare</i>	choc anaphylactique
<b>Affections endocriniennes</b>	
<i>Peu fréquent</i>	hypothyroïdie
<i>Rare</i>	hyperthyroïdie, thyroïdite
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
<i>Fréquent</i>	troubles de l'appétit <sup>a</sup> , hyperuricémie
<i>Peu fréquent</i>	syndrome de lyse tumorale, déshydratation, hypoalbuminémie, hypercholestérolémie
<i>Rare</i>	diabète sucré
<b>Affections psychiatriques</b>	
<i>Fréquent</i>	dépression, insomnie
<i>Peu fréquent</i>	anxiété, état de confusion, instabilité émotionnelle, baisse de la libido
<b>Affections du système nerveux</b>	
<i>Très fréquent</i>	céphalées
<i>Fréquent</i>	neuropathie (dont neuropathie périphérique), étourdissements, dysgueusie, somnolence
<i>Peu fréquent</i>	hémorragie du système nerveux central <sup>b</sup> , syncope, tremblements, amnésie, trouble de l'équilibre
<i>Rare</i>	accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, convulsion, névrite optique, paralysie faciale (nerf VIIId), démence, ataxie
<b>Affections oculaires</b>	
<i>Fréquent</i>	troubles visuels (dont perturbation de la vue, vision trouble et baisse de l'acuité visuelle), sécheresse oculaire
<i>Peu fréquent</i>	atteinte visuelle, conjonctivite, photophobie, larmoiement
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
<i>Fréquent</i>	acouphène
<i>Peu fréquent</i>	perte auditive, vertige
<b>Affections cardiaques</b>	
<i>Fréquent</i>	insuffisance cardiaque congestive/dysfonction cardiaque <sup>c</sup> , épanchement péricardique <sup>*</sup> , arythmie (dont tachycardie), palpitations
<i>Peu fréquent</i>	infarctus du myocarde (y compris à issue fatale) <sup>*</sup> , allongement de l'intervalle QT <sup>*</sup> à l'électrocardiogramme, péricardite, arythmie ventriculaire (dont tachycardie ventriculaire), angine de poitrine, cardiomégalie, onde T anormale à l'électrocardiogramme, augmentation de la troponine
<i>Rare</i>	cœur pulmonaire, myocardite, syndrome coronaire aigu, arrêt cardiaque, allongement de l'intervalle PR à l'électrocardiogramme, coronaropathie, pleuropéricardite
<i>Fréquence</i>	fibrillation auriculaire/flutter auriculaire
<b>Affections vasculaires</b>	
<i>Très fréquent</i>	Hémorragie <sup>d</sup>
<i>Fréquent</i>	hypertension, bouffées congestives
<i>Peu fréquent</i>	hypotension, thrombophlébite, thrombose
<i>Rare</i>	thrombose veineuse profonde, embolie, livedo réticulaire
<i>Fréquence indéterminée</i>	microangiopathie thrombotique
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
<i>Très fréquent</i>	épanchement pleural <sup>*</sup> , dyspnée
<i>Fréquent</i>	œdème pulmonaire <sup>*</sup> , hypertension pulmonaire <sup>*</sup> , infiltration pulmonaire, pneumonie, toux
<i>Peu fréquent</i>	hypertension artérielle pulmonaire, bronchospasme, asthme, chylothorax <sup>*</sup>
<i>Rare</i>	embolie pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë
<i>Fréquence indéterminée</i>	pneumopathie interstitielle

<b>Affections gastro-intestinales</b>	
<i>Très fréquent</i>	diarrhée, vomissements, nausées, douleurs abdominales
<i>Fréquent</i>	saignement gastro-intestinal*, colite (dont colite neutropénique), gastrite, inflammation des muqueuses (dont mucite/stomatite), dyspepsie, distension abdominale, constipation, troubles des tissus mous de la bouche
<i>Peu fréquent</i>	pancréatite (y compris pancréatite aiguë), ulcère gastro-intestinal haut, œsophagite, ascites*, fissure anale, dysphagie, reflux gastro-œsophagien
<i>Rare</i>	gastro-entéropathie exsudative, iléus, fistule anale
<i>Fréquence indéterminée</i>	hémorragie gastro-intestinale fatale*
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
<i>Peu fréquent</i>	hépatite, cholécystite, cholestase
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
<i>Très fréquent</i>	éruption cutanée <sup>e</sup>
<i>Fréquent</i>	alopécie, dermatite (dont eczéma), prurit, acné, sécheresse cutanée, urticaire, hyperhydrose
<i>Peu fréquent</i>	dermatose neutrophilique, photosensibilité, trouble pigmentaire, panniculite, ulcère cutané, affections bulleuses, trouble unguéal, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, troubles capillaires
<i>Rare</i>	vascularite leucocytoclasique, fibrose de la peau
<i>Fréquence indéterminée</i>	syndrome de Stevens-Johnson <sup>f</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
<i>Très fréquent</i>	douleur musculo-squelettique <sup>g</sup>
<i>Fréquent</i>	arthralgie, myalgie, faiblesse musculaire, raideur musculo-squelettique, spasmes musculaires
<i>Peu fréquent</i>	rhabdomyolyse, ostéonécrose, inflammation musculaire, tendinite, arthrite
<i>Rare</i>	fusion des épiphyses retardée <sup>h</sup> , retard de croissance <sup>h</sup>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
<i>Peu fréquent</i>	atteinte rénale (y compris insuffisance rénale), pollakiurie, protéinurie
<i>Fréquence indéterminée</i>	syndrome néphrotique
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>	
<i>Rare</i>	avortement
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
<i>Peu fréquent</i>	gynécomastie, troubles menstruels
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
<i>Très fréquent</i>	œdème périphérique <sup>g</sup> , fatigue, pyrexie, œdème du visage <sup>j</sup>
<i>Fréquent</i>	asthénie, douleur, douleur dans la poitrine, œdème généralisé <sup>k</sup> , frissons
<i>Peu fréquent</i>	malaise, autre œdème superficiel <sup>l</sup>
<i>Rare</i>	troubles de la (dé)marche
<b>Investigations</b>	
<i>Fréquent</i>	perte de poids, prise de poids
<i>Peu fréquent</i>	augmentation de la créatine-kinase sanguine, augmentation des gamma-glutamyltransférases
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	
<i>Fréquent</i>	contusions

<sup>a</sup> Inclut: diminution de l'appétit, satiété précoce, augmentation de l'appétit.

<sup>b</sup> Inclut: hémorragie du système nerveux central, hématome cérébral, hémorragie cérébrale, hématome extra-dural, hémorragie intracrânienne, accident vasculaire cérébral hémorragique, hémorragie

- subarachnoïdienne, hématome sous-dural et hémorragie sous-durale.
- <sup>c</sup> Inclut: augmentation des taux de peptide natriurétique cérébral, dysfonction ventriculaire, dysfonction ventriculaire gauche, dysfonction ventriculaire droit, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance cardiaque chronique, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, cardiomyopathie congestive, dysfonctionnement diastolique, diminution de la fraction d'éjection et insuffisance ventriculaire, insuffisance ventriculaire gauche, insuffisance ventriculaire droite et hypokinésie ventriculaire.
  - <sup>d</sup> Exclut les hémorragies gastro-intestinales et les hémorragies du système nerveux central; ces effets indésirables sont reportés dans la classe de systèmes d'organes des affections gastro-intestinales et des affections du système nerveux, respectivement.
  - <sup>e</sup> Inclut: éruption cutanée liée au médicament, érythème, érythème polymorphe, érythroïse, dermatite exfoliative, érythème généralisé, éruption cutanée génitale, boutons de chaleur (éruption miliaire), milium, miliaire, psoriasis pustuleux, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée folliculaire, éruption cutanée généralisée, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, éruption cutanée vésiculaire, exfoliation cutanée, irritation cutanée, éruption cutanée toxique, urticaire vésiculeux et éruption cutanée associée à une vascularite.
  - <sup>f</sup> Depuis la commercialisation, des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés. Il n'a pas pu être déterminé si ces effets indésirables cutanéomuqueux étaient directement liés au dasatinib ou aux médicaments concomitants.
  - <sup>g</sup> Douleur musculo-squelettique rapportée pendant ou après l'arrêt du traitement.
  - <sup>h</sup> Fréquence rapportée comme étant fréquente dans les études pédiatriques.
  - <sup>i</sup> Œdème gravitationnel, œdème localisé, œdème périphérique.
  - <sup>j</sup> Œdème conjonctival, œdème oculaire, gonflement des yeux, œdème des paupières, œdème du visage, œdème des lèvres, œdème maculaire, œdème buccal, œdème orbital, œdème périorbital, gonflement du visage.
  - <sup>k</sup> Surcharge liquidienne, rétention hydrique, œdème gastro-intestinal, œdème généralisé, gonflement périphérique, œdème œdème dû à une maladie cardiaque, épanchement périnéphrique, œdème consécutif à une procédure, œdème viscéral.
  - <sup>l</sup> Gonflement des organes génitaux, œdème au site d'incision, œdème génital, œdème du pénis, gonflement du pénis, œdème du scrotum, gonflement de la peau, gonflement des testicules, gonflement vulvo-vaginal.
  - <sup>\*</sup> Pour des informations plus détaillées, voir la rubrique « Description d'effets indésirables sélectionnés ».

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

##### Myélosuppression

Le traitement par dasatinib est associé à des anémies, des neutropénies et des thrombocytopénies. Leur survenue est plus précoce et plus fréquente dans les phases avancées de LMC ou dans la LAL Ph+ que dans les phases chroniques de LMC (voir rubrique 4.4).

##### Hémorragies

Des effets indésirables hémorragiques liés au médicament, allant des pétéchies et de l'épistaxis aux hémorragies gastro-intestinales de grade 3 ou 4 et aux hémorragies du système nerveux central (SNC) de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez les patients traités par dasatinib (voir rubrique 4.4).

##### Rétention hydrique

Divers effets indésirables tels qu'épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire et épanchement péricardique - avec ou sans œdème superficiel - ont été décrits collectivement dans le cadre d'une rétention hydrique. Dans l'étude chez les patients LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, après un suivi d'une durée minimale de 60 mois, les effets indésirables de rétention hydrique liés au traitement par dasatinib incluaient: épanchement pleural (28 %), œdème superficiel (14 %), hypertension pulmonaire (5 %), œdème généralisé (4 %), et épanchement péricardique (4 %). Une insuffisance cardiaque congestive/une dysfonction cardiaque et un œdème pulmonaire ont été rapportés chez < 2 % des patients.

Le taux cumulé d'épanchement pleural (tous grades) lié au traitement par dasatinib au fil du temps a

été de 10 % à 12 mois, 14 % à 24 mois, 19 % à 36 mois, 24 % à 48 mois et 28 % à 60 mois. Un total de 46 patients traités par dasatinib ont présenté des épanchements pleuraux récidivants. Dix-sept patients ont présenté 2 effets indésirables distincts, 6 ont présenté 3 effets indésirables, 18 ont présenté de 4 à 8 effets indésirables, et 5 patients ont présenté > 8 épisodes d'épanchements pleuraux.

Le délai médian de survenue du premier épanchement pleural de grade 1 ou 2 lié au traitement par dasatinib a été de 114 semaines (intervalle: de 4 à 299 semaines). Moins de 10 % des patients avec épanchement pleural ont présenté des épanchements pleuraux sévères (de grade 3 ou 4) liés au traitement par dasatinib. Le délai médian d'apparition du premier épanchement pleural de grade  $\geq 3$  lié au traitement par dasatinib a été de 175 semaines (intervalle: de 114 à 274 semaines). La durée médiane des épanchements pleuraux (tous grades) liés au traitement par dasatinib a été de 283 jours (~ 40 semaines).

Les épanchements pleuraux ont été généralement réversibles et pris en charge par une interruption du traitement par dasatinib, par l'utilisation de diurétiques ou par d'autres traitements symptomatiques appropriés (voir rubriques 4.2 et 4.4). Parmi les patients traités par dasatinib présentant des épanchements pleuraux liés au traitement (n=73), 45 (62 %) ont interrompu le traitement, et 30 (41 %) ont fait l'objet de réductions de doses. En outre, 34 (47 %) ont reçu des diurétiques, 23 (32 %) ont reçu des corticoïdes et 20 (27 %) ont reçu à la fois des corticoïdes et des diurétiques. Neuf patients (12 %) ont subi une thoracocentèse thérapeutique.

Six pour cent des patients traités par dasatinib ont arrêté le traitement en raison d'un épanchement pleural lié au médicament. Les épanchements pleuraux n'ont pas affecté la capacité des patients à obtenir une réponse. Parmi les patients traités par dasatinib présentant un épanchement pleural, 96 % ont obtenu une RCyCc, 82 % ont obtenu une RMM et 50 % ont obtenu une RM4.5 malgré des interruptions ou des ajustements de dose.

Voir la rubrique 4.4 pour des informations complémentaires concernant les patients atteints de LMC en phase chronique et de LMC en phase avancée ou de LAL Ph +.

Des cas de chylothorax ont été rapportés chez des patients présentant un épanchement pleural. Certains cas de chylothorax se sont résolus après l'arrêt, l'interruption ou la réduction de la dose de dasatinib, mais la plupart des cas ont également nécessité une prise en charge supplémentaire.

#### Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Des cas d'HTAP (hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire, confirmée par cathétérisme cardiaque droit) ont été rapportés en association avec l'exposition au dasatinib. Dans ces cas, l'HTAP a été rapportée après instauration du traitement par dasatinib, notamment après plus d'un an de traitement. Les patients ayant présenté une HTAP pendant le traitement par dasatinib prenaient souvent des médicaments concomitants ou présentaient des comorbidités en plus de la pathologie cancéreuse sous-jacente. Une amélioration des paramètres cliniques et hémodynamiques a été observée après arrêt du traitement chez les patients traités par dasatinib présentant une HTAP.

#### Allongement de l'intervalle QT

Dans l'étude de phase III chez des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, un patient (< 1 %) parmi les patients traités par dasatinib a présenté un allongement de l'intervalle QTcF > 500 msec, après un minimum de 12 mois de suivi (voir rubrique 4.4). Aucun autre patient n'a présenté un QTcF > 500 msec après un minimum de 60 mois de suivi.

Dans 5 études cliniques de Phase II menées chez des patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, des ECG répétés à l'inclusion et pendant le traitement ont été obtenus à des moments prédéfinis et interprétés de façon centralisée pour 865 patients recevant dasatinib à 70 mg deux fois par jour. L'intervalle QT a été corrigé pour le rythme cardiaque selon la méthode de Friderica. A toutes les échéances suivant l'administration au jour 8, les modifications moyennes de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales étaient de 4 à 6 msec, les limites supérieures des intervalles de confiance à 95 % étant < 7 msec. Parmi les 2 182 patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib et traités par dasatinib dans des études cliniques, un allongement de l'intervalle QTc a été rapporté en tant qu'effet indésirable chez 15 d'entre eux (1 %). Vingt-et-un patients (1 %) ont présenté un allongement de l'intervalle QTcF > 500 msec (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables cardiaques

Les patients présentant des facteurs de risque ou des antécédents de maladie cardiaque doivent être étroitement surveillés afin de détecter les signes ou symptômes indiquant une dysfonction cardiaque, et doivent être évalués et traités de manière appropriée (voir rubrique 4.4).

Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés en association avec les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) BCR-ABL. Certains cas ont donné lieu à une insuffisance hépatique aiguë ou à une hépatite fulminante, conduisant à une transplantation hépatique ou à une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude de Phase III d'optimisation de dose menée chez les patients en phase chronique de LMC résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib (durée médiane de traitement: 30 mois), la fréquence de l'épanchement pleural et de l'insuffisance cardiaque congestive/de la dysfonction cardiaque était plus basse chez les patients traités par dasatinib 100 mg une fois par jour que chez ceux traités par dasatinib 70 mg deux fois par jour. La myélosuppression a aussi été rapportée moins fréquemment dans le groupe de traitement de 100 mg une fois par jour (voir la section « Anomalies des paramètres biologiques » ci-dessous). La durée médiane de traitement dans le groupe 100 mg une fois par jour a été de 37 mois (intervalle: 1 à 91 mois). Les taux cumulés des effets indésirables sélectionnés rapportés avec la dose initiale recommandée de 100 mg une fois par jour sont indiqués dans le **Tableau 6a**.

**Tableau 6a: Effets indésirables sélectionnés rapportés dans l'étude de phase 3 d'optimisation de dose (patients atteints de LMC en phase chronique intolérants ou résistants à l'imatinib)<sup>a</sup>**

	Suivi minimal de 2 ans		Suivi minimal de 5 ans		Suivi minimal de 7 ans	
	Tous grades	Grades 3/4	Tous grades	Grades 3/4	Tous grades	Grades 3/4
<b>Terme préférentiel</b>	Pourcentage (%) de patients					
<b>Diarrhée</b>	<b>27</b>	<b>2</b>	<b>28</b>	<b>2</b>	<b>28</b>	<b>2</b>
<b>Rétention hydrique</b>	<b>34</b>	<b>4</b>	<b>42</b>	<b>6</b>	<b>48</b>	<b>7</b>
Œdème superficiel	18	0	21	0	22	0
Epanchement pleural	18	2	24	4	28	5
Œdème généralisé	3	0	4	0	4	0
Epanchement péricardique	2	1	2	1	3	1
Hypertension pulmonaire	0	0	0	0	2	1
<b>Hémorragie</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>1</b>
Saignement gastro- intestinal	2	1	2	1	2	1

<sup>a</sup> Résultats de l'étude de Phase 3 d'optimisation de dose rapportés dans la population recevant la dose initiale recommandée de 100 mg une fois par jour (n=165)

Dans l'étude de Phase III d'optimisation de dose chez les patients en phase avancée de LMC et les patients atteints de LAL Ph+, la durée médiane de traitement a été de 14 mois pour les phases accélérées de LMC, de 3 mois pour les phases blastiques myéloïdes de LMC, de 4 mois pour les phases blastiques lymphoïdes et de 3 mois pour les LAL Ph+. Les effets indésirables sélectionnés, rapportés avec la dose initiale recommandée de 140 mg une fois par jour, sont présentés dans le **Tableau 6b**. Une posologie de 70 mg deux fois par jour a également été étudiée. La posologie de 140 mg une fois par jour a montré un profil d'efficacité comparable à celui de la posologie de 70mg deux fois par jour, mais un profil de tolérance plus favorable.

**Tableau 6b: Effets indésirables sélectionnés rapportés dans l'étude de phase III d'optimisation de dose: phase avancée de LMC et LAL Ph+<sup>a</sup>**

**140 mg une fois par jour**

Terme préférentiel	n = 304	
	Tous grades	Grades 3/4
	Pourcentage (%) de patients	
<b>Diarrhée</b>	<b>28</b>	<b>3</b>
<b>Rétention hydrique</b>	<b>33</b>	<b>7</b>
Œdème superficiel	15	< 1
Epanchement pleural	20	6
Œdème généralisé	2	0
Insuffisance cardiaque congestive/dysfonction cardiaque <sup>b</sup>	1	0
Epanchement péricardique	2	1
Œdème pulmonaire	1	1
<b>Hémorragie</b>	<b>23</b>	<b>8</b>
Saignement gastro-intestinal	8	6

<sup>a</sup> Résultats de l'étude de phase 3 d'optimisation de dose rapportés dans la population recevant la dose initiale recommandée de 140 mg une fois par jour (n=304); suivi final de l'étude à 2 ans.

<sup>b</sup> Inclut: dysfonction ventriculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, cardiomyopathie congestive, dysfonction diastolique, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire et insuffisance ventriculaire.

De plus, dasatinib a été administré en association avec une chimiothérapie dans deux études menées auprès d'un total de 161 patients pédiatriques atteints de LAL Ph+. Dans l'étude pivot, 106 patients pédiatriques ont reçu dasatinib en association à une chimiothérapie selon un schéma posologique continu. Dans l'étude support, sur 55 patients pédiatriques, 35 patients ont reçu dasatinib en association à une chimiothérapie selon un schéma posologique discontinu (deux semaines de traitement suivies d'une à deux semaines sans traitement) et 20 patients ont reçu dasatinib en association à une chimiothérapie selon un schéma posologique continu. Parmi les 126 patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ traités par dasatinib selon un schéma posologique continu, la durée médiane du traitement a été de 23,6 mois (intervalle : 1,4 à 33 mois).

Parmi les 126 patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ recevant le traitement selon le schéma posologique continu, 2 patients (1,6%) ont présenté des effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement. Les effets indésirables rapportés à une fréquence  $\geq 10\%$  dans ces deux études pédiatriques chez des patients recevant le traitement selon un schéma posologique continu sont présentés dans le Tableau 7. Il est à noter qu'un épanchement pleural a été rapporté chez 7 patients (5,6%) de ce groupe, qui n'est donc pas mentionné dans le tableau.

**Tableau 7: Effets indésirables rapportés chez  $\geq 10\%$  des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ traités par dasatinib/dasatinib selon un schéma posologique continu en association à une chimiothérapie (N=126)<sup>a</sup>**

Effets indésirables	Pourcentage (%) de Patients	
	Tous grades	Grades 3/4
Neutropénie fébrile	27,0	26,2
Nausée	20,6	5,6
Vomissement	20,6	4,8
Douleur abdominale	14,3	3,2
Diarrhée	12,7	4,8
Pyrexie	12,7	5,6
Maux de tête	11,1	4,8
Diminution de l'appétit	10,3	4,8
Fatigue	10,3	0

<sup>a</sup> Dans l'étude pivot, sur 106 patients au total, 24 patients ont pris la poudre pour suspension buvable au moins une fois, dont 8 ayant pris exclusivement la formulation en poudre pour suspension buvable

#### *Anomalies aux tests biologiques*

*Hématologie*

Dans l'étude de Phase III de LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique, après un suivi d'une durée minimale de 12 mois, les anomalies biologiques suivantes de grade 3 et 4 ont été rapportées chez des patients prenant le dasatinib:

neutropénie (21 %), thrombocytopénie (19 %) et anémie (10 %). Après une durée de suivi minimale de 60 mois, les taux cumulatifs de neutropénie, thrombocytopénie et anémie ont été de 29 %, 22 % et 13 %, respectivement.

Chez les patients traités par dasatinib atteints de LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique qui ont présenté une myélosuppression de grade 3 ou 4, la résolution est généralement survenue à la suite de brèves interruptions d'administration et/ou de réductions de dose; le traitement a été arrêté définitivement chez 1,6 % des patients après une durée de suivi minimale de 12 mois. Après un minimum de 60 mois de suivi, le taux cumulatif d'arrêt définitif de traitement dû à des myélosuppressions de grade 3 ou 4 a été de 2,3 %.

Chez les patients atteints de LMC résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, des cytopénies (thrombocytopénie, neutropénie et anémie) ont été rapportées de façon systématique. Cependant, la survenue des cytopénies s'est révélée clairement dépendante de la phase de la maladie. La fréquence des anomalies hématologiques de grade 3 ou 4 est présentée dans le **Tableau 8**.

**Tableau 8: Anomalies biologiques hématologiques de grade CTC 3/4 dans les études cliniques chez les patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib<sup>a</sup>**

	Phase chronique (n= 165) <sup>b</sup>	Phase accélérée (n= 157) <sup>c</sup>	Phase blastique myéloïde (n= 74) <sup>c</sup>	Phase blastique lymphoïde et Ph+ ALL (n= 168) <sup>c</sup>
	Pourcentage (%) de patients			
<b>Paramètres hématologiques</b>				
Neutropénie	36	58	77	76
Thrombocytopénie	23	63	78	74
Anémie	13	47	74	44

<sup>a</sup> Résultats de l'étude de Phase 3 d'optimisation de dose rapportés après un suivi de 2 ans.

<sup>b</sup> Résultats de l'étude CA180-034 avec la dose initiale recommandée de 100 mg une fois par jour.

<sup>c</sup> Résultats de l'étude CA180-035 avec la dose initiale recommandée de 140 mg une fois par jour.

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

Le taux cumulatif des cytopénies de grade 3 ou 4 parmi les patients traités à 100 mg une fois par jour était similaire à 2 et 5 ans, dont: neutropénie (35 % vs 36 %), thrombocytopénie (23 % vs 24 %) et anémie (13 % vs 13 %).

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

*Paramètres biochimiques*

Dans l'étude de phase III de LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique, après un suivi de 12 mois au minimum, des hypophosphatémies de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 4 % des patients traités par dasatinib, et des augmentations des transaminases, de la créatinine et de la bilirubine de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez  $\leq 1$  % des patients. Après un suivi minimal de 60 mois de suivi, le taux cumulatif a été de 7 % pour les hypophosphatémies de grade 3 ou 4, de 1% pour les augmentations de la créatinine et de la bilirubine de grade 3 ou 4, et s'est maintenu à 1 % pour les augmentations des transaminases de grade 3 ou 4. Aucun arrêt du traitement par dasatinib n'a été dû à

ces anomalies des paramètres biochimiques.

#### *Suivi à 2 ans*

Des augmentations des transaminases ou de la bilirubine à un grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 1 % des patients atteints de LMC (résistants ou intolérants à l'imatinib) en phase chronique, mais cette fréquence a été supérieure chez les patients atteints de LMC en phase avancée et de LAL Ph+, atteignant 1% à 7% chez ces patients. Cet événement a habituellement été pris en charge par une réduction de dose ou par une interruption de traitement. Dans l'étude de Phase III d'optimisation de dose dans le traitement de la LMC en phase chronique, des élévations de transaminases ou de bilirubine de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez  $\leq 1\%$  des patients selon une faible incidence, similaire dans les quatre groupes de traitement. Dans l'étude de Phase III d'optimisation de dose dans le traitement de la LMC en phase avancée et de la LAL Ph+, des élévations de transaminases ou de bilirubine de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 1 à 5 % des patients dans tous les groupes de traitement.

Environ 5 % des patients traités par dasatinib qui avaient une calcémie normale ont présenté une hypocalcémie transitoire de grade 3 ou 4 à un moment donné au cours de l'étude. En général, la survenue d'une hypocalcémie n'a pas été associée à des symptômes cliniques. Les patients ayant développé une hypocalcémie de grade 3 ou 4 ont vu leur taux revenir à la normale après une supplémentation orale en calcium.

Des hypocalcémies, hypokaliémies et hypophosphatémies de grade 3 et 4 ont été rapportées dans toutes les phases de la LMC, mais à une fréquence plus élevée chez les patients en phase blastique myéloïde ou blastique lymphoïde de LMC et LAL Ph+. Des élévations de la créatinine de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez moins de 1 % des patients en phase chronique de LMC, et cette fréquence a été augmentée de 1 à 4 % chez les patients en phase avancée de LMC.

#### Population pédiatrique

Le profil de tolérance de dasatinib administré en monothérapie chez les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ PC était similaire au profil de tolérance chez les adultes. Le profil de tolérance de dasatinib administré en association à une chimiothérapie chez les patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ était cohérent avec le profil de tolérance connu de dasatinib chez l'adulte et avec les effets attendus de la chimiothérapie, à l'exception d'un taux d'épanchement pleural inférieur chez les patients pédiatriques par rapport aux adultes.

Dans les études pédiatriques portant sur la LMC, les taux d'anomalies biologiques étaient cohérents avec les valeurs biologiques attendues chez l'adulte.

Dans les études pédiatriques portant sur la LAL, les taux d'anomalies biologiques étaient cohérents avec le profil connu de paramètres biologiques chez l'adulte, dans le contexte d'un patient atteint d'une leucémie aiguë recevant une chimiothérapie.

#### Population particulière

Bien que le profil de tolérance du dasatinib chez les sujets âgés soit similaire à celui de la population plus jeune, les patients âgés de 65 ans et plus sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables fréquemment rapportés tels que fatigue, épanchement pleural, dyspnée, toux, hémorragie gastro-intestinale basse et troubles de l'appétit; ils sont plus susceptibles de développer des effets indésirables moins fréquemment rapportés tels que distension abdominale, sensations vertigineuses, épanchement péricardique, insuffisance cardiaque congestive, perte de poids, et ils doivent donc bénéficier d'une surveillance étroite (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le site internet:

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) – [www.afmps.be](http://www.afmps.be) – Division  
Vigilance : Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) – E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

### 4.9 Surdosage

Les observations de surdosage de dasatinib dans les études cliniques sont limitées à des cas isolés. Le surdosage le plus élevé, soit 280 mg par jour pendant une semaine, a été rapporté chez deux patients, qui ont tous deux développé une diminution significative du nombre de plaquettes. Le dasatinib étant associé à des myélosuppressions de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.4), les patients ayant absorbé une dose plus importante que la dose recommandée doivent être étroitement surveillés en termes de myélosuppression, et un traitement symptomatique approprié doit être administré.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques, inhibiteur des protéines kinases, code ATC: L01EA02

#### Pharmacodynamique

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

#### Mécanisme d'action

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

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

#### Efficacité et sécurité cliniques

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

Quatre études cliniques de Phase II, à bras unique, non contrôlées et ouvertes ont été menées dans le but de déterminer la tolérance et l'efficacité du dasatinib chez des patients atteints de LMC en phase chronique, accélérée ou blastique myéloïde, qui étaient soit résistants soit intolérants à l'imatinib. Une étude randomisée, non comparative, a été conduite chez des patients en phase chronique, en échec à un traitement initial de 400 ou 600 mg d'imatinib. La dose initiale de dasatinib était de 70 mg deux fois par jour. Des adaptations posologiques ont été autorisées dans le but d'améliorer l'efficacité du traitement ou d'en réduire la toxicité (voir rubrique 4.2).

Deux études randomisées, ouvertes, de Phase III ont été menées afin d'évaluer l'efficacité du dasatinib administré une fois par jour comparé au dasatinib administré deux fois par jour. De plus, une étude

randomisée, ouverte, comparative, de Phase III, a été menée chez des patients adultes atteints de LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique.

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

Au total, 2 712 patients ont été inclus dans les essais cliniques, dont 23 % étaient âgés de  $\geq 65$  ans et 5 % de  $\geq 75$  ans.

#### *LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée*

Une étude comparative, randomisée, multicentrique, ouverte, internationale, de Phase III, a été menée chez des patients adultes atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée. Les patients ont été randomisés afin de recevoir soit dasatinib 100 mg une fois par jour, soit imatinib 400 mg une fois par jour. Le critère d'évaluation principal était le taux de Réponse cytogénétique complète confirmée (RCyCc) dans un délai de 12 mois. Les critères secondaires incluaient le temps en termes de RCyCc (mesure de la durabilité de la réponse), le temps jusqu'à l'obtention d'une RCyCc, le taux de réponse moléculaire majeure (RMM), le temps jusqu'à l'obtention d'une RMM, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). D'autres résultats pertinents d'efficacité incluaient les taux de RCyC et de réponse moléculaire (RMC) complète. Cette étude est toujours en cours.

Au total, 519 patients ont été randomisés dans un groupe de traitement: 259 patients dans le groupe dasatinib et 260 dans le groupe imatinib. Les caractéristiques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement en termes d'âge (l'âge médian était de 46 ans pour le groupe dasatinib et de 49 ans pour le groupe imatinib, avec 10 % et 11 % de patients âgés de 65 ans ou plus, respectivement), de sexe (44 % et 37 % de femmes, respectivement) et de race (Caucasiens 51 % et 55 %; Asiatiques 42 % et 37 %, respectivement). A l'inclusion, la distribution du score de Hasford était similaire dans les groupes de traitement dasatinib et imatinib (risque faible: 33 % et 34 %; risque intermédiaire 48 % et 47 %; risque élevé: 19 % et 19 %, respectivement).

Avec une durée de suivi de minimum 12 mois, 85 % des patients randomisés dans le groupe dasatinib et 81 % des patients randomisés dans le groupe imatinib recevaient toujours le traitement de première ligne. Un arrêt du traitement dans les 12 mois pour cause de progression de la maladie est survenu chez 3 % des patients traités par dasatinib et chez 5 % des patients traités par imatinib.

Avec une durée de suivi de minimum 60 mois, 60 % des patients randomisés dans le groupe dasatinib et 63 % des patients randomisés dans le groupe imatinib recevaient toujours le traitement de première ligne. Un arrêt du traitement dans les 60 mois pour cause de progression de la maladie est survenu chez 11 % des patients traités par dasatinib et chez 14 % des patients traités par imatinib.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 9. Dans les 12 premiers mois du traitement, une proportion statistiquement significative plus importante de patients dans le groupe dasatinib a atteint une RCyCc comparativement aux patients du groupe imatinib. L'efficacité du dasatinib a été systématiquement démontrée dans les divers sous-groupes, incluant les sous-groupes en fonction de l'âge, du sexe et du score de Hasford à l'inclusion.

**Tableau 9: Résultats d'efficacité dans une étude de phase 3 présentant une LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique**

	Dasatinib N = 259	Imatinib N = 260	valeur de p
<b>Taux de réponse (IC à 95 %)</b>			
<b>Réponse cytogénétique dans les 12 mois</b>			
RCyCc <sup>a</sup>	76,8 % (71,2-81,8)	66,2 % (60,1-71,9)	p < 0,007*
RCyC <sup>b</sup>	85,3 % (80,4-89,4)	73,5 % (67,7-78,7)	—
<b>dans les 24 mois</b>			
RCyCca	80,3 %	74,2 %	—

RCyC <sup>b</sup>	87,3 %	82,3 %	—
<b>dans les 36 mois</b>			
RCyCc <sup>a</sup>	82,6 %	77,3 %	—
RCyC <sup>b</sup>	88,0 %	83,5 %	—
<b>dans les 48 mois</b>			
RCyCc <sup>a</sup>	82,6 %	78,5 %	—
RCyC <sup>b</sup>	87,6 %	83,8 %	—
<b>dans les 60 mois</b>			
RCyCc <sup>a</sup>	83,0 %	78,5 %	—
RCyC <sup>b</sup>	88,0 %	83,8 %	—
<b>Réponse moléculaire majeure<sup>c</sup></b>			
<b>12 mois</b>	52,1 % (45,9-58,3)	33,8 % (28,1-39,9)	p < 0,00003*
<b>24 mois</b>	64,5 % (58,3-70,3)	50 % (43,8-56,2)	—
<b>36 mois</b>	69,1 % (63,1-74,7)	56,2 % (49,9-62,3)	—
<b>48 mois</b>	75,7 % (70,0-80,8)	62,7 % (56,5-68,6)	—
<b>60 mois</b>	76,4 % (70,8-81,5)	64,2 % (58,1-70,1)	p=0,0021

	<b>Hazard ratio (HR)</b>	
	<b>dans les 12 mois (IC à 99,99 %)</b>	
Temps jusqu'à l'obtention d'une RCyCc	1,55 (1,0-2,3)	p < 0,0001*
Temps jusqu'à l'obtention d'une RMM	2,01 (1,2-3,4)	p < 0,0001*
Durabilité de la RCyCc	0,7 (0,4-1,4)	p < 0,035
	<b>dans les 24 mois (IC à 95 %)</b>	
Temps jusqu'à l'obtention d'une RCyCc	1,49 (1,22-1,82)	—
Temps jusqu'à l'obtention d'une RMM	1,69 (1,34-2,12)	—
Durabilité de la RCyCc	0,77 (0,55-1,10)	—
	<b>dans les 36 mois (IC à 95 %)</b>	
Temps jusqu'à l'obtention d'une RCyCc	1,48 (1,22-1,80)	—
Temps jusqu'à l'obtention d'une RMM	1,59 (1,28-1,99)	—
Durabilité de la RCyCc	0,77 (0,53-1,11)	—
	<b>dans les 48 mois (IC à 95 %)</b>	
Temps jusqu'à l'obtention d'une RCyCc	1,45 (1,20-1,77)	—
Temps jusqu'à l'obtention d'une RMM	1,55 (1,26-1,91)	—
Durabilité de la RCyCc	0,81 (0,56-1,17)	—
	<b>dans les 60 mois (IC à 95%)</b>	
Temps jusqu'à l'obtention d'une RCyCc	1,46 (1,20-1,77)	p=0,0001
Temps jusqu'à l'obtention d'une RMM	1,54 (1,25-1,89)	p < 0,0001
Durabilité de la RCyCc	0,79 (0,55-1,13)	p=0,1983

inie comme une réponse enregistrée lors de deux échéances consécutives (à un intervalle d'au moins 28 jours).

<sup>b</sup> Une réponse cytogénétique complète (RCyC) est basée sur une seule évaluation cytogénétique de moelle osseuse.

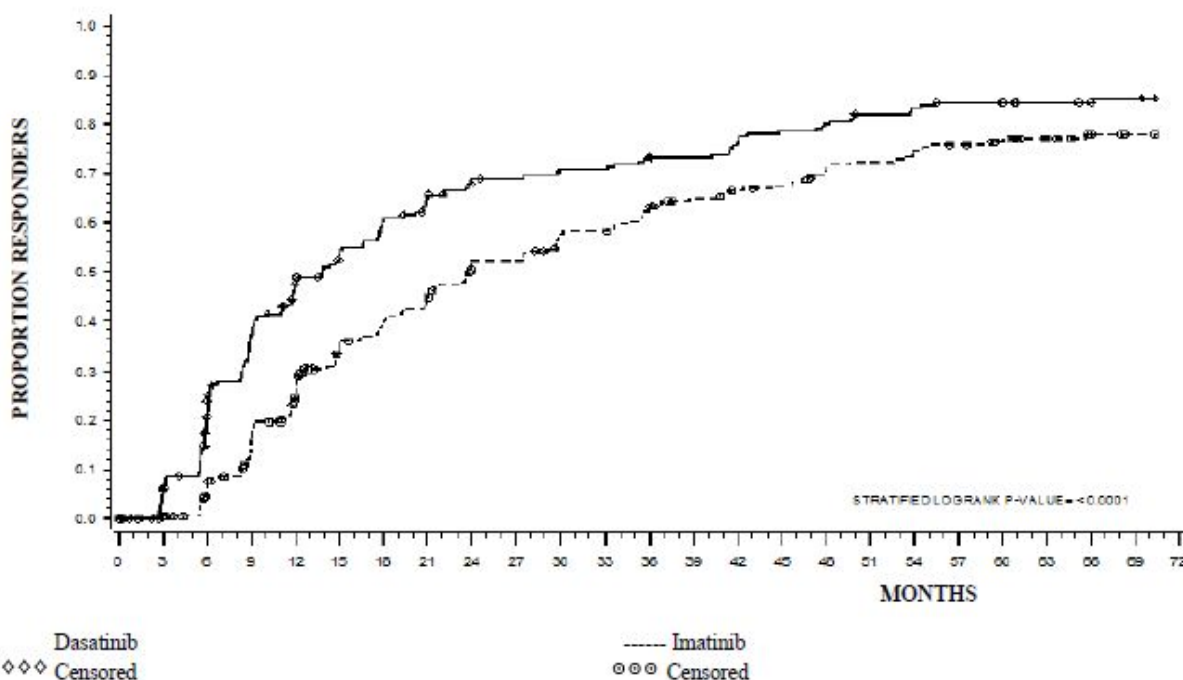
<sup>c</sup> Une réponse moléculaire majeure (quelle que soit la date de mesure) a été définie comme un rapport BCR-ABL ≤ 0,1 % par RQ-PCR dans les prélèvements de sang périphérique, quantification standardisée selon l'échelle internationale. Il s'agit de taux cumulatifs représentant un suivi minimal pour la période spécifiée.

\*Ajusté pour le score de Hasford, indique une significativité statistique à un degré de significativité nominal prédéfini. IC = intervalle de confiance

Après 60 mois de suivi, le temps médian jusqu'à l'obtention d'une RCyCc a été de 3,1 mois dans le groupe dasatinib, contre 5,8 mois dans le groupe imatinib chez les patients ayant une RCyC confirmée. Le temps médian jusqu'à l'obtention d'une RMM après 60 mois de suivi a été de 9,3 mois dans le groupe dasatinib et de 15,0 mois dans le groupe imatinib chez les patients ayant obtenu une RMM. Ces résultats concordent avec ceux obtenus à 12 mois, 24 mois et 36 mois.

Le temps jusqu'à l'obtention d'une RMM est représenté graphiquement à la *Figure 1*. Le temps jusqu'à l'obtention d'une RMM est toujours plus court chez les patients traités par dasatinib que chez ceux traités par imatinib.

**Figure 1: Estimation de Kaplan-Meier du temps jusqu'à l'obtention d'une réponse moléculaire majeure (RMM)**

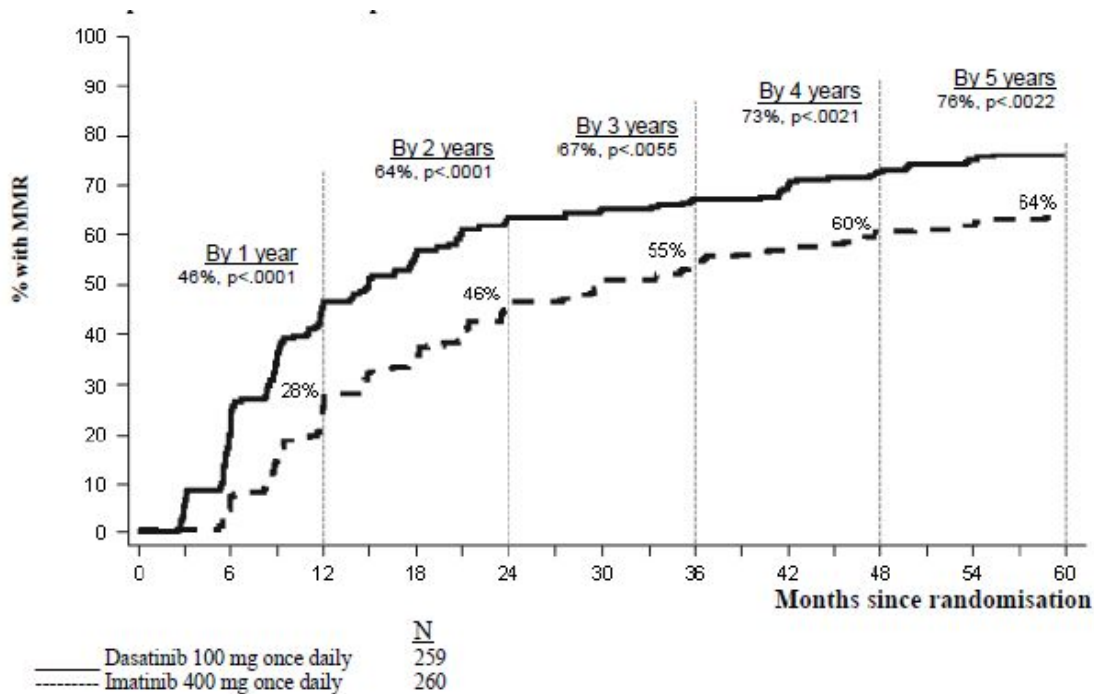


GROUPE	NB DE RÉPONDEURS/NB DE RANDOMISÉS	HAZARD RATIO (IC à 95 %)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib sur imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

Les taux de RCyCc dans les groupes de traitement dasatinib et imatinib, respectivement, à 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 %), 48 mois (83 % et 79 %) et 60 mois (83 % et 79 %) concordaient avec le critère d'évaluation principal. Les taux de RMM dans les groupes de traitement dasatinib et imatinib, respectivement, à 3 mois (8 % et 0,4 %), 6 mois (27 % et 8 %), 9 mois (39 % et 18 %), 12 mois (46 % et 28 %), 24 mois (64 % et 46 %), 36 mois (67 % et 55 %), 48 mois (73 % et 60 %) et 60 mois (76 % et 64 %) concordaient également avec le critère d'évaluation principal.

Les taux de RMM à des échéances spécifiques sont représentés graphiquement à la *Figure 2*. Les taux de RMM ont été systématiquement plus élevés chez les patients traités par dasatinib que chez les patients traités par imatinib.

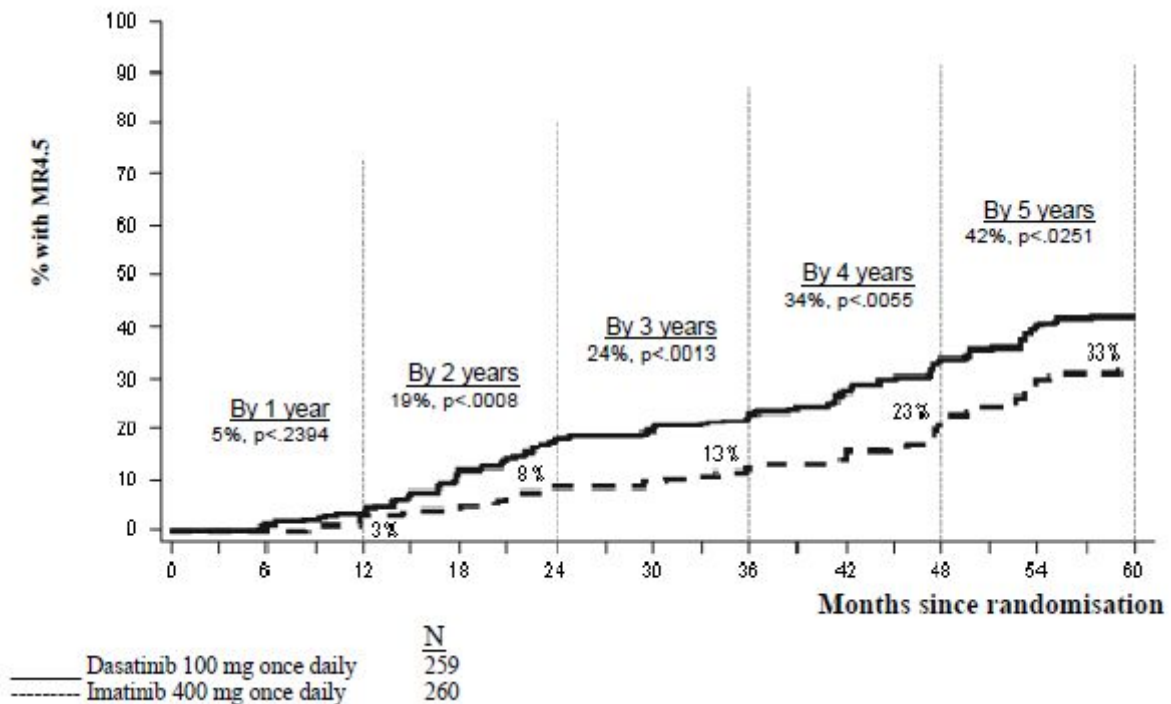
**Figure 2: Taux de RMM au fil du temps - tous les patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique, randomisés dans une étude de Phase 3**



La proportion de patients ayant obtenu un rapport CR-ABL  $\leq 0,01$  % (diminution de 4-log) à tout moment était plus élevée dans le groupe dasatinib que dans le groupe imatinib (54,1 % contre 45 %). La proportion de patients obtenant un rapport BCR-ABL  $\leq 0,0032$  % (diminution de 4,5-log) à tout moment était plus élevée dans le groupe dasatinib que dans le groupe imatinib (44 % contre 34 %).

Les taux de RM4.5 au fil du temps sont représentés graphiquement à la *Figure 3*. Ces taux ont été systématiquement plus élevés chez les patients traités par dasatinib que chez ceux traités par imatinib.

**Figure 3: Taux de RM4.5 au fil du temps - tous les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées, randomisés dans une étude de Phase 3**



Le taux de RMM, à tout moment, dans chaque groupe de risque, déterminé par le score de Hasford, était plus élevé dans le groupe dasatinib que dans le groupe imatinib (risque faible: 90 % et 69 %; risque

intermédiaire: 71 % et 65 %; risque élevé: 67 % et 54 %, respectivement).

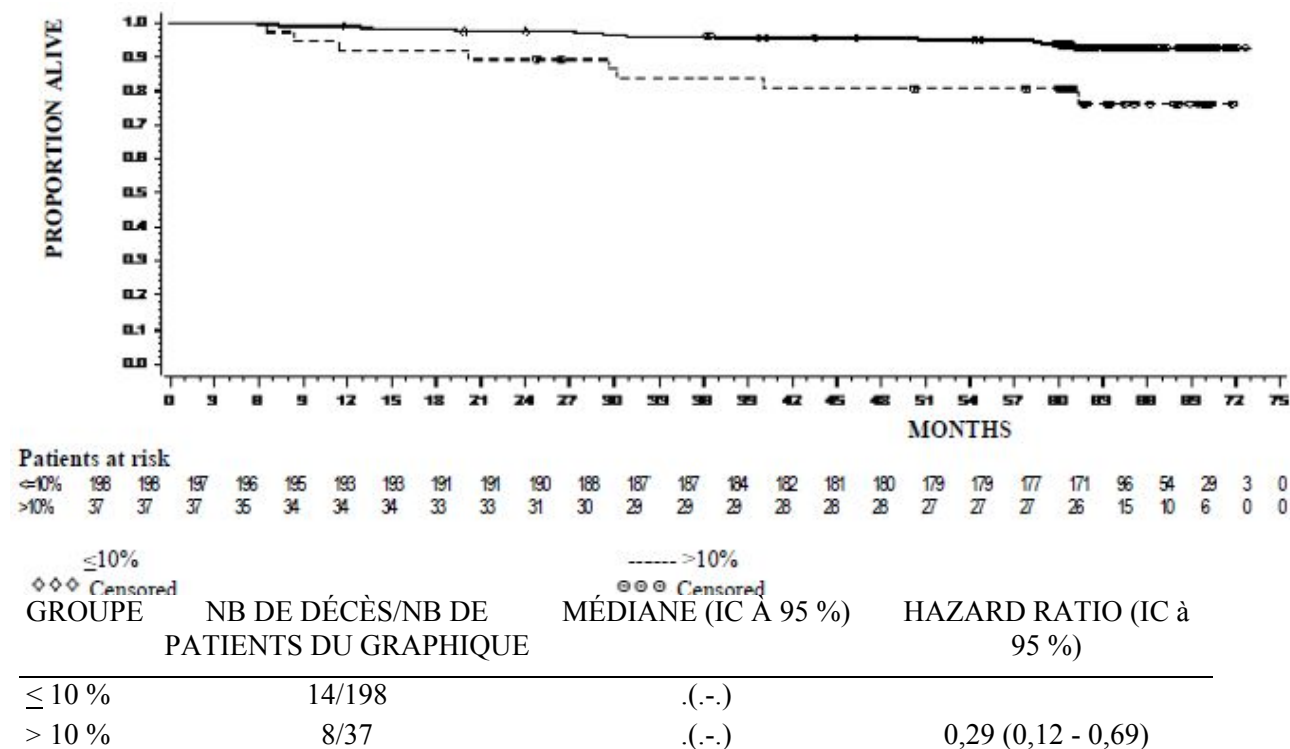
Dans une analyse supplémentaire, plus de patients traités par dasatinib (84 %) ont obtenu une réponse moléculaire précoce (définie par des niveaux BCR-ABL  $\leq 10\%$  à 3 mois), comparativement aux patients traités par imatinib (64 %). Les patients ayant obtenu une réponse moléculaire précoce présentaient un risque inférieur de transformation, un taux plus élevé de survie sans progression (SSP) et un taux plus élevé de survie globale (SG), comme illustré au **Tableau 10**.

**Tableau 10: Patients sous dasatinib avec taux de BCR-ABL  $\leq 10\%$  et  $> 10\%$  à 3 mois**

Dasatinib N = 235	Patients avec taux de BCR-ABL $\leq 10\%$	Patients avec taux de BCR-ABL $> 10\%$
	à 3 mois	à 3 mois
Nombre de patients (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformation à 60 mois, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Taux de SSP à 60 mois (IC à 95 %)	92,0 % (89,6; 95,2)	73,8 % (52,0; 86,8)
Taux de SG à 60 mois (IC à 95 %)	93,8 % (89,3; 96,4)	80,6 % (63,5; 90,2)

Le taux de SG à des échéances spécifiques est représenté graphiquement à la **Figure 4**. Le taux de SG était systématiquement plus élevé dans le groupe de patients sous dasatinib ayant atteint un niveau de BCR-ABL  $\leq 10\%$  à 3 mois, par rapport à ceux ne l'ayant pas atteint.

**Figure 4: Courbe de survie globale pour dasatinib en fonction du taux de BCR-ABL ( $\leq 10\%$  ou  $> 10\%$ ) à 3 mois - étude de Phase 3 chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique**



La progression de la maladie était définie comme une augmentation des globules blancs malgré une prise en charge thérapeutique appropriée, une perte de RHC, de RCy partielle ou de RCyC, une évolution vers la phase accélérée ou la phase blastique, ou le décès. A 60 mois, le taux estimé de SSP était de 88,9 % (IC: 84 % - 92,4 %) pour les deux groupes de traitement dasatinib et imatinib. A 60 mois, une transformation en phase accélérée ou blastique est survenue chez un nombre moins élevé de patients traités par dasatinib (n = 8; 3 %) que de patients traités par imatinib (n = 15; 5,8 %). Les taux estimés de survie à 60 mois pour les patients traités par dasatinib et imatinib étaient de 90,9 % (IC: 86,6 % - 93,8 %) et 89,6 % (IC: 85,2 % - 92,8 %), respectivement. Il n'y avait pas de différence

en termes de SG (HR 1,01, IC à 95 %: 0,58 à 1,73, p=0,9800) et de SSP (HR 1,00, IC à 95 %: 0,58 à 1,72, p=0,9998) entre le dasatinib et l'imatinib.

Chez les patients ayant présenté une progression de la maladie ou ayant arrêté le traitement par dasatinib ou imatinib, un séquençage de BCR-ABL a été effectué sur les échantillons sanguins lorsqu'ils étaient disponibles. Des taux similaires de mutation ont été observés dans les deux bras de traitement. Les mutations détectées chez les patients traités par dasatinib étaient: T315I, F317I/L et V299L. Le spectre de mutations observé dans le bras de traitement imatinib était différent. Sur la base de données *in vitro*, il apparaît que dasatinib n'est pas actif contre la mutation T315I.

LMC en phase chronique - résistance ou intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib

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

*Etude 1*

Une étude ouverte, randomisée, non comparative et multicentrique a été menée chez des patients en échec d'un traitement préalable par imatinib à 400 ou 600 mg. Les patients ont été randomisés (2 :1) pour recevoir respectivement soit le dasatinib (70 mg deux fois par jour) soit l'imatinib (400 mg deux fois par jour). Un changement de bras de traitement a été autorisé en cas de progression de la maladie ou d'intolérance au traitement non pouvant pas être prises en charge par une modification de dose. Le critère d'évaluation principal était la RCyM à 12 semaines. Les résultats sont disponibles pour 150 patients: 101 ont été randomisés dans le groupe dasatinib et 49 dans le groupe imatinib (tous résistants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et la randomisation était de 64 mois dans le bras dasatinib et de 52 mois dans le bras imatinib.

Tous les patients avaient reçu un prétraitement substantiel. Sous imatinib, une réponse hématologique complète (RHC) antérieure avait été obtenue chez 93 % de l'ensemble de cette population de patients. Une RCyM à l'imatinib avait été obtenue antérieurement chez respectivement 28 % et 29 % des patients randomisés dans les bras dasatinib et imatinib.

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

Au bout de 3 mois, une RCyM a été observée plus fréquemment dans le bras dasatinib (36 %) que dans le bras imatinib (29 %). Notamment, 22 % des patients ont atteint une réponse cytogénétique complète (RCyC) dans le bras dasatinib, contre seulement 8 % dans le bras imatinib. Moyennant un traitement et un suivi plus longs (durée médiane de 24 mois), une RCyM a été obtenue chez 53 % des patients traités par dasatinib (RCyC obtenue chez 44 % d'entre eux) et chez 33 % des patients traités par imatinib (RCyC obtenue chez 18 % d'entre eux) avant le changement de bras. Parmi les patients ayant reçu imatinib 400 mg avant l'entrée dans l'étude, une RCyM a été obtenue chez 61 % des patients dans le bras dasatinib et chez 50 % des patients dans le bras imatinib.

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

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

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

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

### *Etude 2*

Une étude ouverte, à bras unique, multicentrique, a été menée chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib (c.-à-d. les patients ayant présenté une toxicité significative pendant le traitement par imatinib, empêchant la poursuite du traitement).

Un total de 387 patients a été traité par dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (288 patients résistants et 99 patients intolérants). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 61 mois. La majorité des patients (53 %) avait reçu un traitement antérieur par imatinib pendant plus de 3 ans. La majorité des patients résistants (72 %) avait reçu de l'imatinib à une dose  $> 600$  mg. En plus de l'imatinib, 35 % des patients avaient déjà reçu une chimiothérapie, 65 % de l'interféron et 10 % avaient déjà bénéficié d'une transplantation médullaire. Trente-huit pour cent des patients présentaient, avant le traitement, des mutations connues pour induire des résistances à l'imatinib. La durée médiane du traitement sous dasatinib était de 24 mois, avec 51 % de patients traités pendant plus de 24 mois à ce jour. Les résultats d'efficacité sont présentés au Tableau 7. Une RCyM a été obtenue chez 55 % des patients résistants à l'imatinib et chez 82 % des patients intolérants à l'imatinib. Avec un suivi minimal de 24 mois, 21 des 240 patients ayant obtenu une RCyM ont présenté une progression et la durée médiane de RCyM n'a pas été atteinte.

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

Au total, 45 mutations BCR-ABL différentes ont été observées chez 38 % des patients inclus dans cette étude clinique. Une réponse hématologique complète ou une RCyM a pu être obtenue pour tous les types de mutations BCR-ABL associés à une résistance à l'imatinib, à l'exception de la mutation T315I. Les taux de RCyM à 2 ans ont été similaires, indépendamment du statut initial de mutation: toute mutation BCR-ABL, mutation de la boucle P ou absence de mutation (63 %, 61 % et 62 %, respectivement).

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

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

### *LMC en phase accélérée*

Une étude ouverte, à bras unique et multicentrique a été menée chez des patients intolérants ou résistants à l'imatinib. Au total, 174 patients ont reçu le dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (161 patients résistants et 13 patients intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 82 mois. La durée médiane du traitement sous dasatinib était de 24 mois, avec 31 % de patients traités pendant plus de 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (évaluée chez 41 patients ayant obtenu une RCyC) était de 46 % à 24 mois. Des résultats complémentaires d'efficacité sont présentés dans le Tableau 11.

### *LMC en phase blastique myéloïde*

Une étude ouverte, à bras unique et multicentrique a été menée chez des patients intolérants ou résistants à l'imatinib. Au total, 109 patients ont reçu le dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (99 patients résistants et 10 patients intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 48 mois. La durée médiane du traitement sous dasatinib était de 24 mois, avec 12%

de patients traités pendant plus de 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (évaluée chez 19 patients ayant obtenu une RCyC) était de 68 % à 24 mois. Des résultats complémentaires d'efficacité sont présentés dans le Tableau 11.

#### *LMC en phase blastique lymphoïde et LAL Ph+*

Une étude ouverte, à bras unique et multicentrique a été menée chez des patients atteints de LMC en phase blastique lymphoïde ou de LAL Ph+, résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib. Un total de 48 patients en phase blastique lymphoïde de LMC a reçu dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (42 patients résistants et 6 intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 28 mois. La durée médiane du traitement par dasatinib était de 3 mois avec 2 % des patients traités pendant plus de 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (l'ensemble des 22 patients traités ayant obtenu une RCyC) était de 50 % à 24 mois. De plus, 46 patients atteints de LAL Ph+ ont reçu du dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (44 patients résistants et 2 intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 18 mois. La durée médiane du traitement sous dasatinib était de 24 mois, avec 7 % de patients traités pendant plus de 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (l'ensemble des 25 patients traités ayant obtenu une RCyC) était de 52 % à 24 mois. Des résultats complémentaires d'efficacité sont présentés dans le Tableau 11. À noter que des réponses hématologiques majeures (RHMa) ont été obtenues rapidement (pour la plupart en 35 jours à compter de la première administration de dasatinib pour les patients atteints de LMC en phase blastique lymphoïde, et en 55 jours pour les patients atteints de LAL Ph+).

**Tableau 11: Efficacité dans les études cliniques de phase II à bras unique avec dasatinib<sup>a</sup>**

	<b>Phase chronique (n = 387)</b>	<b>Phase accélérée (n = 174)</b>	<b>Phase blastique myéloïde (n = 109)</b>	<b>Phase blastique lymphoïde (n = 48)</b>	<b>Ph+ ALL (n = 46)</b>
<b>Taux de réponse hématologique<sup>b</sup> (%)</b>					
RHMa (IC à 95 %)	n/a	<b>64 % (57-72)</b>	<b>33 % (24-43)</b>	<b>35 % (22-51)</b>	<b>41 % (27-57)</b>
RHC (IC à 95 %)	<b>91 % (88-94)</b>	50 % (42-58)	26 % (18-35)	29 % (17-44)	35 % (21-50)
Absence de signe de leucémie (ASL) (IC à 95 %)	n/a	14 % (10-21)	7 % (3-14)	6 % (1-17)	7 % (1-18)
Durée de la RHMa (%; selon les estimations de Kaplan-Meier)					
A 1 an	n/a	79 % (71-87)	71 % (55-87)	29 % (3-56)	32 % (8-56)
A 2 ans	n/a	60 % (50-70)	41 % (21-60)	10 % (0-28)	24 % (2-47)
<b>Réponse cytogénétique<sup>c</sup> (%)</b>					
MCyR (IC à 95 %)	<b>62 % (57-67)</b>	40 % (33-48)	34 % (25-44)	52 % (37-67)	57 % (41-71)
RCyC (IC à 95 %)	54 % (48-59)	33 % (26-41)	27 % (19-36)	46 % (31-61)	54 % (39-69)
<b>Survie (%; selon les estimations de Kaplan-Meier)</b>					
Sans progression					
A 1 an	91 % (88-94)	64 % (57-72)	35 % (25-45)	14 % (3-25)	21 % (9-34)
A 2 ans	80 % (75-84)	46 % (38-54)	20 % (11-29)	5 % (0-13)	12 % (2-23)
Globale					
A 1 an	97 % (95-99)	83 % (77-89)	48 % (38-59)	30 % (14-47)	35 % (20-51)
A 2 ans	94 % (91-97)	72 % (64-79)	38 % (27-50)	26 % (10-42)	31 % (16-47)

Les données présentées dans ce tableau émanent d'études utilisant une dose initiale de 70 mg deux fois par jour. Voir rubrique 4.2 pour la dose initiale recommandée.

<sup>a</sup> Les chiffres en gras correspondent aux résultats des critères d'évaluation principaux.

<sup>b</sup> Critère de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après 4 semaines): Réponse hématologique majeure: (RHMa) = Réponse hématologique complète (RHC) + absence de signe de leucémie (ASL).

RHC (LMC chronique): numération leucocytaire  $\leq$  LSN selon l'établissement, plaquettes  $< 450\,000/\text{mm}^3$ , absence de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique, myélocytes + métamyélocytes dans le sang périphérique  $< 5\%$ , basophiles circulants dans le sang périphérique  $< 20\%$ , et absence de toute atteinte extramédullaire.

RHC (LMC avancée/LAL Ph+): numération leucocytaire  $\leq$  LSN selon l'établissement, NAN  $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ , plaquettes  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ , absence de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique, blastes médullaires  $\leq 5\%$ , myélocytes + métamyélocytes dans le sang périphérique  $< 5\%$ , basophiles circulants dans le sang périphérique  $< 20\%$ , et absence de toute atteinte extramédullaire.

ASL (absence de signe de leucémie): mêmes critères que pour la RHC mais NAN  $\geq 500/\text{mm}^3$  et  $< 1\,000/\text{mm}^3$ , ou plaquettes  $\geq 20\,000/\text{mm}^3$  et  $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ .

<sup>c</sup> Critère de réponse cytogénétique: complète (0 % de métaphases Ph+) ou partielle ( $> 0\%$ -35 %). Réponse cytogénétique majeure (RCyM) (0 %-35 %): associe les réponses complète et partielle.

n/a: non applicable; IC= intervalle de confiance; LSN= limite supérieure de la normale.

Le résultat d'une transplantation médullaire après un traitement par dasatinib n'a pas été entièrement évalué.

Etudes cliniques de Phase III chez les patients atteints de LMC en phase chronique, accélérée, ou blastique lymphoïde et de LAL Ph+ et résistants ou intolérants à l'imatinib

Deux études randomisées et ouvertes ont été menées afin d'évaluer l'efficacité du dasatinib administré une fois par jour comparé au dasatinib administré deux fois par jour. Les résultats décrits ci-dessous reposent sur un suivi minimal de 2 ans et 7 ans après le début du traitement par dasatinib.

*Etude 1*

Dans l'étude évaluant la LMC en phase chronique, le critère d'évaluation principal était la RCyM chez les patients résistants à l'imatinib. Le principal critère d'évaluation secondaire était la RCyM par niveau de dose totale quotidienne chez les patients résistants à l'imatinib. Les autres critères secondaires comprenaient la durée de la RCyM, la SSP et la survie globale. Un total de 670 patients, dont 497 étaient résistants à l'imatinib, ont été randomisés dans les groupes dasatinib 100 mg une fois par jour, 140 mg une fois par jour, 50 mg deux fois par jour ou 70 mg deux fois par jour. La durée médiane de traitement pour tous les patients toujours sous traitement ayant été suivis pendant au minimum 5 ans (n=205) était de 59 mois (de 28 à 66 mois). La durée médiane de traitement pour tous les patients ayant bénéficié d'un suivi de 7 ans était de 29,8 mois (de  $< 1$  à 92,9 mois).

Une efficacité a été obtenue dans tous les groupes de traitement par dasatinib avec le schéma à prise quotidienne unique, démontrant une efficacité comparable (non-infériorité), en termes de critère d'évaluation principal, à celle du schéma à deux prises quotidiennes (différence dans la RCyM 1,9%; intervalle de confiance à 95 % [-6,8 %-10,6 %]); toutefois, une amélioration de la sécurité et de la tolérance a été mise en évidence avec le schéma à prise quotidienne unique de 100 mg. Les résultats d'efficacité sont présentés **aux Tableaux 12 et 13**.

**Tableau 12: Efficacité de dasatinib dans l'étude de phase III d'optimisation de dose: phase chronique de la LMC chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib (résultats à 2 ans)<sup>a</sup>**

Tous les patients	n = 167
Patients résistants à l'imatinib	n = 124
<b>Taux de réponse hématologique<sup>b</sup> (%) (IC à 95 %)</b>	
RHC	<b>92 % (86-95)</b>
<b>Réponse cytogénétique<sup>c</sup> (%) (IC à 95 %)</b>	
MCyR	
Tous les patients	<b>63 % (56-71)</b>
Patients résistants à l'imatinib	<b>59 % (50-68)</b>
RCyC	
Tous les patients	<b>50 % (42-58)</b>
Patients résistants à l'imatinib	<b>44 % (35-53)</b>

**Réponse moléculaire majeure chez les patients ayant obtenu une RCyC (%) (IC à 95 %)**

Tous les patients	<b>69 % (58-79)</b>
Patients résistants à l'imatinib	<b>72 % (58-83)</b>

<sup>a</sup> Résultats rapportés avec la dose initiale recommandée de 100 mg une fois par jour.

<sup>b</sup> Critères de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après 4 semaines): Réponse hématologique complète (RHC) (LMC chronique): numération leucocytaire  $\leq$  LSN selon l'établissement, plaquettes  $< 450\,000/\text{mm}^3$ , absence de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique, myélocytes + métamyélocytes dans le sang périphérique  $< 5\%$ , basophiles circulants dans le sang périphérique  $< 20\%$ , et absence de toute atteinte extramédullaire.

<sup>c</sup> Critère de réponse cytogénétique: complète (0 % de métaphases Ph+) ou partielle ( $> 0\%$ -35 %). Réponse cytogénétique majeure (RCyM) (0 %-35%): associe les réponses complète et partielle.

<sup>d</sup> Critères de réponse moléculaire majeure: définie comme un taux de transcrits de BCR-ABL/transcrits témoins  $\leq 0,1\%$  par RQ-PCR dans les échantillons de sang périphérique.

**Tableau 13: Efficacité à long terme du dasatinib dans l'étude de phase III d'optimisation de dose: patients en phase chronique de LMC résistants ou intolérants à l'imatinib<sup>a</sup>**

	Période de suivi minimale			
	1 an	2 ans	5 ans	7 ans
<b>Réponse moléculaire majeure</b>				
Tous les patients	NA	37 % (57/154)	44 % (71/160)	46 % (73/160)
Patients résistants à l'imatinib	NA	35 % (41/117)	42 % (50/120)	43 % (51/120)
Patients intolérants à l'imatinib	NA	43 % (16/37)	53 % (21/40)	55 % (22/40)
<b>Survie sans progression<sup>b</sup></b>				
Tous les patients	90 % (86;95)	80 % (73;87)	51 % (41;60)	42 % (33;51)
Patients résistants à l'imatinib	88 % (82;94)	77% (68;85)	49% (39;59)	39% (29;49)
Patients intolérants à l'imatinib	97 % (92;100)	87 % (76;99)	56 % (37;76)	51 % (32;67)
<b>Survie globale</b>				
Tous les patients	96 % (93;99)	91 % (86;96)	78 % (72;85)	65 % (56;72)
Patients résistants à l'imatinib	94 % (90;98)	89 % (84;95)	77 % (69;85)	63 % (53;71)
Patients intolérants à l'imatinib	100 % (100;100)	95 % (88;100)	82 % (70;94)	70 % (52;82)

<sup>a</sup> Résultats rapportés avec la dose initiale recommandée de 100 mg une fois par jour.

<sup>b</sup> La progression a été définie par une élévation du taux de GB, une perte de RHC ou de la RCyM, une augmentation  $\geq 30\%$  des métaphases Ph+, un passage en PA/PB de la maladie ou un décès. La SSP a été analysée en intention de traiter et les patients ont été suivis pour les événements en incluant les traitements ultérieurs.

Selon les estimations de Kaplan-Meier, la proportion de patients traités par dasatinib 100 mg une fois par jour ayant maintenu une RCyM pendant 18 mois était de 93 % (IC à 95 %: [88 %-98 %]).

L'efficacité a également été évaluée chez les patients intolérants à l'imatinib. Dans cette population de patients ayant reçu 100 mg une fois par jour, une RCyM a été obtenue dans 77 % des cas et une RCyC dans 67 % des cas.

### Etude 2

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

Le schéma à prise quotidienne unique a démontré une efficacité comparable (non infériorité), termes de critère d'évaluation principal, à celle du schéma à deux prises par jour (différence dans la RHMa de 0,8 %; intervalle de confiance à 95 % [-7,1 % - 8,7 %]); toutefois, une amélioration de la sécurité et de la tolérance a été mise en évidence avec le schéma à prise quotidienne unique de 140 mg. Les taux de réponse sont présentés au **Tableau 14**.

**Tableau 14: Efficacité du dasatinib dans l'étude de phase III d'optimisation de dose: phase avancée de la LMC et Ph+ ALL (résultats à 2 ans)<sup>a</sup>**

	Phase accélérée (n = 158)	Phase blastique myéloïde (n = 75)	Phase blastique lymphoïde (n = 33)	Ph+ALL (n = 40)
<b>RHMa<sup>b</sup></b>	66 %	28 %	42 %	38 %
(IC à 95 %)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
<b>RHC<sup>b</sup></b>	47 %	17 %	21 %	33 %
(IC à 95 %)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
<b>ASL<sup>b</sup></b>	19 %	11 %	21 %	5 %
(IC à 95 %)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
<b>RCyM<sup>c</sup></b>	39 %	28 %	52 %	70 %
(IC à 95 %)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
<b>RCyC</b>	32 %	17 %	39 %	50 %
(IC à 95 %)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)

<sup>a</sup> Résultats rapportés avec la dose initiale recommandée de 140 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2).

<sup>b</sup> Critères de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après 4 semaines): Réponse hématologique majeure (RHMa).

= Réponse hématologique complète (RHC) + absence de signe de leucémie (ASL).

RHC: numération leucocytaire  $\leq$  LSN selon l'établissement, NAN  $\geq$  1 000/mm<sup>3</sup>, plaquettes  $\geq$  100 000/mm<sup>3</sup>, absence de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique, blastes médullaires  $\leq$  5 %, myélocytes + métamyélocytes dans le sang périphérique  $<$  5 %, basophiles circulants dans le sang périphérique  $<$  20 %, et absence de toute atteinte extramédullaire.

ASL (absence de signe de leucémie): mêmes critères que pour la RHC mais NAN  $\geq$  500/mm<sup>3</sup> et  $<$  1 000/mm<sup>3</sup>, ou plaquettes  $\geq$  20 000/mm<sup>3</sup> et  $\leq$  100 000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> La RCyM associe les réponses complète (0% Ph+ en métaphase) et partielle ( $>$  0 %-35 %).

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

Chez les patients en phase accélérée de LMC traités par la dose de 140 mg une fois par jour, la durée médiane de RHMa et la survie globale médiane n'ont pas été atteintes et la médiane de SSP était de 25 mois.

Chez les patients en phase blastique myéloïde de LMC traités par la dose de 140 mg une fois par jour, la durée médiane de RHMa était de 8 mois; la SSP médiane était de 4 mois et la survie globale médiane était de 8 mois. Chez les patients en phase blastique lymphoïde de LMC traités par la dose de 140 mg une fois par jour, la durée médiane de RHMa était de 5 mois; la médiane de SSP était de 5 mois et la médiane de survie globale était de 11 mois.

Chez les patients LAL Ph+ traités par la dose de 140 mg une fois par jour, la durée médiane de RHMa était de 5 mois; la médiane de SSP était de 4 mois et la médiane de survie globale était de 7 mois.

### Population pédiatrique

#### Patients pédiatriques atteints de LMC

Parmi les 130 patients atteints de LMC en phase chronique (LMC PC) traités dans les deux études pédiatriques, un essai de recherche de dose de Phase I, non randomisé, en ouvert et un essai de Phase II non randomisé en ouvert, 84 patients (exclusivement inclus dans l'essai de Phase II) étaient atteints d'une LMC PC nouvellement diagnostiquée et 46 patients (17 dans l'essai de Phase I et 29 dans l'essai de Phase II) étaient résistants ou intolérants au précédent traitement par imatinib. Quarante-sept des 130 patients pédiatriques atteints de LMC PC ont été traités avec dasatinib comprimés à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup> une fois par jour (dose maximale de 100 mg une fois par jour pour les patients ayant une surface corporelle importante). Tous les patients ont été traités jusqu'à une progression de la maladie ou l'atteinte d'un niveau de toxicité inacceptable. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité

étaient les suivants : réponse cytogénétique complète (RCyC), réponse cytogénétique majeure (RCyM) et réponse moléculaire majeure (RMM). Les résultats sont indiqués dans le Tableau 15.

<b>Efficacité de dasatinib chez les patients pédiatriques atteints de LMC PC</b>				
<b>Tableau 15: Réponse cumulée au fil du temps selon une période de suivi minimale</b>				
	<b>3 mois</b>	<b>6 mois</b>	<b>12 mois</b>	<b>24 mois</b>
<b>RCyC</b>				
<b>(IC à 95 %)</b>				
Nouvellement diagnostiqué (N = 51) <sup>a</sup>	43.1% (29.3, 57.8)	66.7% (52.1, 79.2)	96.1% (86.5, 99.5)	96.1% (86.5, 99.5)
Avant imatinib (N = 46) <sup>b</sup>	45.7% (30.9, 61.0)	71.7% (56.5, 84.0)	78.3% (63.6, 89.1)	82.6% (68.6, 92.2)
<b>RCyM</b>				
<b>(IC à 95%)</b>				
Nouvellement diagnostiqué (N = 51) <sup>a</sup>	60,8% (46,1 74,2)	90,2% (78,6 96,7)	98,0% (89,6 100)	98,0% (89,6 100)
Avant imatinib (N = 46) <sup>b</sup>	60,9% (45,4 74,9)	82,6% (68,6 92,2)	89,1% (76,4 96,4)	89,1% (76,4 96,4)
<b>RMM</b>				
<b>(IC à 95%)</b>				
Nouvellement diagnostiqué (N = 51) <sup>a</sup>	7,8% (2,2 18,9)	31,4% (19,1 45,9)	56,9% (42,2 70,7)	74,5% (60,4 85,7)
Avant imatinib (N = 46) <sup>b</sup>	15,2% (6,3 28,9)	26,1% (14,3 41,1)	39,1% (25,1 54,6)	52,2% (36,9 67,1)

a Patients de l'étude pédiatrique de Phase II sur la LMC PC nouvellement diagnostiquée recevant la formulation en comprimés par voie orale

b Patients des études pédiatriques de Phase I et Phase II sur la LMC PC résistants ou intolérants à l'imatinib recevant la formulation en comprimés par voie orale

Dans l'étude pédiatrique de Phase I, après un suivi minimal de 7 ans, parmi les 17 patients atteints de LMC PC résistants ou intolérants à l'imatinib, la durée médiane de la SSP était 53,6 mois et le taux de SG était de 82,4 %.

Dans l'étude pédiatrique de Phase II, chez les patients recevant la formulation en comprimés, le taux de SSP à 24 mois évalué chez les 51 patients atteints de LMC PC nouvellement diagnostiquée était de 94,0% (82,6 ; 98,0), et de 81,7% (61,4 ; 92,0) parmi les 29 patients atteints de LMC PC résistants ou intolérants à l'imatinib. Après un suivi de 24 mois, la SG chez les patients nouvellement diagnostiqués était de 100%, et de 96,6% chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib.

Dans l'étude pédiatrique de Phase II, la LMC a progressé vers la phase blastique chez 1 patient nouvellement diagnostiqué et 2 patients intolérants ou résistants à l'imatinib.

Trente-trois patients pédiatriques atteints de LMC PC nouvellement diagnostiquée ont reçu dasatinib poudre pour suspension buvable à une dose de 72 mg/m<sup>2</sup>. Cette dose correspond à une exposition 30% plus faible comparativement à la dose recommandée (voir rubrique 5.2 du Résumé des caractéristiques du produit de dasatinib poudre en suspension buvable). Chez ces patients, la RCyC et la RMM étaient, RCyC : 87,9 % IC à 95 % : (71,8-96,6)] et la RMM : 45,5 % [IC à 95 % : (28,1-63,6)] à 12 mois.

Parmi les patients pédiatriques atteints de LMC PC traités par dasatinib et précédemment exposés à l'imatinib, les mutations observées à la fin du traitement étaient les suivantes : T315A, E255K et 38 F317L. Cependant, les mutations E255K et F317L avaient également été observées avant le traitement. Aucune mutation n'a été observée à la fin du traitement chez les patients atteints de LMC PC

nouvellement diagnostiquée.

#### Patients pédiatriques atteints de LAL

L'efficacité de dasatinib en association à une chimiothérapie a été évaluée dans une étude pivot chez des patients pédiatriques âgés de plus d'un an atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée.

Dans cette étude de phase II, multicentrique, historiquement contrôlée, portant sur le dasatinib associé à une chimiothérapie standard, 106 patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, dont 104 patients avaient une LAL Ph+ confirmée, les patients ont reçu du dasatinib à une dose quotidienne de 60mg/m<sup>2</sup> selon un schéma posologique continu pendant 24 mois au maximum, en association avec une chimiothérapie. Quarante-deux patients ont pris exclusivement des comprimés de dasatinib et 24 patients ont pris du dasatinib en poudre pour suspension buvable au moins une fois, dont 8 ayant pris exclusivement le dasatinib en poudre pour suspension buvable. La chimiothérapie de base était la même que celle utilisée dans l'essai AIEOP-BFM ALL 2000 (protocole de chimiothérapie avec plusieurs agents chimiothérapeutiques standards). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était : la survie sans événement (SSE) à 3 ans qui était de 65.5% (55,5 ; 73,7).

Le taux de maladie résiduelle minimale (MRD) négative évalué par réarrangement Ig/TCR était de 71,7% à la fin de la consolidation chez tous les patients traités. Lorsque ce taux était fondé sur les 85 patients ayant des évaluations Ig/TCR évaluables, l'estimation était de 89,4%. Les taux de MRD négative à la fin de l'induction et de la consolidation, mesurés par cytométrie en flux, étaient de 66,0% et 84,0%, respectivement.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

### Absorption

Le dasatinib est rapidement absorbé chez les patients après administration orale, les concentrations maximales étant atteintes après un délai variant entre 0,5 et 3 heures. Après administration orale, l'augmentation de l'exposition moyenne (ASC<sub>τ</sub>) est plus ou moins proportionnelle à l'augmentation de la dose pour des posologies allant de 25 mg à 120 mg deux fois par jour. La demi-vie moyenne globale du dasatinib s'élève à environ 5 à 6 heures chez les patients.

Les données obtenues chez les sujets sains après une dose unique de 100 mg de dasatinib 30 minutes après un repas riche en graisses ont révélé une augmentation de 14 % de l'ASC moyenne de dasatinib. L'absorption d'un repas pauvre en graisses 30 minutes avant l'administration de dasatinib a entraîné une augmentation de 21 % de l'ASC moyenne de dasatinib. Les effets de la prise alimentaire sur l'exposition à dasatinib ne sont pas cliniquement significatifs. La variabilité de l'exposition au dasatinib est plus élevée à jeun (CV 47%) par rapport aux repas pauvres en graisses (CV 39%) et aux repas riches en graisses (CV 32%).

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, la variabilité de l'exposition au dasatinib a été estimée comme étant principalement due à la variabilité inter-occasion de la biodisponibilité (CV 44%) et, dans une moindre mesure, à la variabilité interindividuelle de la biodisponibilité et de la variabilité interindividuelle de la clairance (respectivement CV 30% et 32%). La variabilité inter-occasion aléatoire de l'exposition ne devrait affecter ni l'exposition cumulative ni l'efficacité ou la sécurité.

### Distribution

Chez les patients, le dasatinib a un volume de distribution apparent important (2 505 l), coefficient de variation (CV% 93%), suggérant que le médicament est fortement distribué dans l'espace extravasculaire. A des concentrations de dasatinib cliniquement significatives, la liaison aux protéines plasmatiques était d'environ 96 % sur la base d'expériences *in vitro*.

### Biotransformation

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

### Elimination

La demi-vie terminale moyenne du dasatinib est de 3 heures à 5 heures. La clairance orale apparente moyenne est de 363,8 L/h (CV% 81,3%).

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

### Insuffisance hépatique et rénale

Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dasatinib administré en dose unique ont été évalués chez 8 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ayant reçu une dose de 50 mg et chez 5 patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ayant reçu une dose de 20 mg, comparativement à des sujets sains appariés ayant reçu 70 mg de dasatinib. La C<sub>max</sub> moyenne et l'ASC du dasatinib ajustée pour la dose de 70 mg ont diminué de 47% et 8 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la C<sub>max</sub> moyenne et l'ASC de dasatinib ajustée pour la dose de 70 mg ont diminué de 43 % et 28 %, respectivement, comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Le dasatinib et ses métabolites sont peu excrétés par voie rénale.

### Population pédiatrique

La pharmacocinétique du dasatinib a été évaluée chez 104 patients pédiatriques atteints de leucémie ou de tumeurs solides (72 ayant reçu la formulation en comprimés et 32 ayant reçu la poudre pour suspension buvable).

Dans une étude pédiatrique de pharmacocinétique, l'exposition au dasatinib à des doses normalisées (C<sub>moy</sub>, C<sub>min</sub> et C<sub>max</sub>) est similaire entre les 21 patients atteints de LMC PC et les 16 patients atteints de LAL Ph+.

La pharmacocinétique de la formulation en comprimés du dasatinib a été évaluée chez 72 patients pédiatriques atteints de leucémie ou de tumeurs solides récidivantes ou réfractaires à des posologies par voie orale allant de 60 à 120 mg/m<sup>2</sup> une fois par jour et de 50 à 110 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour. Les données ont été groupées à travers deux études et indiquent que le dasatinib était rapidement absorbé. La T<sub>max</sub> moyenne a été observée entre 0,5 et 6 heures et la demi-vie moyenne se situait entre 2 et 5 heures à travers tous les niveaux de doses et de groupes d'âges. La PK du dasatinib a montré une proportionnalité de dose avec une augmentation de l'exposition liée à la dose observée chez les patients pédiatriques. Il n'y a pas eu de différence significative de la PK du dasatinib entre les enfants et les adolescents. Les moyennes géométriques de la C<sub>max</sub>, ASC (0-T), et l'ASC (INF) normalisées en fonction de la dose ont semblé similaires entre les enfants et les adolescents à différents niveaux de dose. Une simulation basée sur un modèle pharmacocinétique de la population (PPK) a permis de prédire que la recommandation de dosage selon des intervalles de poids décrite pour le comprimé, dans la rubrique 4.2, devrait fournir une exposition similaire à celle d'un comprimé à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup>. Ces données doivent être prises en compte si des patients doivent passer du comprimé à la poudre pour suspension buvable, ou vice-versa.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité non clinique du dasatinib a été évalué dans un ensemble d'études *in vitro* et *in vivo* chez la souris, le rat, le singe et le lapin.

Les principales toxicités se sont produites dans les systèmes gastro-intestinal, hématopoïétique et lymphoïde. La toxicité gastro-intestinale était dose-limitante chez le rat et le singe, l'intestin étant systématiquement un organe cible. Chez le rat, des diminutions minimales à modérées des paramètres érythrocytaires se sont accompagnées de modifications de la moelle osseuse. Des changements similaires ont été observés chez le singe, mais selon une incidence moins élevée. Une toxicité lymphoïde s'est traduite chez le rat par une déplétion lymphoïde des ganglions lymphatiques, de la rate et du thymus, et par une diminution du poids des organes lymphoïdes. Ces modifications des systèmes gastro intestinal, hématopoïétique et lymphoïde ont été réversibles après l'arrêt du traitement.

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

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

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

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

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

Dans une étude de cancérogénicité menée sur 2 ans, des doses de 0,3, 1 et 3 mg/kg/jour de dasatinib ont été administrées à des rats par voie orale. L'exposition à la plus forte dose a entraîné une exposition plasmatique (ASC) généralement équivalente à celle relevée chez l'homme aux doses initiales recommandées, comprises entre 100 mg et 140 mg par jour. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence combinée des carcinomes épidermoïdes, des papillomes de l'utérus et du col de l'utérus a été observée chez les femelles traitées par de fortes doses, et des adénomes de la prostate ont été observés chez les mâles traités par de faibles doses. On ignore quelle est la pertinence pour l'homme des données issues de l'étude de cancérogénicité chez le rat.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

*Noyau du comprimé:*

Cellulose microcristalline (E460)  
Lactose monohydraté  
Croscarmellose sodique  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Stéarate de magnésium (E470b)

*Pelliculage*

Alcool polyvinylique (E1203)  
Dioxyde de titane (E171)  
Talc (E553b)  
Monostéarate de glycérol (E471)  
Laurilsulfate de sodium

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

4 ans

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Dasatinib EG 20 mg, 50 mg, 70 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en aluminium-OPA/Alu/PVC (plaquettes unidoses perforées).

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène et d'une boîte en plastique (PEHD) contenant du gel de silice.

Boîte contenant 60 x 1 ou 100 x 1 comprimés pelliculés dans des plaquettes unidoses perforées.

Boîte contenant un flacon avec 60 comprimés pelliculés.

Dasatinib EG 80 mg, 100 mg, 140 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en aluminium-OPA/Alu/PVC (plaquettes unidoses perforées).

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène et d'une boîte en plastique (PEHD) contenant du gel de silice.

Boîte contenant 30 x 1, 60 x 1 ou 100 x 1 comprimés pelliculés dans des plaquettes unidoses perforées.

Boîte contenant un flacon avec 30 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les comprimés pelliculés sont constitués d'un comprimé noyau entouré d'un film pelliculé visant à éviter que les professionnels de la santé ne soient exposés à la substance active. Cependant, afin de réduire au minimum les risques d'exposition dermique, les professionnels de santé doivent porter des

gants de chimiothérapie jetables pour l'éventualité où les comprimés pelliculés seraient involontairement écrasés ou cassés.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EG (Eurogenerics) SA – Esplanade Heysel b22 – 1020 Bruxelles

#### **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Dasatinib EG 20 mg comprimés pelliculés:	BE533182 (blister) –	BE533191 (fles)
Dasatinib EG 50 mg comprimés pelliculés:	BE533200 (blister) –	BE533217 (fles)
Dasatinib EG 70 mg comprimés pelliculés:	BE533226 (blister) –	BE533235 (fles)
Dasatinib EG 80 mg comprimés pelliculés:	BE533244 (blister) –	BE533253 (fles)
Dasatinib EG 100 mg comprimés pelliculés:	BE533262 (blister) –	BE533271 (fles)
Dasatinib EG 140 mg comprimés pelliculés:	BE533280 (blister) –	BE533297 (fles)

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 21 Août 2018.

Date de dernier renouvellement: 22 Décembre 2022.

#### **10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 11/2024.

Date de mise à jour du texte: 08/2024.