ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SPRYCEL 20 mg comprimés pelliculés
SPRYCEL 50 mg comprimés pelliculés
SPRYCEL 70 mg comprimés pelliculés
SPRYCEL 80 mg comprimés pelliculés
SPRYCEL 100 mg comprimés pelliculés
SPRYCEL 140 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

SPRYCEL 20 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de dasatinib (monohydraté).

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 27 mg de lactose monohydraté.

SPRYCEL 50 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de dasatinib (monohydraté).

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 67,5 mg de lactose monohydraté.

SPRYCEL 70 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 70 mg de dasatinib (monohydraté).

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 94,5 mg de lactose monohydraté.

SPRYCEL 80 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de dasatinib (monohydraté).

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 108 mg de lactose monohydraté.

SPRYCEL 100 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de dasatinib (monohydraté).

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 135,0 mg de lactose monohydraté.

SPRYCEL 140 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 140 mg de dasatinib (monohydraté).

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 189 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

SPRYCEL 20 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, biconvexe, rond, avec impression de "BMS" sur l'une des faces et de "527" sur l'autre face.

SPRYCEL 50 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, biconvexe, ovale, avec impression de "BMS" sur l'une des faces et de "528" sur l'autre face.

SPRYCEL 70 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, biconvexe, rond, avec impression de "BMS" sur l'une des faces et de "524" sur l'autre face.

SPRYCEL 80 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, biconvexe, triangulaire, avec impression de "BMS 80" sur l'une des faces et de "855" sur l'autre face.

SPRYCEL 100 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, biconvexe, ovale, avec impression de "BMS 100" sur l'une des faces et de "852" sur l'autre face.

SPRYCEL 100 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, biconvexe, rond, avec impression de "BMS 140" sur l'une des faces et de "857" sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

SPRYCEL est indiqué chez des patients adultes atteints de:
- Leucémie myéloïde chronique (LMC) à Chromosome Philadelphie (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 de LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.

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
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).

Durée du traitement
Dans les études cliniques, le traitement par SPRYCEL était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. L'effet de l'arrêt du traitement sur l'issue de la maladie à long terme après obtention d'une réponse moléculaire ou cytogénétique [incluant une réponse cytogénétique complète (RCyC), une réponse moléculaire majeure (RMM) et une RM4.5] n'a pas été étudié.

Pour atteindre la posologie recommandée, SPRYCEL est disponible en comprimés pelliculés de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg et 140 mg. 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 LMC ou LAL Ph+) étaient autorisées chez des patients n'ayant pas obtenu de réponse hématologique ou cytogénétique à la dose initiale recommandée.

Adaptation de la posologie en cas d'effets indésirables

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

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

LMC en phase chronique (dose initiale 100 mg une fois par jour)	PNN < 0,5 x 10^9/l et/ou plaquettes < 50 x 10^9/l	1 Arrêt du traitement jusqu'à ce que PNN ≥ 1,0 x 10^9/l et plaquettes ≥ 50 x 10^9/l. 2 Reprendre le traitement à la dose initiale. 3 Si les plaquettes sont < 25 x 10^9/l et/ou si récidive de PNN < 0,5 x 10^9/l pendant une durée > 7 jours, recommencer à l'étape 1 et reprendre le traitement à une dose réduite de 80 mg une fois par jour 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).
LMC en phase accélérée ou blastique et LAL Ph+ (dose initiale 140 mg une fois par jour)	PNN< 0,5 x 10^9/l et/ou plaquettes < 10 x 10^9/l	1 Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire). 2 Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, arrêter le traitement jusqu'à ce que PNN ≥ 1,0 x 10^9/l et plaquettes ≥ 20 x 10^9/l et reprendre le traitement à la dose initiale. 3 En cas de récidive de la cytopénie, recommencer à l'étape 1 et reprendre le traitement à la dose réduite de 100 mg une fois par jour (second épisode) ou de 80 mg une fois par jour (troisième épisode). 4 Si la cytopénie est imputable à la leucémie, envisager une augmentation posologique à 180 mg une fois par jour.

PNN : polynucléaires neutrophiles

Effets indésirables extra-hématologiques
En cas de survenue d'un effet indésirable extra-hématologique modéré de grade 2 sous dasatinib, le traitement doit être interrompu jusqu'à résolution de l'effet indésirable ou un retour à l'état d'origine. 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 récurrent. 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. Pour 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. Pour les patients en phase avancée de LMC ou 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.

Epanchement pleural
En cas de diagnostic d'épanchement pleural, le dasatinib doit être interrompu jusqu'au moment où le patient est asymptomatique ou a retrouvé son état d'origine. Si l'épisode ne s'améliore pas après environ une semaine, un traitement par diurétiques ou corticostéroïdes ou une utilisation concomitante des deux doit être envisagé (voir rubriques 4.4 et 4.8). Suite à la résolution du premier épisode, la reprise du dasatinib à la même dose doit être envisagée. Suite à la résolution d'un épisode ultérieur, la reprise du dasatinib avec une posologie inférieure doit être envisagée. Suite à la résolution d'un épisode sévère (grade 3 ou 4), le traitement peut être repris d'une manière appropriée à une posologie réduite selon la sévérité initiale de l'effet indésirable.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de SPRYCEL chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1).

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

Insuffisance hépatique
Les patients présentant une altération légère, modérée ou sévère de la fonction hépatique peuvent recevoir le traitement à la posologie initiale recommandée. Cependant, SPRYCEL doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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

Mode d'administration
SPRYCEL doit être administré par voie orale.
Les comprimés pelliculés ne doivent pas être écrasés ni coupés afin d'éviter les risques d'exposition pour la peau ; ils doivent être avalés tels quels. Ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas et doivent l'être de manière régulière, soit le matin, soit le soir.

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 médicamenteuses
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 co-administrés, 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 (exemple: 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 (exemple: dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou préparations à base de plantes contenant de l'*Hypericum perforatum* connu sous le nom de millepertuis) peut réduire de manière substantielle l'exposition au dasatinib et ainsi potentiellement augmenter le risque d'échec thérapeutique. Par conséquent, chez les patients recevant dasatinib, les médicaments administrés de manière concomitante devront être choisis pour avoir un faible potentiel d'induction du CYP3A4 (voir rubrique 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 faible index thérapeutique, comme notamment astémizole, terfénadine, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil ou alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine) (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de dasatinib et d'un antihistaminique H_2 (exemple: famotidine), d'un inhibiteur de pompe à protons (exemple: oméprazole) ou d'hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium peut réduire l'exposition au dasatinib.
Les antihistaminiques H_2 et les inhibiteurs de pompe à protons ne sont pas recommandés. Les produits à base d'hydroxyde d'aluminium et/ou d'hydroxyde de magnésium 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 altération légère, modérée ou sévère de la fonction hépatique peuvent recevoir le traitement à la posologie initiale recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2). Etant donné les limites de cette étude, dasatinib doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Principaux effets indésirables
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 en phase avancée de LMC ou de LAL Ph+, des numérations de la formule sanguine doivent être effectuées une fois par semaine durant les deux premiers mois, puis une fois par mois, et en fonction de l'état clinique. Chez les patients atteints de LMC en phase chronique, des numérations de la formule sanguine doivent être effectuées toutes les 2 semaines pendant 12 semaines, puis tous les 3 mois, ou selon la clinique. Les cas de myélosuppression sont généralement réversibles et le plus souvent pris en charge par un arrêt temporaire de dasatinib ou par une réduction de dose (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Accidents 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

atteints de LMC en phase avancée, ayant reçu la dose recommandée de SPRYCEL (n=304), une hémorragie sévère du système nerveux central (SNC) est survenue chez 1% des patients. Un cas d'évolution fatale était 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 et 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 associées à une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.8). De plus, des essais *in vitro* et *in vivo* suggèrent un effet réversible du traitement par SPRYCEL sur l'activation des plaquettes.

Des précautions doivent être prises chez les patients nécessitant un traitement par des médicaments antiagrégants plaquettaires ou par anticoagulants.

Rétention hydrique
Dasatinib est associé à des rétentions hydriques. Dans l'étude de phase III menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, 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 un minimum de 60 mois de suivi (voir rubrique 4.8). Chez tous les patients atteints de LMC en phase chronique traités par SPRYCEL, des rétentions hydriques sévères sont survenues chez 32 patients (6%) recevant SPRYCEL à la dose recommandée (n=548). Dans les études cliniques menées chez des patients atteints de LMC en phase avancée recevant SPRYCEL 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 chacun été rapportés 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 évacuatrices et la mise sous oxygène. Les effets indésirables de rétentions hydriques ont généralement été pris en charge par des traitements symptomatiques dont des diurétiques et des cures courtes de stéroïdes (voir rubriques 4.2 et 4.8). Les patients âgés de 65 ans et plus, comparés à des patients plus jeunes, sont plus susceptibles de développer un épanchement pleural, une dyspnée, une toux, un épanchement péricardique et une insuffisance cardiaque congestive, et doivent être étroitement surveillés.

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 initiation du traitement par dasatinib, y compris après plus d'un an de traitement.

Avant d'initier un traitement par dasatinib, les signes ou symptômes de maladie cardio-pulmonaire sous-jacente doivent être recherchés. Une échographie cardiaque doit être effectuée à l'initiation du traitement chez tout patient qui présente 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 instauration du traitement, les étiologies fréquentes doivent être recherchées, y compris épanchement pleural, œdème pulmonaire, anémie, ou 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 pendant cette évaluation. Si aucune explication n'est trouvée, ou s'il n'y a aucune amélioration après réduction de dose ou arrêt du traitement, le diagnostic d'HTAP doit être envisagé. L'approche diagnostique doit suivre les recommandations. Si l'HTAP est confirmée, le traitement par dasatinib doit être arrêté définitivement. Le suivi doit être effectué en accord avec les recommandations. Une amélioration des paramètres clinique et hémodynamique a été observée après arrêt du traitement chez les patients traités par dasatinib présentant une HTAP.

Allongement de l'intervalle QT
Les données *in vitro* suggèrent que SPRYCEL peut potentiellement entraîner un allongement de la repolarisation ventriculaire cardiaque (intervalle QT) (voir rubrique 5.3). Chez 258 patients traités par dasatinib et 258 patients traités par imatinib dans l'étude de phase III menée dans la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée après un minimum de 60 mois de suivi, 1 patient (< 1%) dans chaque groupe présentait, comme effet indésirable, un allongement de l'intervalle QTc. 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%) dans 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 QT_c par rapport à la valeur initiale (utilisant la méthode de Fredericia QT_cF), étaient de 4 à 6 msec; la valeur maximale de la limite supérieure des intervalles de confiance à 95% des variations moyennes était < 7 msec. (Voir rubrique 4.8).
Parmi les 2 182 patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib ayant reçu dasatinib dans les études cliniques, 15 (1%) ont eu une prolongation de l'intervalle QTc rapportée comme un effet indésirable. Vingt et un de ces patients (1%) ont eu un QTcF > 500 msec.

Dasatinib doit être administré avec précaution chez les patients présentant ou susceptibles de développer un allongement de l'intervalle QTc. Cela inclut les patients présentant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, les patients présentant un syndrome d'allongement congénital du QT, les patients traités par des médicaments antiarythmiques ou d'autres médicaments susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle QT et les patients ayant reçu des doses cumulatives d'anthracyclines élevées. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant administration de dasatinib.

Effets indésirables cardiaques
Le dasatinib a été étudié lors d'un essai clinique randomisé chez 519 patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, dont certains présentaient une maladie cardiaque antérieure. Des effets indésirables cardiaques tels qu'insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque, épanchement péricardique, arythmie, palpitations, allongement de l'intervalle QT et infarctus du myocarde (y compris d'issue fatale) ont été rapportés chez les patients traités par dasatinib. Les effets indésirables cardiaques étaient plus fréquents chez les patients présentant des facteurs de risque ou des antécédents de maladie cardiaque. Les patients présentant des facteurs de risque (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète) ou des antécédents de maladie cardiaque (par exemple, intervention coronaire percutanée antérieure, maladie documentée des artères coronaires) doivent être étroitement surveillés pour des signes ou symptômes cliniques indiquant un dysfonctionnement cardiaque tels que douleurs de poitrine, essoufflement et diaphorèse.

En cas de survenue de ces signes ou symptômes cliniques, il est conseillé aux médecins d'arrêter l'administration de dasatinib. Après résolution, une évaluation fonctionnelle sera pratiquée avant de reprendre le traitement par dasatinib. Le traitement par dasatinib peut reprendre à la posologie d'origine en cas d'effets indésirables légers ou modérés (≤ grade 2) et à une posologie inférieure en cas d'effets indésirables sévères (≥ 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.

Réactivation de l'hépatite B
Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients porteurs chroniques du virus et traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale.
Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHB avant l'initiation d'un traitement par SPRYCEL. Un médecin spécialisé en hépatologie doit être consulté avant instauration du traitement chez les patients porteurs de marqueurs sérologiques positifs (y compris ceux ayant une hépatite B active) et chez les patients dont la sérologie devient positive au cours du traitement. Les

patients porteurs du VHB doivent être étroitement suivis tout au long du traitement par SPRYCEL et plusieurs mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.8).

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

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 (exemple: kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir, télithromycine, jus de pamplemousse) peut augmenter l'exposition au dasatinib. Par conséquent, chez les patients recevant dasatinib, l'administration systémique d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 n'est pas recommandée.

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

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

Antihistaminiques H_2 et inhibiteurs de pompe à protons
Une inhibition prolongée de la sécrétion acide gastrique par des antihistaminiques H_2 ou des inhibiteurs de pompe à protons (par exemple: famotidine, oméprazole) risque de réduire l'exposition au dasatinib. Dans une étude en dose unique conduite chez des volontaires sains, l'administration de famotidine 10 heures avant une dose unique de SPRYCEL a réduit l'exposition au dasatinib de 61%. Lors d'une étude chez 14 sujets sains, l'administration d'une dose unique de 100 mg de SPRYCEL, 22 heures après 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_{max} du dasatinib de 42%. L'utilisation d'antiacides doit être envisagée en remplacement des antihistaminiques H_2 ou des inhibiteurs de pompe à protons chez les patients traités par SPRYCEL (voir rubrique 4.4).

Antiacides
Des données non cliniques montrent que la solubilité du dasatinib est pH-dépendante. Chez des sujets sains, l'utilisation concomitante d'antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium / d'hydroxyde de magnésium avec SPRYCEL a réduit l'ASC d'une dose unique de SPRYCEL de 55% et la C_{max} de 58%. Cependant, lorsque les antiacides ont été administrés deux heures avant une dose unique de SPRYCEL, aucun changement significatif de la concentration ou de l'exposition au dasatinib n'a été observé. Par conséquent, les antiacides peuvent être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise du SPRYCEL (voir rubrique 4.4).

Substances actives dont les concentrations plasmatiques sont susceptibles d'être modifiées par dasatinib
L'utilisation concomitante du dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 peut augmenter l'exposition au substrat du CYP3A4. Dans une étude chez des sujets sains, une dose unique de 100 mg de dasatinib a augmenté l'ASC et la C_{max} de la simvastatine, substrat connu du CYP3A4, de 20% et 37% respectivement. On ne peut pas exclure une augmentation de cet effet suite à des doses répétées de dasatinib. Par conséquent, les substrats du CYP3A4 connus pour avoir un faible index thérapeutique (exemple: astémizole, terfénadine, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil ou alcaloïdes de l'ergot de seigle [ergotamine, dihydroergotamine]) doivent être administrés avec précaution chez les patients recevant dasatinib (voir rubrique 4.4).
Les données *in vitro* montrent un risque potentiel d'interaction avec les substrats du CYP2C8, tels les glitazones.

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 méthode de contraception efficace pendant le traitement.

Grossesse
Sur la base de l'experience d'utilisation chez l'homme, le dasatinib est suspecté de provoquer des malformations congénitales incluant des malformations du tube neural, et des effets pharmacologiques nocifs sur le fœtus, lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).
SPRYCEL ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par dasatinib. Si SPRYCEL est utilisé pendant la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

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

Fertilité
Les effets de dasatinib sur le sperme sont inconnus (voir rubrique 5.3.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à SPRYCEL de 2712 patients dans les études cliniques, dont 324 patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée et 2388 patients atteints de LMC ou LAL Ph+ résistants ou intolérants à l'imatinib. La durée médiane du traitement par SPRYCEL chez ces 2712 patients a été de 19,2 mois (de 0 à 93,2 mois).

Dans l'étude de phase III, chez des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, avec un minimum de 5 ans de suivi, la durée médiane de traitement était de 60 mois environ pour SPRYCEL (de 0,03 à 72,7 mois) et imatinib (de 0,3 à 74,6 mois). La durée médiane de traitement chez tous les patients atteints de LMC en phase chronique (n=1618) a été de 29 mois (de 0 à

92,9 mois). Chez 1094 patients atteints de LMC en phase avancée ou de LAL Ph+, la durée médiane de traitement pour les patients était de 6,2 mois (de 0 à 9,32 mois). Sur les 2712 patients traités, 18% avait 65 ans ou plus, tandis que 5% avait 75 ans ou plus.

La majorité des patients traités par SPRYCEL ont présenté des effets indésirables au cours du traitement. Dans la population totale des 2712 patients traités par SPRYCEL, 520 (19%) ont présenté des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère à modérée.

Dans l'étude de phase III chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, le traitement a été interrompu pour cause d'effets indésirables chez 5% des patients traités par SPRYCEL et chez 4% des patients traités par imatinib, après un minimum de 12 mois de suivi. Après un minimum de 60 mois de suivi, les taux cumulatifs d'arrêt de traitement étaient de 14% et 7% respectivement. Parmi les 1618 patients atteints de LMC en phase chronique traités par dasatinib, des effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 329 patients (20,3%). Chez les 1094 patients traités par dasatinib présentant une maladie en phase avancée, des effets indésirables menant à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 191 patients (17,5%).

La majorité des patients en phase chronique de LMC intolérants à l'imatinib ont pu tolérer le traitement par SPRYCEL. Dans les études cliniques en phase chronique de LMC avec 24 mois de suivi, 10 des 215 patients intolérants à l'imatinib ont développé la même toxicité non-hématologique de grade 3 ou 4 avec SPRYCEL qu'avec le traitement antérieur par imatinib: 8 de ces 10 patients ont eu des réductions de doses et ont été en mesure de continuer leur traitement.

Sur la base d'un suivi minimum de 12 mois, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, traités par SPRYCEL ont été: rétention hydrique (dont épanchement pleural) (19%), diarrhée (17%), céphalée (12%), rash cutané (11%), douleur musculo-squelettique (11%), nausées (8%), fatigue (8%), myalgie (6%), vomissements (5%) et inflammation musculaire (4%). Après un minimum de 60 mois de suivi, le taux cumulatif de rash (14%), douleur musculosqueletique (14%), céphalée (13%), fatigue (11%), nausée (10%), myalgie (7%), vomissements (5%), et inflammation ou spasmes musculaires (5%) ont augmenté de ≤3%. Les taux cumulatifs de rétention hydrique et de diarrhées ont été de 39% et 22% respectivement. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, traités par SPRYCEL, ont été: rétention hydrique (dont épanchement pleural), diarrhée, céphalée, nausée, rash cutané, dyspnée, hémorragie, fatigue, douleur musculo-squelettique, infection, vomissement, toux, douleur abdominale et pyrexie. Une neutropénie fébrile liée au médicament a été rapportée chez 5% des patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib traités par SPRYCEL.

Dans les études cliniques menées chez des patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, il a été recommandé d'interrompre le traitement par imatinib au moins 7 jours avant le traitement par SPRYCEL.

Liste tabulée des effets indésirablesLes effets indésirables suivants, en dehors des anomalies biologiques, ont été observés chez les patients ayant participé aux études cliniques SPRYCEL et lors du suivi post-commercialisation (Tableau 2). Ces effets sont présentés par système classe-organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100); rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000): fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données post-commercialisation disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Table 2 : Résumé tabulé des effets indésirables

Infections et infestations	
Très fréquent	infection (dont infection bactérienne, virale, fongique, non-spécifiée)
Fréquent	pneumonie (dont infection bactérienne, virale et fongique), infection/inflammation

	des voies respiratoires hautes, infection virale herpétique, entérocolite, septicémie (y compris des cas peu fréquents d'issue fatale)
Fréquence «indéterminée»	réactivation de l'hépatite B
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	myélosuppression (y compris anémie, neutropénie, thrombocytopénie)
Fréquent	neutropénie fébrile
Peu fréquent	adénopathie, lymphocytopénie
Rare	érythroblastopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	hypersensibilité (dont érythème noueux)
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	hypothyroïdie
Rare	hyperthyroïdie, thyroïdite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	troubles de l'appétit[a], hyperuricémie
Peu fréquent	syndrome de lyse tumorale, déshydratation, hypoalbuminémie, hypercholestérolémie
Rare	diabète
Affections psychiatriques	
Fréquent	dépression, insomnie
Peu fréquent	anxiété, état confusionnel, affection de l'humeur, diminution de la libido
Affections du système nerveux	
Très fréquent	maux de tête
Fréquent	neuropathie (dont neuropathie périphérique), étourdissement, dysgueusie, somnolence
Peu fréquent	hémorragie du système nerveux central*[b], syncope, tremblements, amnésie, trouble de l'équilibre
Rare	accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, convulsion, névrite optique, paralysie faciale, démence, ataxie
Affections oculaires	
Fréquent	trouble visuel (dont perturbation de la vue, vision trouble et réduction de l'acuité visuelle), sécheresse oculaire
Peu fréquent	Atteinte visuelle, conjonctivite, photophobie, larmoiement
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	acouphènes
Peu fréquent	perte d'audition, vertige
Affections cardiaques	
Fréquent	insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque*[c], épanchement péricardique*, arythmie (dont tachycardie), palpitations
Peu fréquent	infarctus du myocarde (y compris d'issue fatale)*, allongement de l'intervalle QT* à l'électrocardiogramme, péricardite, arythmie ventriculaire (dont tachycardie ventriculaire), angine de poitrine, cardiomégalie, onde T anormale à l'électrocardiogramme, augmentation de la troponine
Rare	cœur pulmonaire, myocardite, syndrome coronaire aigu, arrêt cardiaque, allongement de l'intervalle PR à l'électrocardiogramme, coronaropathie, pleuropéricardite
Fréquence indéterminée	fibrillation auriculaire/flutter atrial
Affections vasculaires	
Très fréquent	hémorragie*[d]
Fréquent	hypertension, flush
Peu fréquent	hypotension, thrombophlébite
Rare	thrombose veineuse profonde, embolie, livedo réticulaire

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	épanchement pleural*, dyspnée
Fréquent	œdème pulmonaire*, hypertension pulmonaire*, infiltration pulmonaire, pneumonie, toux
Peu fréquent:	hypertension artérielle pulmonaire, bronchospasme, asthme
Rare	embolie pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aigu
Fréquence indéterminée	maladie pulmonaire interstitielle
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhée, vomissement, nausée, douleurs abdominales
Fréquent	saignement gastro-intestinal*, colite (dont colite neutropénique), gastrite, inflammation des muqueuses (dont mucite/stomatites), dyspepsie, distension abdominale, constipation, troubles des tissus mous de la bouche
Peu fréquent	pancréatite (y compris pancréatite aigue), ulcère gastro-intestinal haut, œsophagite, ascites*, fissure anale, dysphagie, reflux gastro-oesophagien
Rare	gastro-entéropathie exsudative, iléus, fistule anale
Fréquence indéterminée	hémorragie gastro-intestinale fatale*
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	hépatite, cholécystite, cholestase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	rash cutané[e]
Fréquent	alopécie, dermatite (dont eczéma), prurit, acné, sécheresse cutanée, urticaire, hyperhydrose
Peu fréquent	dermatose neutrophilique, photosensibilité, trouble pigmentaire, panniculite, ulcère cutané, affections bulleuses, trouble unguéal, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, troubles capillaires
Rare	vascularite leucocytoclasique, fibrose de la peau
Fréquence indéterminée	syndrome de Stevens-Johnson[f]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	douleur musculo-squelettique
Fréquent	arthralgie, myalgie, faiblesse musculaire, raideur musculo-squelettique, spasme musculaire
Peu fréquent	rhabdomyolyse, ostéonécrose, inflammation musculaire, tendinite, arthrite
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	atteinte rénale (y compris insuffisance rénale), pollakiurie, protéinurie
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
Rare	avortement
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	gynécomastie, troubles menstruels
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	œdème périphérique[g], fatigue, pyrexie, œdème du visage[h]
Fréquent	asthénie, douleur, douleur dans la poitrine, œdème généralisé*[i], frissons
Peu fréquent	malaise, autre œdème superficiel[j]
Rare	troubles de la démarche
Investigations	
Fréquent	perte de poids, prise de poids
Peu fréquent	augmentation de la phospho-créatine kinase sanguine, augmentation des gamma-glutamyltransférases
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	contusion

[a] Inclut diminution de l'appétit, satiété précoce, augmentation de l'appétit.

[b] 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.

[c] Inclut augmentation du peptide natriurétique cérébral, dysfonctionnement ventriculaire, dysfonctionnement ventriculaire gauche, dysfonctionnement 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.

[d] Exclut les hémorragies gastro-intestinales et les hémorragies du système nerveux central; ces effets indésirables sont reportés dans le système classe-organe des affections gastro-intestinales et des affections du système nerveux respectivement.

[e] Inclut éruption cutanée liée au médicament, érythème, érythème polymorphe, érythrose, rash exfoliant, érythème généralisé, rash génital, rash cutané à la chaleur, milium, miliaire, psoriaisis pustuleux, rash, rash érythémateux, rash folliculaire, rash généralisé, rash maculaire, rash maculo-papuleux, rash papuleux, rash prurigineux, rash pustuleux, rash vésiculaire, exfoliation cutanée, irritation cutanée, éruption cutanée toxique, urticaire vésiculeux et rash vasculitique.

[f] Depuis la commercialisation, des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés. Il n'a pas pu être déterminé si ces effets indésirables cutanéo-muqueux étaient directement liés à SPRYCEL ou aux médicaments concomitants.

[g] Œdème gravitationnel, œdème localisé, œdème périphérique.

[h] Œdème conjonctival, oedème des yeux, gonflement des yeux, œdème des paupières, œdème du visage, des lèvres, œdème maculaire, oedème buccal, oedème orbital, œdème périorbital, gonflement du visage.

[i] Surcharge liquidienne, rétention hydrique, oedème gastro-intestinal, œdème généralisé, œdème, œdème dû à une maladie cardiaque, épanchement périnéphrique, œdème après une procédure, oedème viscéral.

[j] Gonflement des organes génitaux, œdème du site d'incision, œdème génital, oedème du pénis, gonflement du pénis, œdème du scrotum, gonflement de la peau, gonflement des testicules, gonflement vulvo-vaginal.

[*] Pour plus de précisions, voir section " Description d'effets indésirables sélectionnés"

Description d'effets indésirables sélectionnés

Myélosuppression

Le traitement par SPRYCEL est associé à des anémies, des neutropénies et des thrombocytopénies. Leur survenue est plus précoce et plus fréquente chez les patients en phase avancée de LMC ou avec une LAL Ph+ qu'en phase chronique de LMC (voir rubrique 4.4).

Hémorragie

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

Rétention hydrique

Divers effets indésirables, tels qu'épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire et épanchement péricardique avec ou sans œdème superficiel peuvent être décrits sous le terme général de "rétention hydrique".
Dans l'étude chez les patients LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, après un minimum de 60 mois de suivi, 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/un dysfonctionnement 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 cours 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 récurrents. 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 (de 4 à 299 semaines). Moins de 10% des patients avec un épanchement pleural ont présenté des épanchements pleuraux sévères (grade 3 ou 4) liés au traitement par dasatinib. Le délai médian d'apparition du premier épanchement pleural de grade ≥ 3 lié au traitement par dasatinib a été de 175 semaines (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 SPRYCEL, l'utilisation de diurétiques ou d'autres soins médicaux 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 eu des 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 +.

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. Dans ces cas, l'HTAP a été rapportée après initiation du traitement par dasatinib, y compris 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 co-morbidités en plus de la pathologie cancéreuse sous-jacente. Une amélioration des paramètres clinique et hémodynamique 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 SPRYCEL 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 cinq études de Phase II chez des patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, des ECG répétés à valeur initiale et pendant le traitement ont été obtenus à des moments pré-établis et lus de façon centralisée pour 865 patients recevant SPRYCEL à 70 mg deux fois par jour. L'intervalle QT a été corrigé pour le rythme cardiaque selon la méthode de Friderica. A tous les points 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 traités par SPRYCEL lors 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 quant aux signes ou symptômes indiquant un dysfonctionnement cardiaque et doivent être évalués et traités d'une manière appropriée (voir rubrique 4.4).

Réactivation de l'hépatite B
Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance

hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude de Phase III d'optimisation de dose 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/dysfonctionnement cardiaque était plus basse chez les patients traités par SPRYCEL 100 mg une fois par jour que chez ceux traités par SPRYCEL 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 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 (de1-91 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 3a.

Tableau 3a : 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)[a]

	Suivi minimum de 2 ans		**Suivi minimum de 5 ans**		**Suivi minimum de 7 ans**	
	Tous grades	**Grades 3/4**	**Tous grades**	**Grades 3/4**	**Tous grades**	**Grades 3/4**
Terme préférentiel	Pourcentage (%) de patients					
Diarrhée	27	2	28	2	28	2
Rétention hydrique	34	4	42	6	48	7
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
Hémorragie	11	1	11	1	12	1
Saignement gastrointestinal	2	1	2	1	2	1

[a] 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, 3 mois pour les phases blastiques myéloïdes de LMC, 4 mois pour les phases blastiques lymphoïdes et 3 mois pour les LAL Ph+. Les effets indésirables sélectionnés, qui ont été rapportés avec la dose initiale recommandée de 140 mg une fois par jour sont présentés dans le tableau 3b. Une dose de 70 mg deux fois par jour a également été étudiée. La dose de 140 mg une fois par jour a montré un profil d'efficacité comparable à celui de la dose de 70 mg deux fois par jour, mais un profil de tolérance plus favorable.

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

	140 mg une fois par jour n = 304	
	Tous grades	**Grades 3/4**
Terme préférentiel	**Pourcentage (%) de Patients**	
Diarrhée	28	3
Rétention hydrique	33	7
Œdème superficiel	15	< 1
Epanchement pleural	20	6
Œdème généralisé	2	0
Insuffisance cardiaque congestive/ dysfonctionnement cardiaque[b]	1	0
Epanchement péricardique	2	1
Œdème pulmonaire	1	1
Hémorragie	23	8
Saignement gastro-intestinal	8	6

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

Anomalies des paramètres biologiques

Hématologie
Dans l'étude de Phase III de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, après un minimum de 12 mois de suivi, les anomalies biologiques suivantes de grade 3 et 4 ont été rapportées chez des patients prenant SPRYCEL : neutropénie (21%), thrombocytopénie (19%) et anémie (10%). Après un minimum de 60 mois de suivi, les taux cumulatifs de neutropénie, thrombocytopénie et anémie ont été de 29%, 22% et 13%, respectivement.

Chez les patients traités par SPRYCEL, atteints de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée et qui ont présenté une myélosuppression de grade 3 ou 4, la résolution est généralement survenue suite à de brèves interruptions d'administration et/ou des réductions de dose; le traitement a été arrêté définitivement chez 1,6% des patients après un minimum de 12 mois de suivi. 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 rapportés constamment. Cependant, la survenue des cytopénies s'est montrée clairement dépendante de la phase de la maladie. La fréquence des anomalies hématologiques de grade 3 ou 4 est présentée dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Anomalies biologiques hématologiques de grade CTC 3/4 dans les études cliniques chez les patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib[a]

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

[a] Résultats de l'étude de Phase 3 d'optimisation de dose rapportés après 2 ans de suivi.

[b] Résultats de l'étude CA180-034 avec la dose initiale recommandée de 100 mg une fois par jour.

[c] Résultats de l'étude CA180-035 avec la dose initiale recommandée de 140 mg une fois par jour.

Grades CTC : neutropénie (Grade 3 ≥ 0,5–< 1,0 × 10^9/l, Grade 4 < 0,5 × 10^9/l) ; thrombocytopénie (Grade 3 ≥ 25–< 50 × 10^9/l, Grade 4 < 25 × 10^9/l); anémie (hémoglobine Grade 3 ≥ 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 arrêt définitif du traitement dans 5% des cas. La plupart des patients ont poursuivi le traitement sans récidive d'autres signes de myélosuppression.

Biochimie
Dans l'étude de phase III de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, après un minimum de 12 mois de suivi, des cas d'hypophosphatémie de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 4% des patients traités par SPRYCEL, et des augmentations des transaminases, de créatinine et de bilirubine de grades 3 ou 4 ont été rapportées chez ≤ 1% des patients. Après un minimum de 60 mois de suivi, le taux cumulatif d'hypophosphatémie de grade 3 ou 4 a été de 7%, d'augmentation de créatinine et de bilirubine de grades 3 ou 4 a été de 1%, d'augmentation des transaminases est resté à 1%. Les anomalies portant sur ces paramètres biochimiques ne sont pas à l'origine d'arrêts de traitement par SPRYCEL.

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 avancées et dans les LAL Ph+ atteignant 1% à 7% des patients. Cet événement a été habituellement traité par réduction de dose ou par interruption de traitement. Dans l'étude de Phase III d'optimisation de dose dans le traitement de la LMC en phase chronique, des élévations de transaminases ou de bilirubine de grades 3 ou 4 ont été rapportées chez ≤ 1% des patients avec une incidence faible, similaire dans les quatre groupes de traitement. Dans l'étude de Phase III d'optimisation de dose dans le traitement de la LMC en phase avancée et de la LAL Ph+, des élévations de transaminases ou de bilirubine de grades 3 ou 4 ont été rapportées chez 1 à 5% des patients dans tous les groupes de traitement.

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

grade 3 ou 4 ont été rapportées chez moins de 1% des patients en phase chronique de LMC et cette fréquence était augmentée de 1 à 4% chez les patients en phase avancée de LMC.

Autre population spéciale
Bien que le profil de tolérance de SPRYCEL dans la population âgée soit similaire à celui dans la population plus jeune, les patients âgés de 65 ans et plus sont plus sujets aux effets indésirables fréquemment rapportés tels que fatigue, épanchement pleural, dyspnée, toux, hémorragie gastro-intestinale basse et perturbation 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 être étroitement surveillés (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 système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiquse, inhibiteusr de protéine kinase, Code ATC: LO1XE06

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

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

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

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

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

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

Au total, 2 712 patients ont été inclus dans les essais cliniques dont 23% étaient âgés de ≥ 65 ans et 5% de ≥ 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 SPRYCEL 100 mg une fois par jour soit imatinib 400 mg une fois par jour. Le critère principal était le taux de Réponse Cytogénétique Complète confirmée (RCyCc) dans les 12 mois. Les critères secondaires incluaient le temps en RCyCc (mesure de la durabilité de la réponse), le temps jusqu'à RCyCc, le taux de réponse moléculaire majeure (RMM), le temps jusqu'à 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. L'étude est en cours.

519 patients au total ont été randomisés dans un groupe de traitement: 259 dans le groupe SPRYCEL et 260 dans le groupe imatinib. Les caractéristiques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement quant à l'âge (l'âge médian était de 46 ans pour le groupe SPRYCEL et de 49 ans pour le groupe imatinib avec 10% et 11% de patients âgés de 65 ans ou plus, respectivement), au sexe (femmes 44% et 37%, respectivement), et 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 SPRYCEL et imatinib (risque bas : 33% et 34%; risque intermédiaire 48% et 47%; risque élevé: 19% et 19%, respectivement). Avec un minimum de 12 mois de suivi, 85% des patients randomisés dans le groupe SPRYCEL et 81% des patients randomisés dans le groupe imatinib recevaient toujours le traitement de première intention. Un arrêt de traitement dans les 12 mois pour cause de progression de la maladie est survenu chez 3% des patients traités par SPRYCEL et chez 5% des patients traités par imatinib.
Après un minimum de 60 mois de suivi, 60% des patients randomisés dans le groupe SPRYCEL et 63% des patients randomisés dans le groupe imatinib recevaient toujours le traitement de première intention. Un arrêt de traitement dans les 60 mois pour cause de progression de la maladie est survenu chez 11% des patients traités par SPRYCEL et chez 14% des patients traités par imatinib.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 5. Dans les 12 premiers mois du traitement, une proportion statistiquement significative plus grande de patients dans le groupe SPRYCEL a atteint une RCyCc comparés aux patients dans le groupe imatinib. L'efficacité de SPRYCEL a été constamment démontrée dans les divers sous-groupes, y compris âge, sexe et score de Hasford à l'inclusion.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité dans une étude de phase 3 chez des patients présentant une LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée

	SPRYCEL n= 259	imatinib n= 260	p-value
	Taux de réponse (95% IC)		
Réponse cytogénétique			
dans les 12 mois			
RCyCc [a]	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1–71,9)	p< 0,007*
RCyC [b]	85,3% (80,4-89,4)	73.5% (67,7-78,7)	—
dans les 24 mois			
RCyCc [a]	80,3%	74,2%	—
RCyC [b]	87,3%	82,3%	—
dans les 36 mois			
RCyCc [a]	82,6%	77,3%	—
RCyC [b]	88,0%	83,5%	—
dans les 48 mois			
RCyCc [a]	82.6%	78.5%	—
RCyC [b]	87.6%	83.8%	—
dans les 60 mois			
RCyCc[a]	83,0%	78,5%	—
RCyC[b]	88,0%	83,8%	—
Réponse moléculaire majeure[c]			
12 mois	52,1% (45,9–58,3)	33.8% (28,1–39,9)	p< 0,00003*
24 mois	64,5% (58,3-70,3)	50%(43,8-56,2)	—
36 mois	69,1% (63,1-74,7)	56,2%(49,9-62,3)	—
48 mois	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 mois	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
	Hazard ratio (HR)		
	dans les 12 mois (99.99% IC)		
Temps jusqu'à RCyCc	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Temps jusqu'à RMM	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Durabilité de la RCyCc	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
	dans les 24 mois (95% IC)		
Temps jusqu'à RCyCc	1,49 (1,22-1,82)		—
Temps jusqu'à RMM	1,69 (1,34-2,12)		—
Durabilité de la RCyCc	0,77 (0,55-1,10)		—
	dans les 36 mois (95% IC)		
Temps jusqu'à RCyCc	1,48 (1,22-1,80)		—
Temps jusqu'à RMM	1,59 (1,28-1,99)		—

Durabilité de la RCyCc	0,77 (0,53-1,11)	—
	Dans les 48 mois (95% IC)	
Temps jusqu'à RCyCc	1,45 (1,20-1,77)	—
Temps jusqu'à RMM	1,55 (1,26-1,91)	—
Durabilité de la RCyCc	0,81 (0,56-1,17)	—
	dans les 60 mois (95% IC)	
Temps jusqu'à RCyCc	1,46 (1,20-1,77)	p=0,0001
Temps jusqu'à RMM	1,54 (1,25-1,89)	p < 0,0001
Durabilité de la RCyCc	0,79 (0,55-1,13)	p=0,1983

a Une réponse cytogénétique complète confirmée (RCyCc) est définie comme une réponse enregistrée à deux occasions consécutives (à un intervalle d'au moins 28 jours).

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

c 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 sanguins périphériques, quantification standardisée selon l'échelle internationale. Il s'agit de taux cumulatifs représentant un suivi minimum pour la période spécifiée.

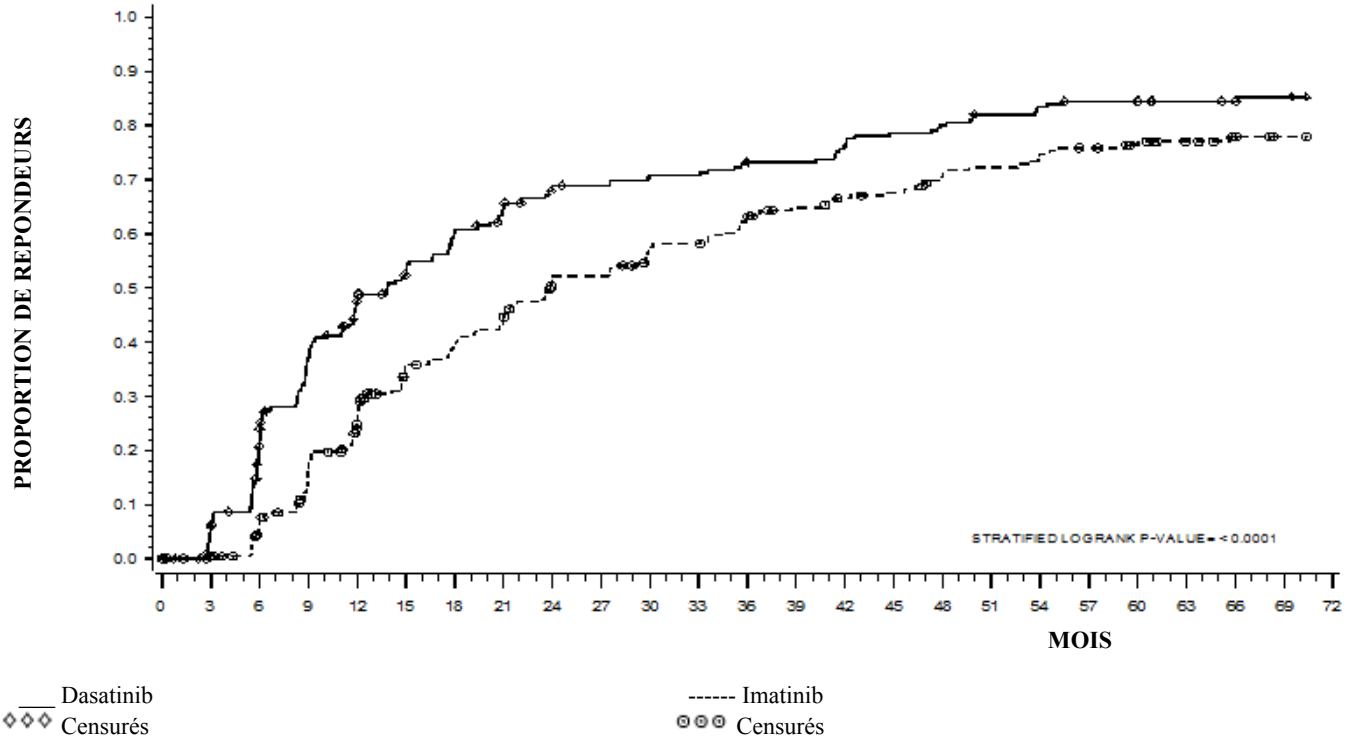
*Ajusté pour le score de Hasford et indique une significativité statistique à un degré de significativité nominal prédéfini.

IC = intervalle de confiance.

Après 60 mois de suivi, le temps médian jusqu'à RCyCc était de 3,1 mois dans le groupe SPRYCEL et de 5,8 mois dans le groupe imatinib chez les patients avec une RCyC confirmée. Le temps médian jusqu'à RMM après 60 mois de suivi était de 9,3 mois dans le groupe SPRYCEL et de 15,0 mois dans le groupe imatinib chez les patients avec une RMM. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus à 12 mois, 24 mois et 36 mois.

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

Figure 1 : Estimation Kaplan-Meier du temps jusqu'à réponse moléculaire majeure (RMM)

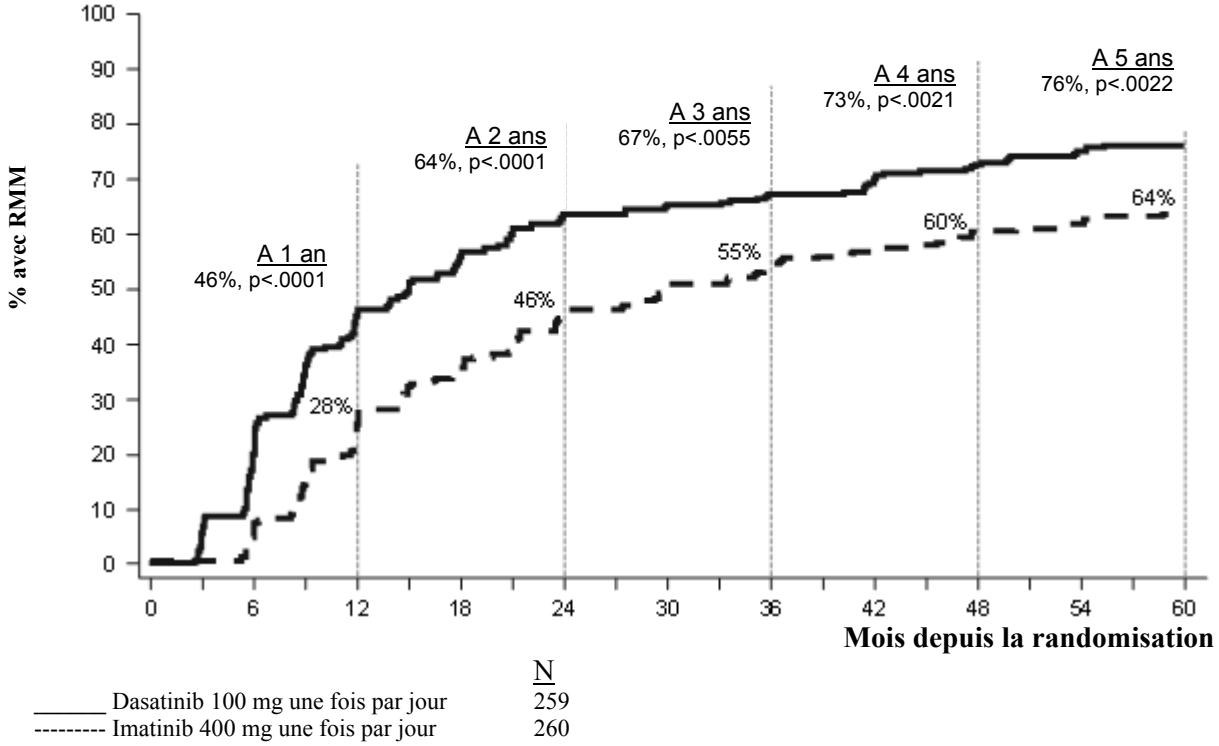


GROUPE	# REPONDEURS / # RANDOMISES	HAZARD RATIO (IC95%)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib sur imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

Les taux de RCyCc dans les groupes de traitement SPRYCEL 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%) étaient en cohérence avec le critère primaire. Les taux de RMM dans les groupes de traitement SPRYCEL 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%) étaient aussi en cohérence avec le critère primaire.

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

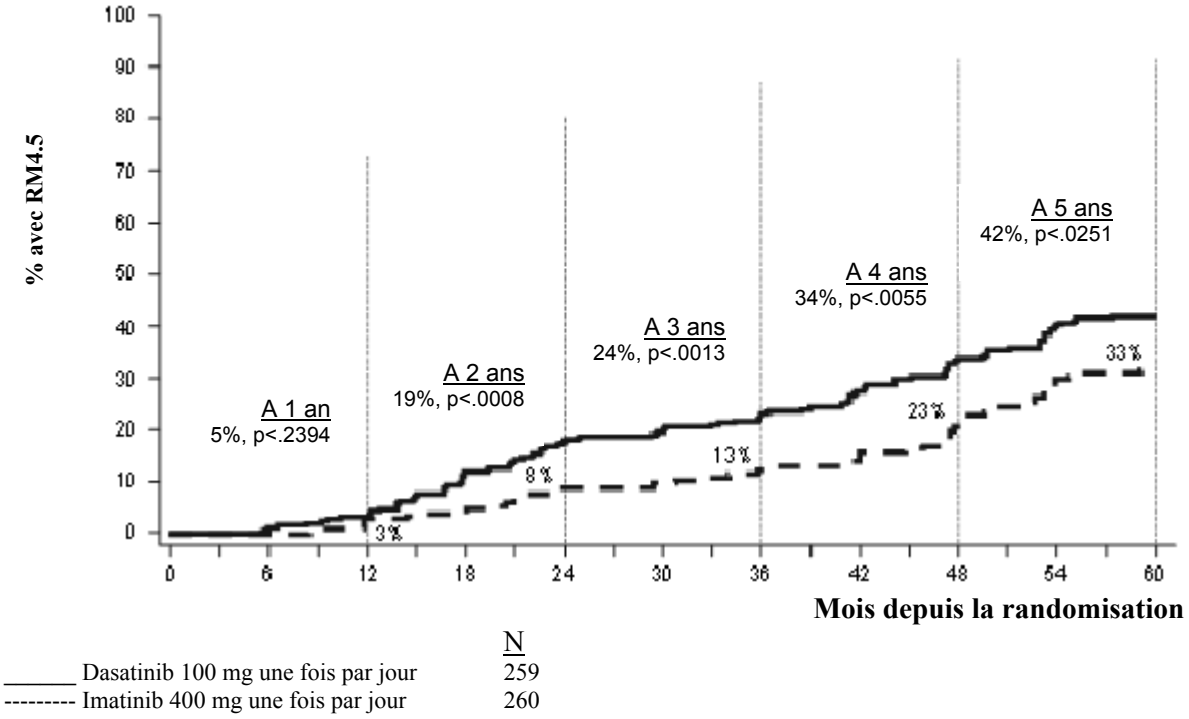
Figure 2 : Taux de RMM au cours du temps - tous les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, randomisés dans une étude de Phase 3



La proportion de patients ayant obtenu un ratio BCR-ABL ≤ 0,01% (diminution de 4-log) à tout moment était plus élevée dans le groupe SPRYCEL que dans le groupe imatinib (54,1% versus 45%). La proportion de patients obtenant un ratio BCR-ABL ≤ 0,0032% (diminution de 4,5-log) à tout moment était plus élevée dans le groupe SPRYCEL que dans le groupe imatinib (44% versus 34%).

Les taux de RM4.5 au cours du temps sont représentés graphiquement à la Figure 3. Ces taux étaient toujours plus élevés chez les patients traités par dasatinib que chez les patients traités par imatinib.

Figure 3 : Taux de RM4.5 au cours du temps - tous les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiqués, 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 SPRYCEL que dans le groupe imatinib (risque faible : 90% et 69% ; risque intermédiaire : 71% et 65% ; risque élevé : 67% et 54%, respectivement).

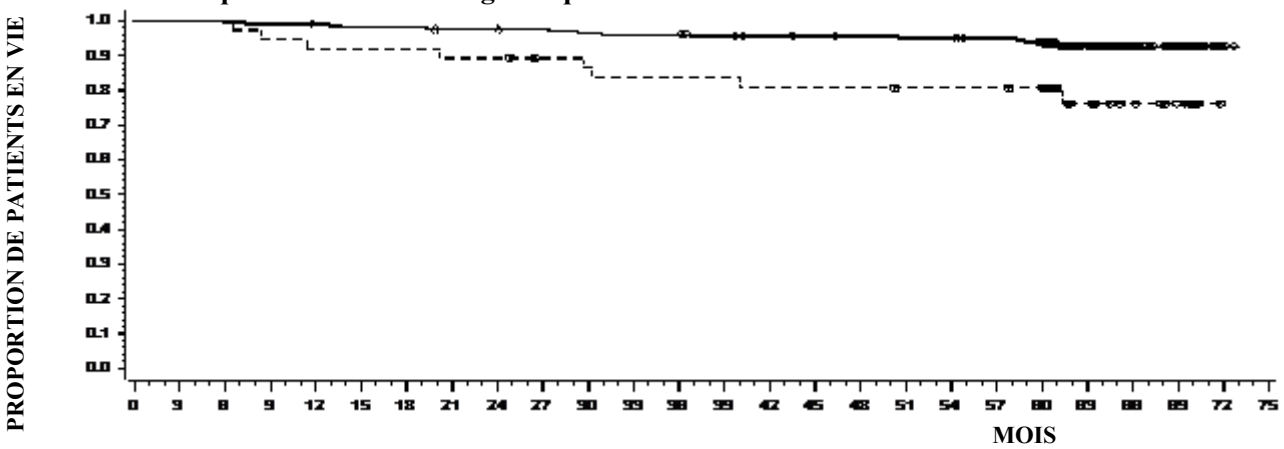
Dans une analyse supplémentaire, plus de patients traités par dasatinib (84%) ont obtenu une réponse moléculaire précoce (définie par des niveaux BCR-ABL ≤ 10% à 3 mois) comparativement aux patients traités par imatinib (64%). Les patients ayant obtenu une réponse moléculaire précoce présentaient un risque inférieur de transformation, un taux plus élevé de survie sans progression (SSP) et un taux plus élevé de survie globale (SG), comme présenté dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Patients sous dasatinib avec BCR-ABL ≤ 10% et > 10% à 3 mois

Dasatinib N = 235	**Patients avec BCR-ABL ≤ 10% à 3 mois**	**Patients avec BCR-ABL > 10% 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 (95% IC)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Taux de SG à 60 mois (95% IC)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Le taux de SG à des temps 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 ≤ 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 (≤ 10% ou > 10%) à 3 mois - étude de Phase 3 chez des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée



Patients à risque

<=10%	198	198	197	196	195	193	193	191	191	190	188	187	187	184	182	181	180	179	179	177	171	96	54	29	3	0
>10%	37	37	37	35	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	28	28	27	27	27	26	15	10	6	0	0

___ ≤ 10 % ◊◊◊ Censuré

------ > 10 % ⊙⊙⊙ Censuré

GROUPE	# DECES / # patients du graphique	MÉDIANE (IC 95 %)	HAZARD RATIO (IC 95%)
≤ 10 %	14/198	.(. - .)	
> 10 %	8/37	.(. - .)	
			0,29 (0,12 – 0,69)

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 RCyC ou RCy partielle, 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 moins 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 sur la SG (HR 1,01, IC 95% : 0,58 à 1,73, p=0,9800) et la SSP (HR 1,00, IC 95% : 0,58 à 1,72, p=0,9998) entre dasatinib et 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, multicentrique a été menée chez des patients en échec d'un traitement préalable par imatinib à 400 ou 600 mg. Les patients ont été randomisés (2 :1) pour recevoir respectivement soit dasatinib (70 mg deux fois par jour) soit imatinib (400 mg deux fois par jour). Un changement de bras de traitement était autorisé en cas de progression de la maladie ou d'intolérance au traitement non contrôlables par une modification de dose. Le critère principal était la RCyM à 12 semaines. Les résultats sont disponibles pour 150 patients: 101 étaient randomisés dans le groupe dasatinib et 49 dans le groupe imatinib (tous résistants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et la randomisation était de 64 mois dans le bras dasatinib et de 52 mois dans le bras

imatinib. Tous les patients étaient largement prétraités. Sous imatinib une réponse hématologique complète (RHC) antérieure avait été obtenue chez 93% de l'ensemble de cette population. Une RCyM à l'imatinib avait été obtenue antérieurement chez respectivement 28% et 29% des patients randomisés dans les bras dasatinib et imatinib.
La durée médiane du traitement a été de 23 mois dans le bras dasatinib (avec 44% des patients traités pendant plus de 24 mois à ce jour) et 3 mois pour imatinib (avec 10% des patients traités pendant plus de 24 mois à ce jour). Quatre-vingt-treize pour cent des patients dans le bras dasatinib et 82% des patients dans le bras imatinib ont atteint une RHC avant tout changement de bras (cross-over).

Après 3 mois, une RCyM a été observée plus souvent dans le bras dasatinib (36%) que dans le bras imatinib (29%). Notamment, 22% des patients ont atteint une Réponse Cytogénétique Complète (RCyC) dans le bras dasatinib contre seulement 8% dans le bras imatinib. Avec un traitement et un suivi plus long (médian de 24 mois), une RCyM a été obtenue chez 53% des patients traités par dasatinib (RCyC obtenue chez 44% d'entre eux) et chez 33% des patients traités par imatinib (RCyC obtenue chez 18% d'entre eux) avant changement de bras. Parmi les patients ayant reçu imatinib 400 mg avant l'entrée dans l'étude, une RCyM a été obtenue chez 61% des patients dans le bras dasatinib et chez 50% des patients dans le bras imatinib.
Selon l'estimation de Kaplan-Meier, la proportion de patients ayant conservé une RCyM pendant 1 an était de 92% (IC 95% : [85%-100%]) pour dasatinib (97% de RCyC, IC 95% : [92%-100%]) et de 74% (IC 95% : [49%-100%]) pour imatinib (100% de RCyC). La proportion de patients ayant conservé une RCyM pendant 18 mois était de 90% (IC 95% : [82%-98%]) pour dasatinib (94% de RCyC, IC 95% : [87%-100%]) et de 74% (IC 95% : [49%-100%]) pour imatinib (100% de RCyC).

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

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

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

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

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

résistants à l'imatinib n'ayant jamais eu de RCyM antérieure sous imatinib (n= 188) ont obtenu une RCyM avec dasatinib.
Il y avait 45 mutations BCR-ABL différentes chez 38% des patients inclus dans cette étude clinique. Une réponse hématologique complète ou une RCyM a pu être obtenue pour tous les types de mutation BCR-ABL associés à une résistance à l'imatinib sauf la mutation T315I. Les taux de RCyM à 2 ans étaient semblables quelque soit le statut mutationnel initial: toute mutation BCR-ABL, mutation de la boucle P ou absence de mutation (63%, 61% et 62%, respectivement).

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

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

LMC en phase accélérée
Une étude ouverte, bras unique, multicentrique a été menée chez des patients intolérants ou résistants à l'imatinib. Un total de 174 patients a reçu dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (161 patients résistants et 13 intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 82 mois. La durée médiane du traitement par dasatinib a été de 14 mois avec 31% de patients traités pendant > 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (évaluée chez 41 patients avec une RCyC) était de 46% à 24 mois. Des résultats complémentaires d'efficacité sont présentés dans le Tableau 7.

LMC en phase blastique myéloïde
Une étude ouverte, bras unique, multicentrique a été menée chez des patients intolérants ou résistants à l'imatinib. Un total de 109 patients a reçu dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (99 patients résistants et 10 intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement a été de 48 mois. La durée médiane du traitement par dasatinib a été de 3,5 mois avec 12% de patients traités pendant > 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (évaluée chez 19 patients avec une RCyC) était de 68% à 24 mois. Des résultats complémentaires d'efficacité sont présentés dans le Tableau 7.

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

Tableau 7 : Efficacité de SPRYCEL dans les études cliniques de phase II à bras unique[a]

	Chronique (n= 387)	Accéléré (n= 174)	Blastique myéloïde (n= 109)	Blastique lymphoïde (n= 48)	LAL Ph+ (n= 46)
Réponse hématologique [b] (%)					
RHMa (IC à 95%)	n/a	**64% (57-72)**	**33% (24-43)**	**35% (22-51)**	**41% (27-57)**
RHC (IC à 95%)	**91% (88-94)**	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (IC à 95%)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Durée de la RHMa (%, selon l'estimation de Kaplan-Meier)					
A 1 an	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
A 2 ans	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Réponse cytogénétique[c] (%)					
RCyM (IC à 95%)	**62% (57-67)**	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
RCyC (IC à 95%)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Survie (%, selon les estimations de Kaplan-Meier)					
Survie sans progression A 1 an	97% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-44)	14% (3-25)	21% (9-34)
A 2 ans	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Globale A 1 an	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
A 2 ans	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

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

[a] Les chiffres en gras correspondent aux résultats des critères primaires.

[b] Critère de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après 4 semaines): Réponse hématologique majeure: (RHMa) = Réponse Hématologique Complète (RHC) + absence de signe de leucémie (NEL)

RHC (LMC chronique): numération leucocytaire ≤ LSN, plaquettes < 450 000/mm^3, absence de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique, myélocytes + métamyélocytes dans le sang périphérique < 5%, basophiles circulants dans le sang périphérique < 20%, et absence de toute localisation extramédullaire.

RHC (LMC avancée / LAL Ph+): numération leucocytaire ≤ LSN, PN (polynucléaires neutrophiles) ≥ 1 000/mm^3, plaquettes ≥ 100 000/mm^3, absence de blaste ou de promyélocyte dans le sang périphérique, blastes médullaires ≤ 5%, myélocytes + métamyélocytes dans le sang périphérique < 5%, basophiles circulants dans le sang périphérique < 20% et absence de toute localisation extramédullaire.

NEL (absence de signe de leucémie): mêmes critères que pour la RHC mais PN ≥ 500/mm^3 et < 1 000/mm^3, et plaquettes ≥ 20 000/mm^3 et ≤ 100 000/mm^3.

[c] Critère de réponse cytogénétique: complète (0% de métaphases Ph+) ou partielle (> 0% - 35%). Réponse Cytogénétique Majeure (RCyM) (0% - 35%) associant les réponses complète et partielle.

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

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

Etudes cliniques de Phase III 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, ouvertes, ont été menées afin d'évaluer l'efficacité de dasatinib administré une fois par jour comparé à une administration deux fois par jour. Les résultats décrits ci-dessous sont basés sur un suivi minimum de 2 ans et 7 ans après le début du traitement par dasatinib.

Etude 1

Dans l'étude en phase chronique de LMC, le critère primaire était la RCyM chez les patients résistants à l'imatinib. Le principal critère secondaire était la RCyM par niveau de dose totale quotidienne chez les patients résistants à l'imatinib. Les autres critères secondaires comprenaient la durée de la RCyM, la SSP et la survie globale. Un total de 670 patients, dont 497 étaient résistants à l'imatinib, ont été randomisés dans les groupes dasatinib 100 mg une fois par jour, 140 mg une fois par jour, 50 mg deux

fois par jour ou 70 mg deux fois par jour. La durée médiane de traitement pour tous les patients encore sous traitement avec un suivi minimum de 5 ans (n=205) était de 59 mois (de 28 à 66 mois). La durée médiane de traitement pour tous les patients avec un suivi de 7 ans était de 29,8 mois (de < 1 à 92,9 mois).

L'efficacité a été obtenue dans tous les groupes de traitement par le dasatinib, avec en ce qui concerne le critère primaire, un schéma une prise par jour démontrant une efficacité comparable (non-infériorité) à celle du schéma deux prises par jour (différence dans la RCyM 1,9%; intervalle de confiance à 95% [-6,8% - 10,6%]) ; toutefois, la dose de 100 mg une fois par jour a démontré une amélioration de la sécurité et de la tolérance. Les résultats d'efficacité sont présentés dans les Tableaux 8 et 9.

Tableau 8 : Efficacité de SPRYCEL dans l'étude de phase III d'optimisation de dose : phase chronique de LMC chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib (résultats à 2 ans)[a]

Tous les patients	**n=167**
patients résistants à l'imatinib	**n=124**
Taux de Réponse hématologique[b] (%) (IC 95 %)	
RHC	**92% (86–95)**
Réponse cytogénétique[c] (%) (IC 95%)	
RCyM	
Tous les patients	**63% (56–71)**
Patients résistants à l'imatinib	**59% (50–68)**
RCyC	
Tous les patients	**50% (42–58)**
Patients résistants à l'imatinib	**44% (35–53)**
Réponse moléculaire majeure chez les patients ayant obtenu une RCyC[d] (%) (IC 95%)	
Tous les patients	**69% (58–79)**
Patients résistants à l'imatinib	**72% (58–83)**

[a] Résultats rapportés avec la dose initiale recommandée de 100 mg une fois par jour.

[b] Critères de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après 4 semaines) : Réponse hématologique complète (RHC) (LMC chronique) : GB ≤ LSN, plaquettes < 450 000/mm^3, pas de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique, < 5% myelocytes + métamyélocytes dans le sang périphérique, basophiles < 20% dans le sang périphérique, et aucune participation extra-médullaire.

[c] Critères de réponse cytogénétique : complète (0% de métaphases Ph +) ou partielle (> 0%-35 %). RCyM (0%-35%) associant les réponses complète et partielle.

[d] Critères de réponse moléculaire majeure : définie par un taux de transcrits de BCR-ABL/transcrits contrôles ≤ 0,1% par RQ-PCR dans les échantillons de sang périphérique.

Tableau 9 : Efficacité à long terme de SPRYCEL dans l'étude de phase III d'optimisation de dose : patients en phase chronique de LMC résitants ou intolérants à l'imatinib[a]

	Période de suivi minimum			
	1 an	**2 ans**	**5 ans**	**7 ans**
Réponse moléculaire majeure				
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)
Survie sans progression[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)
Survie globale				
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)

[a] Résultats rapportés pour la dose initiale recommandée de 100 mg une fois par jour.

[b] La progression a été définie par une élévation du taux de GB, une perte de RHC ou de RCyM, une augmentation ≥ 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 évènements en incluant les traitements ultérieurs.

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

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

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

Sur le critère primaire d'efficacité, le schéma une prise par jour a démontré une efficacité comparable (non-infériorité) à celle du schéma deux prises par jour (différence dans la RHMa de 0,8%; intervalle de confiance [-7,1% - 8,7%]) ; toutefois, la dose de 140 mg une fois par jour a démontré une amélioration de la sécurité et de la tolérance.
Les taux de réponse sont présentés dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Efficacité de SPRYCEL dans l'étude de Phase III d'optimisation de dose: phase avancée de LMC et LAL Ph+ (résultats à 2 ans)[a]

	Accélérée (n= 158)	**Blastique myéloïde (n= 75)**	**Blastique lymphoïde (n= 33)**	**LAL Ph+ (n= 40)**
RHMa[b] (IC à 95%)	66% (59-74)	28% (18-40)	42% (26-61)	38% (23-54)

RHC[b] (IC à 95%)	47% (40-56)	17% (10-28)	21% (9-39)	33% (19-49)
NEL[b] (IC à 95%)	19% (13-26)	11% (5-20)	21% (9-39)	5% (1-17)
RCyMa[c] (IC à 95%)	39% (31-47)	28% (18-40)	52% (34-69)	70% (54-83)
RCyC (IC à 95%)	32% (25-40)	17% (10-28)	39% (23-58)	50% (34-66)

[a] Résultats rappportés avec la dose initiale recommandée de 140 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2).
[b] Critère de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après 4 semaines): Réponse hématologique majeure (RHMa) = réponse hématologique complète (RHC) + pas de preuve de leucémie (NEL).
RHC: numération leucocytaire ≤ LSN, PNN≥ 1 000/mm^3, plaquettes ≥ 100 000/mm^3, absence de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique, blastes myéloïdes et sang ≤ 5%, myélocytes plus métamyélocytes dans le sang périphérique < 5%, basophiles dans le sang périphérique < 20%, et pas d'envahissement extra-médullaire.
NEL: mêmes critères que pour la RHC mais ANC≥ 500/mm^3 et < 1 000/mm^3, ou plaquettes ≥ 20 000/mm^3 et ≤ 100 000/mm^3
[c] CyM associe les réponses complète (0%Ph+ en métaphase) et partielle (> 0%-35%)
IC= Intervalle de Confiance LNS: limite normale supérieure

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 sous traitement par la dose de 140 mg une fois par jour, la durée médiane de RHMa était de 8 mois; la médiane de SSP était de 4 mois et la médiane de survie globale était de 8 mois. Chez les patients en phase blastique lymphoïde de LMC sous traitement 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+ sous traitement 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
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec SPRYCEL dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie (translocation BCR-ABL) et la leucémie aigue lymphoblastique à chromosome Philadelphie (translocation BCR-ABL) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

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

Altérations des fonctions hépatique et rénale
Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dasatinib en dose unique ont été évalués chez 8 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ayant reçu une dose de 50 mg et chez 5 patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ayant reçu une dose de 20 mg, comparativement à des sujets sains ayant reçu 70 mg de dasatinib. La C_{max} moyenne et l'ASC de dasatinib ajustée pour la dose de 70 mg ont diminué de 47% et 8% respectivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la C_{max} moyenne et l'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).

Dasatinib et ses métabolites sont peu excrétés par le rein.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

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

L'activité *in vitro* du dasatinib sur hERG et sur les fibres de Purkinje suggèrent un potentiel prolongement de la repolarisation ventriculaire cardiaque (intervalle QT). Cependant, dans une étude

de dose unique *in vivo* sur des singes conscients soumis à des mesures télémétriques, il n'a pas été constaté de changement de l'intervalle QT ou de l'aspect des ondes de l'ECG.

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

Dans une étude conventionnelle évaluant la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, dasatinib n'a pas affecté la fertilité des males 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, 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 fœtal chez le rat et le lapin. Ces effets sont survenus à des doses qui n'induisaient pas de toxicité maternelle indiquant que dasatinib est un toxique sélectif de la reproduction depuis l'implantation jusqu'à l'achèvement de l'organogenèse.

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

Dans une étude de cancérogénicité menée sur 2 ans, des doses de dasatinib à 0,3 , 1 , et 3 mg/kg/jour ont été administrées à des rats par voie orale. L'exposition à la plus forte dose a entraîné un niveau plasmatique (ASC) généralement équivalent à l'exposition chez l'homme aux doses initiales recommandées allant de 100 mg à 140 mg par jour. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence groupée des carcinomes épidermoïdes, des papillomes de l'utérus et du col de l'utérus chez les femelles traitées par de fortes doses, et des adénomes de la prostate chez les males traités avec de faibles doses a été observée. La pertinence de ces données chez l'homme n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de magnésium

Pelliculage
Hypromellose
Dioxyde de titane
Macrogol 400

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

SPRYCEL 20 mg, 50 mg, 70 mg comprimés pelliculés
Plaquettes thermoformées Alu/Alu (plaquettes thermoformées calendaires ou plaquettes thermoformées unidoses)
Flacon de polyéthylène de haute densité (PEHD) muni d'une fermeture "sécurité enfant" en polypropylène.

Boîte contenant 56 comprimés pelliculés dans 4 plaquettes thermoformées calendaires de 14 comprimés pelliculés chacune.

Boîte contenant 60 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

Boîte contenant 1 flacon de 60 comprimés pelliculés.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg, 140 mg comprimés pelliculés
Plaquettes thermoformées Alu/Alu (plaquettes thermoformées unidoses)
Flacon de polyéthylène de haute densité (PEHD) muni d'une fermeture "sécurité enfant" en polypropylène.

Boîte contenant 30 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

Boîte contenant 1 flacon de 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 santé soit exposés à la substance active.
Cependant, les professionnels de santé doivent porter des gants de chimiothérapie jetables, dans le cas où les comprimés pelliculés sont involontairement écrasés ou cassés, ceci de manière à minimiser les risques d'exposition dermique.

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

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

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

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SPRYCEL 20 mg comprimés pelliculés

EU/1/06/363/004
EU/1/06/363/007
EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg comprimés pelliculés
EU/1/06/363/005
EU/1/06/363/008
EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg comprimés pelliculés
EU/1/06/363/006
EU/1/06/363/009
EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg comprimés pelliculés
EU/1/06/363/013
EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg comprimés pelliculés
EU/1/06/363/011
EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg comprimés pelliculés
EU/1/06/363/015
EU/1/06/363/014

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 20 novembre 2006
Date de dernier renouvellement: 20 novembre 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (Voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOITE ET ETIQUETTE POUR LE CONDITIONNEMENT EN FLACON
BOITE POUR LE CONDITIONNEMENT EN PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SPRYCEL 20 mg comprimés pelliculés
dasatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de dasatinib (monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: contient du lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés pelliculés
60 x 1 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/363/004 - 56 comprimés pelliculés (plaquette thermoformée)
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 comprimés pelliculés (plaquette thermoformée unidose)
EU/1/06/363/001 - 60 comprimés pelliculés (flacon)

13. NUMÉRO DU LOT

Boîte Extérieure:
Lot

Etiquette du flacon:
Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Boîte Extérieure:
sprycel 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

BLISTER

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SPRYCEL 20 mg comprimés
dasatinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Conditionnement calendaire:
Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOITE ET ETIQUETTE POUR LE CONDITIONNEMENT EN FLACON
BOITE POUR LE CONDITIONNEMENT EN PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SPRYCEL 50 mg comprimés pelliculés
dasatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de dasatinib (monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: contient du lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés pelliculés
60 x 1 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/363/005 - 56 comprimés pelliculés (plaquette thermoformée)
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 comprimés pelliculés (plaquette thermoformée unidose)
EU/1/06/363/002 - 60 comprimés pelliculés (flacon)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Boîte Extérieure:
sprycel 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

BLISTER

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SPRYCEL 50 mg comprimés
dasatinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Conditionnement calendaire:
Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOITE ET 'ETIQUETTE FLACON POUR LE CONDITIONNEMENT EN FLACON
BOITE POUR LE CONDITIONNEMENT EN PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SPRYCEL 70 mg comprimés pelliculés
dasatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 70 mg de dasatinib (monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: contient du lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés pelliculés
60 x 1 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/363/006 - 56 comprimés pelliculés (plaquette thermoformée)
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 comprimés pelliculés (plaquette thermoformée unidose)
EU/1/06/363/003 - 60 comprimés pelliculés (flacon)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Boîte Extérieure:
sprycel 70 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

BLISTER

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SPRYCEL 70 mg comprimés
dasatinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Conditionnement calendaire:
Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOITE ET ETIQUETTE FLACON POUR LE CONDITIONNEMENT EN FLACON
BOITE POUR LE CONDITIONNEMENT EN PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SPRYCEL 80 mg comprimés pelliculés
dasatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de dasatinib (monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: contient du lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 x 1 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 comprimés pelliculés (plaquette thermoformée unidose)
EU/1/06/363/012 - 30 comprimés pelliculés (flacon)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Boîte Extérieure:
sprycel 80 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

BLISTER

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SPRYCEL 80 mg comprimés
dasatinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOITE ET ETIQUETTE FLACON POUR LE CONDITIONNEMENT EN FLACON
BOITE POUR LE CONDITIONNEMENT EN PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SPRYCEL 100 mg comprimés pelliculés
dasatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de dasatinib (monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: contient du lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 x 1 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 comprimés pelliculés (plaquette thermoformée unidose)
EU/1/06/363/010 - 30 comprimés pelliculés (flacon)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Boîte Extérieure:
sprycel 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

BLISTER

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SPRYCEL 100 mg comprimés
dasatinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOITE ET ETIQUETTE FLACON POUR LE CONDITIONNEMENT EN FLACON
BOITE POUR LE CONDITIONNEMENT EN PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SPRYCEL 140 mg comprimés pelliculés
dasatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 140 mg de dasatinib (monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: contient du lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 x 1 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 comprimés pelliculés (plaquette thermoformée unidose)
EU/1/06/363/014 - 30 comprimés pelliculés (flacon)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Boîte Extérieure:
sprycel 140 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

BLISTER

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SPRYCEL 140 mg comprimés
dasatinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

SPRYCEL 20 mg comprimés pelliculés
SPRYCEL 50 mg comprimés pelliculés
SPRYCEL 70 mg comprimés pelliculés
SPRYCEL 80 mg comprimés pelliculés
SPRYCEL 100 mg comprimés pelliculés
SPRYCEL 140 mg comprimés pelliculés
dasatinib

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que SPRYCEL et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SPRYCEL
3. Comment prendre SPRYCEL
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver SPRYCEL
6. Contenu de l'emballage et autre informations

1. Qu'est-ce que SPRYCEL et dans quel cas est-il utilisé?

SPRYCEL contient la substance active dasatinib. Ce traitement est utilisé pour traiter la leucémie myéloïde chronique (LMC), chez les patients adultes. La leucémie est un cancer touchant les globules blancs du sang. Ces cellules permettent habituellement à l'organisme de lutter contre les infections. Les personnes atteintes de LMC, présentent une prolifération incontrôlée des globules blancs appelés granulocytes. SPRYCEL permet de lutter contre la prolifération de ces cellules leucémiques.

SPRYCEL est également utilisé pour traité la leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) à chromosome philadelphie (Ph+), et des LMC en phase blastique lymphoïde, chez les patients adultes pour lesquels les traitements antérieurs ne sont pas bénéfiques. Chez les personnes atteintes de LAL, les globules blancs appelés lymphocytes ont une croissance trop rapide et une durée de vie trop longue. SPRYCEL permet de lutter contre la prolifération de ces cellules leucémiques.

Si vous avez des questions sur la manière dont agit SPRYCEL ou sur les raisons pour lesquelles il vous a été prescrit, veuillez interroger votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaitre avant de prendre SPRYCEL?

Ne prenez jamais SPRYCEL

- **si vous êtes allergique** à dasatinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre SPRYCEL

- si vous prenez **des médicaments fluidifiant le sang** ou des médicaments pour prévenir la formation de caillot sanguin (voir Autres médicaments et SPRYCEL)
- si vous présentez **des problèmes de foie, des problèmes cardiaques**, ou si vous en avez déjà eu.
- si vous avez **des difficultés à respirer, des douleurs dans la poitrine ou si vous toussez** lorsque vous prenez SPRYCEL: ceci peut être un signe évoquant la présence de liquide dans les poumons ou dans le thorax (peut être plus fréquent chez les patients âgés de 65 ans et plus), ou un signe de changement dans les vaisseaux sanguins qui amènent le sang aux poumons.
- si vous avez déjà eu ou pouviez avoir actuellement une hépatite B. En effet, SPRYCEL pourrait réactiver votre hépatite B, ce qui peut être fatal dans certains cas. Les patients seront étroitement surveillés par leur médecin afin de détecter tout signe d'infection avant l'instauration du traitement.

Votre médecin vous surveillera régulièrement de manière à vérifier que le traitement par SPRYCEL produit les effets escomptés. Vous aurez également des contrôles sanguins réguliers durant toute la durée du traitement par SPRYCEL.

Enfants et adolescents
SPRYCEL n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans, compte tenu d'une expérience limitée de son utilisation dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et SPRYCEL
Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

SPRYCEL est principalement éliminé par le foie. Certains médicaments peuvent interférer avec l'effet de SPRYCEL lorsqu'ils sont pris ensemble.

Ces médicaments ne doivent pas être administrés avec SPRYCEL:

- kétoconazole, itraconazole - ce sont des **médicaments antifongiques**
- érythromycine, clarithromycine, télithromycine - ces sont des **antibiotiques**
- ritonavir - c'est un **médicament antiviral**
- dexaméthasone - c'est un **corticostéroïde**
- phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital - ce sont des **traitements de l'épilepsie**
- rifampicine - c'est un traitement contre la tuberculose
- famotidine, oméprazole - ce sont des médicaments bloquant la sécrétion d'acide gastrique
- millepertuis - une préparation à base de plante obtenue sans ordonnance, utilisée pour traiter la **dépression** et d'autres états (également connue sous le nom de *Hypericum perforatum*).

Ne prenez pas de médicaments neutralisant les acides gastriques (antiacides tels que hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium) **dans les 2 heures précédant ou suivant la prise de SPRYCEL**.

Informez votre médecin si vous prenez des **médicaments fluidifiant le sang** ou prévenant la formation de caillot sanguin.

SPRYCEL avec des aliments et boissons
Ne pas prendre SPRYCEL avec un pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, veuillez en **informer votre médecin immédiatement. SPRYCEL ne doit pas être utilisé pendant la grossesse** à moins que cela soit clairement nécessaire. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels de la prise de SPRYCEL pendant la grossesse.

Il est conseillé aux hommes et aux femmes traités par SPRYCEL d'utiliser une méthode de contraception efficace durant toute la durée du traitement.

Si vous allaitez, informez votre médecin. Vous devriez arrêter l'allaitement durant le traitement par SPRYCEL.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Faites tout particulièrement attention à la conduite de véhicules et à l'utilisation de machines si vous souffrez d'effets secondaires tels que des étourdissements ou une vision trouble. Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

SPRYCEL contient du lactose.
Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, veuillez en informer votre médecin avant de prendre SPRYCEL.

3. Comment prendre SPRYCEL?

SPRYCEL ne peut vous être prescrit que par un médecin ayant une expérience dans le traitement des leucémie.
Veillez toujours à prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute. SPRYCEL est prescrit chez l'adulte.

La dose initiale recommandée pour les patients en phase chronique de LMC est de 100 mg une fois par jour.

La dose initiale recommandée pour les patients en phase accélérée ou en crise blastique de LMC ou pour les patients atteints de LAL Ph+ est de 140 mg une fois par jour.

Prenez vos comprimés à la même heure tous les jours.

En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin peut suggérer d'augmenter, de diminuer les doses ou de suspendre brièvement le traitement. Pour des doses plus élevées ou plus faibles, vous pourrez être amené à prendre une association de différents dosages.

Les comprimés peuvent se présenter sous forme de conditionnements calendaires. Il s'agit de plaquettes thermoformées indiquant le jour de la semaine. Les flèches indiquent le prochain comprimé à prendre selon le calendrier de votre traitement.

Comment prendre SPRYCEL
Avalez les comprimés tels quels. **Ne pas les écraser**. Ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Instructions particulières de manipulation pour SPRYCEL
Il est peu probable que les comprimés viennent à se casser. Cependant, si cela se produit, les personnes autres que le patient lui même doivent porter des gants lors de la manipulation de SPRYCEL.

Durée du traitement par SPRYCEL
Prenez SPRYCEL quotidiennement jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter. Veillez à prendre SPRYCEL aussi longtemps qu'il vous sera prescrit.

Si vous avez pris plus de SPRYCEL que vous n'auriez dû
Si vous avez accidentellement pris plus de comprimés qu'il ne le faut, veuillez en informer votre médecin **immédiatement**. Vous pourriez avoir besoin d'une surveillance médicale.

Si vous oubliez de prendre SPRYCEL
Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.
Prenez la dose suivante à l'horaire habituel.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les symptomes suivants peuvent être les manifestations d'effets indésirables graves
- si vous avez des douleurs thoraciques, des difficultés à respirer, si vous toussez ou si vous vous évanouissez
- si vous **saignez de manière inattendue ou si vous avez des bleus** sans avoir de blessure
- si vous constatez du sang dans les vomissements, les selles ou les urines, ou si vous avez des selles noires
- si vous présentez **des signes d'infection** tels que fièvre, ou frissons importants
- si vous avez de la fièvre, des douleurs à la bouche ou à la gorge, des cloques ou un décollement de la peau et/ou des muqueuses

Informez immédiatement votre médecin si vous observez l'un de ces effets.

Effets indésirables très fréquents (susceptible d'affecter plus d'1 personne sur 10)
- **Infections** (dont infections bactérienne, virale et fongique)
- **Cœur et poumons:** difficulté respiratoire
- **Troubles digestifs:** diarrhée, sensation nauséeuse (nausée, vomissements)
- **Peau, cheveux, yeux, général:** éruption cutanée, fièvre, gonflement du visage, des mains et des pieds, maux de tête, sensations de fatigue ou de faiblesse, saignement
- **Douleur:** douleurs dans les muscles, douleur au ventre (abdominale)
- **Les examens peuvent révéler des:** taux de plaquettes bas, taux de globules blancs bas (neutropénie), anémie, liquide autour des poumons.

Effets indésirables fréquents (susceptible d'affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- **Infections**: pneumonie, infection herpétique virale, infection des voies respiratoires hautes, infection sévère du sang ou des tissus (dont certains cas peu fréquents d'issue fatale)
- **Cœur et poumon:** palpitations, rythme cardiaque irrégulier, insuffisance cardiaque congestive, faiblesse du muscle cardiaque, pression sanguine élevée, augmentation de la pression sanguine dans les poumons, toux
- **Problèmes digestifs**: troubles de l'appétit, altération du goût, gonflement et distension du ventre (abdomen), inflammation du colon, constipation, brûlure d'estomac, ulcération de la bouche, prise de poids, perte de poids, gastrite
- **Peau, cheveux, yeux, général**: picotement de la peau, démangeaisons, sècheresse de la peau, acné, inflammation de la peau, bruit persistant dans les oreilles, perte des cheveux, transpiration excessive, troubles visuels (dont vision trouble et gêne visuelle), sècheresse des yeux, hématome, dépression, insomnie, bouffées de chaleur, étourdissement, contusion (bleu), anorexie, somnolence, œdème généralisé
- **Douleur**: douleurs des articulations, faiblesse musculaire, douleurs dans la poitrine, douleurs autour des mains et des pieds, frissons, raideur des muscles ou des articulations, spasme musculaire
- **Les examens peuvent révéler**: liquide autour du cœur, liquide dans les poumons, arythmie, neutropénie fébrile, saignement gastro-intestinal, taux élevés d'acide urique dans le sang

Effets indésirables peu fréquents (susceptible d'affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- **Cœur et poumon:** attaque cardiaque (certaines d'issue fatale), inflammation de la membrane entourant le cœur, rythme cardiaque irrégulier, douleur dans la poitrine due au manque d'approvisionnement sanguin du cœur (angine de poitrine), pression sanguine basse, rétrécissement des bronches pouvant entrainer des difficultés respiratoires, asthme, augmentation de la pression sanguine dans les artères (vaisseaux sanguins) des poumons
- **Problèmes digestifs:** inflammation du pancréas, ulcère peptique, inflammation du tube digestif, ballonnement du ventre (abdomen), déchirement de la peau du canal anal, difficulté à avaler, inflammation de la vésicule biliaire, obstruction des conduits biliaires, reflux gastro-oesophagien (remontée d'acide et d'autres contenus de l'estomac dans la gorge)
- **Peau, cheveux, yeux, général:** réaction allergique incluant une douleur à la pression, nodules sensibles et rouges sur la peau (érythème noueux), anxiété, confusion, variation de l'humeur, baisse de la libido, évanouissement, tremblement, inflammation des yeux pouvant entrainer des rougeurs ou des douleurs, une maladie de peau caractérisée par sensibilité, rougeur, et taches bien délimitées avec apparition brutale de fièvre et augmentation des taux de globules blancs (dermatose neutrophile), perte d'audition, sensibilité à la lumière, troubles visuels, larmoiement, modification de la couleur de la peau, inflammation des tissus graisseux sous la peau, ulcère de la peau, cloque sur la peau, modification des ongles, troubles capillaires, syndrome main-pied, atteinte rénale, urines fréquentes, augmentation du volume des seins chez les hommes, troubles menstruels, malaise et faiblesse générale, baisse de la fonction thyroïdienne, perte de l'équilibre durant la marche, ostéonécrose (maladie qui réduit le flux sanguin des os, pouvant entraîner une perte osseuse et la mort du tissu osseux), arthrite, gonflement de la peau n'importe où sur le corps
- **Douleur:** inflammation des veines pouvant entrainer rougeurs, sensibilité et gonflement, inflammation du tendon
- **Cerveau:** perte de mémoire
- **Les paramètres peuvent montrer des** résultats anormaux des tests sanguins et une possible altération de la fonction rénale due aux déchets produits par la tumeur mourante (syndrome de lyse tumorale), taux faible d'albumine dans le sang, taux faible de lymphocytes (type de globule blanc) dans le sang, taux élevé de cholestérol dans le sang, ganglions lymphatiques gonflés, saignements dans le cerveau, irrégularité de l'activité électrique du cœur, augmentation de la taille du cœur, inflammation du foie, protéine dans les urines, augmentation de la créatine phosphokinase (une enzyme principalement trouvée dans le coeur, le cerveau et les muscles squelettiques), augmentation de la troponine (une enzyme présente essentiellement dans le cœur et les muscles squelettiques), augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase (une enzyme présente principalement dans le foie)

Effets indésirables rares (susceptible d'affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

- **Cœur et poumon:** augmentation du volume du ventricule droit du coeur, inflammation du muscle cardiaque, ensemble d'évènements conduisant au blocage de l'approvisionnement sanguin du muscle cardiaque (syndrome coronaire aigu), arrêt cardiaque (arrêt de la circulation sanguine du coeur), maladie des artères coronaires (coeur), inflammation du tissu recouvrant le coeur et les poumons, caillots de sang, caillots de sang dans les poumons
- **Problème digestif:** perte de nutriments vitaux tels que des protéines via le tube digestif, occlusion intestinale, fistule anale (ouverture anormale de l'anus vers la peau autour de l'anus), trouble de la fonction rénale, diabète
- **Peau, cheveux, yeux, général:** convulsion, inflammation du nerf optique pouvant entrainer une perte partielle ou complète de la vision, taches bleu-pourpré de la peau, fonction thyroïdienne anormalement élevée, inflammation de la thyroïde, ataxie (état associé à un manque de coordination musculaire), difficulté à marcher, fausse couche, inflammation des vaisseaux sanguins de la peau, fibrose
- **Cerveau:** attaque cérébrale, épisode temporaire de dysfonctionnement neurologique causé par la diminution du flux sanguin, paralysie du nerf facial, démence

Les autres effets indésirables qui ont été rapportés (fréquence inconnue) incluaient:

- Inflammation pulmonaire
- Saignement dans l'estomac ou dans les intestins, pouvant être fatal

- Réapparition (réactivation) de l'hépatite B si vous avez déjà eu une hépatite B dans le passé (infection hépatique)
- Une réaction avec de la fièvre, des cloques sur la peau et une ulcération des muqueuses

Votre médecin surveillera l'apparition de certains de ces effets pendant votre traitement.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice**.**

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, **parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien**. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver SPRYCEL?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon, la plaquette thermoformée ou l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient SPRYCEL
- La substance active est dasatinib. Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg ou 140 mg de dasatinib (monohydraté)
- Les autres composants sont:
  - *Noyau du comprimé*: lactose monohydraté (voir rubrique 2 "Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SPRYCEL"; cellulose microcristalline; croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium
  - *Pelliculage:* hypromellose; dioxyde de titane; macrogol 400

Qu'est-ce que SPRYCEL et contenu de l'emballage extérieur
SPRYCEL 20 mg: le comprimé pelliculé est un comprimé blanc à blanc cassé, biconvexe, rond, avec impression de « BMS » sur l'une des faces et de « 527 » sur l'autre face.

SPRYCEL 50 mg: le comprimé pelliculé est un comprimé blanc à blanc cassé, biconvexe, ovale, avec impression de « BMS » sur l'une des faces et de « 528 » sur l'autre face.

SPRYCEL 70 mg: le comprimé pelliculé est un comprimé blanc à blanc cassé, biconvexe, rond, avec impression de « BMS » sur l'une des faces et de « 524 » sur l'autre face.

SPRYCEL 80 mg: le comprimé pelliculé est un comprimé blanc à blanc cassé, biconvexe, triangulaire, avec impression de « BMS 80 » sur l'une des faces et de « 855 » sur l'autre face.

SPRYCEL 100 mg: le comprimé pelliculé est un comprimé blanc à blanc cassé, biconvexe, ovale, avec impression de « BMS 100 » sur l'une des faces et de « 852 » sur l'autre face.

SPRYCEL 140 mg: le comprimé pelliculé est un comprimé blanc à blanc cassé, biconvexe, rond, avec impression de « BMS 140 » sur l'une des faces et de « 857 » sur l'autre face.

SPRYCEL 20 mg, 50 mg ou 70 mg comprimés pelliculés sont disponibles en boîte de 56 comprimés pelliculés contenant 4 plaquettes thermoformées calendrier de 14 comprimés pelliculés chacune, et en boîte de 60 comprimés pelliculés contenant des plaquettes thermoformées unidoses prédécoupées. Ils sont également disponibles en flacon avec un bouchon "sécurité enfant" contenant 60 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 1 flacon.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg et 140 mg comprimé pelliculé est disponible en boîte de 30 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées unidoses prédécoupées. Il est également disponible en flacon muni de fermeture enfant contenant 30 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Royaume-Uni

Fabricant
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +370 52 369140

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España
BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 7100 030

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +371 67708347

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.