



## MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM <sup>1</sup>

ITK  
BCR-ABL,  
SRC, c-KIT...



- Thérapie ciblée : **Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK)**, principalement de la kinase BCR-ABL, mais aussi des kinases de la famille SRC, d'un certain nombre d'autres kinases oncogènes sélectives dont le c-KIT, des récepteurs de l'éphrine (EPH), et du récepteur  $\beta$  du PDGF
- Indications chez l'adulte :
  - Leucémie myéloïde chronique (LMC) accélérée ou blastique** en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib.
  - Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et LMC en phase blastique lymphoïde Ph+** en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur.
- Indications en pédiatrie :
  - LMC à Chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique (LMC Ph+ PC)** en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib.
  - LAL Ph+** nouvellement diagnostiquée en association à une chimiothérapie.

*D'autres indications AMM existent mais sans prise en charge définie à ce jour.*

## PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES <sup>1</sup>

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, dosé à :

- 20 mg** : portant les inscriptions « BMS » et « 527 », boîte de 60
- 50 mg** : portant les inscriptions « BMS » et « 528 », boîte de 60
- 70 mg** : portant les inscriptions « BMS » et « 524 », boîte de 60
- 100 mg** : portant les inscriptions « BMS 100 » et « 852 », boîte de 30
- 140 mg** : portant les inscriptions « BMS 140 » et « 857 », boîte de 30
- Des génériques de forme et de couleur différentes existent
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier

## PRESCRIPTION ET DISPENSATION <sup>2</sup>

- Prescription initiale hospitalière semestrielle** (liste I) et renouvellement réservés aux spécialistes et services d'oncologie médicale, de cancérologie ou d'hématologie.
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville

## POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE <sup>1</sup>

Posologie usuelle recommandée chez l'adulte : **100 mg/jour** (LMC en phase chronique) ou **140 mg/jour** (LMC en phase accélérée ou blastique ou LAL Ph+), 1 prise/jour ; traitement en continu

Posologie usuelle recommandée chez l'enfant  $\geq 10$  kg : selon le poids corporel ( $\geq 10$  kg ou  $< 20$  kg : 40 mg, ), à recalculer tous les 3 mois en fonction des changements de poids, 1 prise/jour ; traitement en continu

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

**⚠ Les comprimés et suspension buvable n'ont pas la même bioéquivalence. En cas de passage de l'une à l'autre forme, la posologie devra être revue.**

Adaptations possibles (voir § 4.2 du RCP) : interruption et/ou ajustement de la posologie en cas d'effets indésirables extra-hématologiques, de neutropénie, de thrombopénie, d'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP 3A4 ou de réponse hématologique, cytogénétique et moléculaire



- IR** : aucun ajustement posologique



- IH** : précaution d'emploi

Modalités de prise : 1 prise/jour

**à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas**

Comprimé à avaler entier, sans écraser, ni couper, ni mâcher

- En cas d'oubli** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.
- En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.

## SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES <sup>1</sup>

◆ NFS	◆	- 1 fois par semaine les 2 premiers mois puis 1 fois par mois (LAL Ph+ ou LMC en phase avancée) - Toutes les 2 semaines pendant 12 semaines puis tous les 3 mois (LMC en PC)
◆ Fonction cardiaque	◆	- Echographie cardiaque à l'initiation chez tout patient qui présente des symptômes de maladie cardiaque ou chez les patients ayant des facteurs de risques (FDR) - Surveillance des signes ou symptômes chez les patients présentant des FDR ou antécédents de maladie cardiaque (hypertension, hypokaliémie, allongement de l'intervalle QTc, ...)
◆ Radiographie pulmonaire	◆	En cas de symptômes évoquant un épanchement pleural (dyspnée, toux sèche, ...)
◆ Contraception	◆	Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement
◆ Grossesse/Allaitement	◆	Traitement non recommandé pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement
◆ Intolérance ou allergie	◆	Traitement déconseillé en cas d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccins vivants atténués	⚠ Toxicité hématologique du dasatinib; avis du spécialiste
	<i>Millepertuis</i>	⚠ Concentration (C°) plasmatique du dasatinib ( <b>inefficacité</b> ) par augmentation de son métabolisme
Association déconseillée	<b>Inducteurs enzymatiques</b> <i>Anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital), rifampicine, apalutamide</i>	⚠ Concentration plasmatique du dasatinib ( <b>inefficacité</b> ) par augmentation de son métabolisme
	<b>Inhibiteurs puissants CYP3A4</b> <i>Chardon-Marie, clarithromycine, inhibiteurs de protéase, orange de Séville, pamplemousse, posaconazole, réglisse</i>	⚠ Concentration plasmatique du dasatinib pouvant majorer les effets indésirables ( <b>toxicité</b> ) → Si l'association ne peut être évitée, des réductions de doses du dasatinib sont préconisées (voir § 4.2 RCP).
	Crizotinib, idécalisib	⚠ Métabolisme et/ou ⚠ biodisponibilité dasatinib ( <b>toxicité</b> )
Précaution d'emploi	<b>Substrat du CYP3A4 à MTE</b> <i>Immunosuppresseurs, AVK, antirétroviraux</i>	⚠ Concentration plasmatique du substrat pouvant majorer les effets indésirables ( <b>toxicité</b> )
A prendre en compte	<b>Antisécrotoires antihistaminiques H2</b> <i>(cimétidine), IPP</i>	Risque de ⚠ biodisponibilité du dasatinib (absorption pH-dépendante ; <b>inefficacité</b> ) → <b>Préférer des antiacides</b> (hydroxyde d'aluminium et/ou hydroxyde de magnésium), à prendre à distance du dasatinib ~ 2h)
	<b>Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles</b>	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : <b>HEDRINE</b> )

IPP : Inhibiteurs de pompes à protons ; MTE : marge thérapeutique étroite ; CYP : enzyme du cytochrome



**Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication**  
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

## GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Effets digestifs : diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). <b>En cas de diarrhée</b> : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>augmentation de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel</b> ) + surveillance (NFS, fièvre). <b>En cas de nausées/vomissements</b> : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>≥ 3-5 vomissements/j, ⚠ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition</b> ).
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Anémie, neutropénie, thrombocytopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste en cas de neutropénie ou thrombocytopénie chez l'adulte ( <b>PNN &lt; 0,5 G/L</b> et/ou <b>plaquettes &lt; 50 G/L</b> si LMC en phase chronique ou <b>PNN &lt; 0,5 G/L</b> et/ou <b>plaquettes &lt; 10 G/L</b> si LMC en phase accélérée ou blastique) et les patients pédiatriques (voir § 4.2 RCP).
<b>Infections et infestations</b>	
Pneumonie, infection virale herpétique, ...	Sensibiliser le patient sur les mesures de réduction du risque de contamination (voir fiche patient). L'informer que tout symptôme évocateur d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires) nécessite une information sans délai auprès du médecin.
<b>Affections vasculaires</b>	
Hémorragies	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Avis médical en cas de saignement important. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>syndromes modérés, nécessitant un traitement médical</b> ; voir § 4.2 RCP)
<b>Affections du système nerveux</b>	
Céphalées	Surveillance adaptée (voir page 1). Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ; voir § 4.2 RCP)
<b>Troubles généraux</b>	
Œdèmes périphériques	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de prise de poids rapide et inattendue, la mise en place d'un traitement symptomatique peut être nécessaire (diurétiques). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>écart maximal &gt; 10 à 30 % en volume ou en circonférence entre les membres ; comblement franc d'une partie anatomique ; comblement des plis cutanés ; modification franche du contour anatomique habituel ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ; voir § 4.2 RCP)



D'autres EI peuvent survenir : arythmie, rash cutané, douleur musculo-squelettique, neuropathie périphérique, fatigue, pyrexie, hyperuricémie, dépression, insomnie... (liste non exhaustive, voir RCP).

**Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.**

**Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients**