Fiche SPRYCEL® professionnels de santé
Groupe VOCC B PL : Voies Orales Contre le Cancer Bretagne /Pays de la Loire
Actu avr 2015 : AMM, présentations, posologie, EI. Avr 2016 : Conditions prescription.

Version V1-6 / avril 2016
Contact F Grudé Obs Cancer
francoise.grude@ico.unicancer.fr

SPRYCEL® dasatinib

INDICATIONS AMM

Le *dasatinib* est un inhibiteur de protéine kinase qui diminue la prolifération des cellules Bcr-Abl+ et de la voie SRC in vitro.

Il est habituellement, utilisé chez l'adulte dans le traitement de la :
- 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 LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Prescription initiale hospitalière de 6 mois (LISTE I). Prescription initiale et renouvellement **réservés** aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie (ANSM site le 10 04 2015). Il est disponible dans les **pharmacies de ville**. **Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.**

Tous les patients doivent faire l'objet d'un **dépistage d'une infection par le VHB** (virus de l'hépatite B) avant l'initiation du traitement par dasatinib. Un médecin spécialisé en hépatologue doit être consulté avant instauration du traitement chez les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (y compris ceux ayant une hépatite B active) et chez ceux dont la sérologie est devenue positive au cours du traitement. Les patients porteurs du VHB et traités par dasatinib doivent être surveillés tout au long du traitement et plusieurs mois après l'arrêt (lettre ANSM 04/2016).

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Cinq présentations sous plaquettes thermoformées unidoses prédécoupées de comprimés pelliculés blancs :

	20 mg (1814.4 € HT)		**50 mg** (3627.9 € HT)		**70 mg** (3627,9 € HT)		**100 mg** (3627,9 € HT)		**140 mg** (3627,9 € HT)

Conserver ce médicament à une température inf. à 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité, et hors de portée des enfants.

POSOLOGIE

La posologie varie en fonction de l'indication et du stade d'évolution de la pathologie. La posologie initiale recommandée :

- pour la phase chronique de LMC est de 100 mg de dasatinib une fois par jour, administrée oralement.
- 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, administrée oralement.

La dose prescrite doit être administrée <u>le soir en fin de repas, avec de l'eau</u> (recommandation INCA, groupe EI TKI).

INTERACTIONS

En raison de son métabolisme hépatique via le **CYP3A4,** les inhibiteurs ou inducteurs du CYT 3A4 modifient la concentration du SPRYCEL®.

INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue	INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre
Pamplemousse (jus et pulpe) Amiodarone Diltiazem, Vérapamil Antifongiques azolés Antiviraux, inhibiteurs de protéases Macrolides	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (*Hypericum perforatum*) Corticoïdes à fortes doses

- <u>Antihistaminiques H2 et inhibiteurs de pompe à protons</u> *:* Une inhibition prolongée de la sécrétion acide gastrique par des antihistaminiques H2 ou des inhibiteurs de pompe à protons risque de réduire l'exposition au dasatinib.

- <u>Antiacides</u> : les antiacides doivent être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de SPRYCEL®

Précautions particulières en cas de traitement antiagrégant plaquettaire et anticoagulant (surveillance accrue de l'INR, du fait du risque hémorragique).

Le SPRYCEL® agit sur la concentration des substrats du CYP 3A4 (voir liste Vidal)

Pour les **vaccins inactivés**, il est préférable d'attendre un <u>délai de 3 mois après la chimiothérapie</u> (risque de diminution de l'activité du vaccin sans augmentation des effets indésirables).

Une liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie.

<u>Tisanes ou préparation de phytothérapie</u> : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Neutropénie, thrombopénie, anémie	Des NFS doivent être effectuées 2 fois par semaine les 2 premiers mois, puis une fois par mois ensuite. La **thrombopénie** étant très **fréquente** il est recommandé de suspendre le dasatinib le jour du geste, lorsqu'un geste invasif doit être réalisé, que des anti-agrégants plaquettaires soient prescrits ou non.	Arrêt temporaire ou diminution de posologie du dasatinib à discuter avec l'oncologue. Utilisation possible du G-CSF si persistance.
Dyspnée, toux	Examen clinique et interrogatoire à la recherche d'une dyspnée ou toux sèche (doc INCa tox).	Radiographie à la recherche d'un épanchement pleural. Rechercher une pneumonie d'origine infectieuse. Discréminer l'HTAP.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Nausées et vomissements	A conseiller : boisson entre les repas, plusieurs petits repas légers, aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente de la nourriture A éviter : aliments frits, gras ou épicés.	Traitement antiémétique standard éventuel. Le patient ne doit pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste en oncologie.
Diarrhée	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. Un traitement préventif antidiarrhéique est envisageable.	Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale (2 litres par jour) peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Rétention hydrique (œdème, ascite, épanchement pleural)	A conseiller : Surveillance régulière du poids.	Parfois sévère, dose-dépendante, lentement réversible. Traitement symptomatique : diurétiques et corticoïdes.
Rash cutané, photosensibilisation.	A conseiller : savon doux, agent hydratant. A éviter : expositions prolongées au soleil (écran solaire total).	Effets dose-dépendants. Antihistaminiques, corticothérapie locale ou générale si atteinte sévère. Discuter une diminution de posologie voire un arrêt avec le spécialiste en cas d'atteinte sévère.
Arthralgies-myalgies	A conseiller : Boisson régulière. A éviter : gestes répétitifs et les efforts physiques importants.	Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6.
Allongement de l'espace QT	Surveillance de l'ECG et de l'ionogramme notamment chez les patients à risque ou lors de l'association d'un médicament allongeant le QTc. (surveiller calcémie, kaliémie et magnésémie)	ECG en cas de **nouvelle prescription** d'un médicament susceptible d'allonger le QTc. Surveillance régulière du ionogramme sanguin. Contrôle de la kaliémie, magnésémie et de la calcémie corrigée en cas de facteur favorisant une hypokaliémie : **<u>diarrhées, vomissements, diurétique hypokaliémiant</u>**… Si allongement : avis cardiologique requis selon appréciation hématologue. Arrêt définitif si QTc > 500ms et si la différence par rapport à sa valeur avant traitement est > 60 ms.

Risque fréquent de fatigue, de céphalées et de douleurs abdominales. Un bilan hépatique est conseillé (dosage transaminases)

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

La prise peut se faire indifféremment au cours ou en dehors de repas mais de manière identique.

En raison de son métabolisme (substrat des CYP 3A4), éviter de manger des pamplemousses ou de boire du jus de pamplemousse pendant le traitement par *dasatinib*.

Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle.
Le patient peut rapporter les comprimés restants au **pharmacien** pour **aide dans les prises.**

A conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants.

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les **médicaments, plantes ou tisanes (ex millepertuis) avec ou sans ordonnance** qu'il prend ou qu'il souhaite prendre

A éviter : l'exposition **prolongée au soleil**. A conseiller : **protection** en cas d'exposition.

Eviter les médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac (anti-acides et anti-sécrétoires)

Le *dasatinib* ne doit pas être utilisé durant la <u>grossesse</u> à moins d'une nécessité absolue. En cas d'utilisation pendant la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus. Les pilules contraceptives ne sont pas recommandées comme seule méthode de contraception.

En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Prendre la dose suivante habituellement prescrite et noter cet oubli dans le carnet de suivi.

Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.

SPRYCEL® contient du lactose. Contacter le médecin en cas d'intolérance (ballonnements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée ou constipation, troubles de la concentration).

Contacter rapidement le médecin en cas de:

- signes infectieux ou hémorragiques pour réaliser une NFS en urgence
- dyspnée ou toux pour contrôle radiographique
- signes d'HTA pulmonaire (insuffisance cardiaque, douleurs thoraciques, crachats de sang …)

REMARQUES : Non remboursable dans l'indication « LMC à chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée ».

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

Remerciements : - au Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL
- au CHU Hôtel Dieu Nantes, ICO René Gaudducheau
- à l'OMéDIT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand