

SPRYCEL - DASATINIB

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 cumulé de rash (14%), douleur musculosquelettique (14%), céphalée (13%), fatigue (11%), nausée (10%), myalgie (7%), vomissements (5%), et inflammation ou spasmes musculaires (5%) ont augmenté de $\leq 3\%$. 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 indésirables

Les 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 ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ 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	
<i>Très fréquent</i>	infection (dont infection bactérienne, virale, fongique, non-spécifiée)
<i>Fréquent</i>	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)
<i>Fréquence «indéterminée»</i>	réactivation de l'hépatite B
Affections hématologiques et du système lymphatique	
<i>Très fréquent</i>	myélosuppression (y compris anémie, neutropénie, thrombocytopénie)
<i>Fréquent</i>	neutropénie fébrile
<i>Peu fréquent</i>	adénopathie, lymphocytopénie
<i>Rare</i>	érythroblastopénie
Affections du système immunitaire	
<i>Peu fréquent</i>	hypersensibilité (dont érythème noueux)
Affections endocriniennes	
<i>Peu fréquent</i>	hypothyroïdie
<i>Rare</i>	hyperthyroïdie, thyroïdite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Fréquent</i>	troubles de l'appétit ^a , hyperuricémie
<i>Peu fréquent</i>	syndrome de lyse tumorale, déshydratation, hypoalbuminémie, hypercholestérolémie
<i>Rare</i>	diabète
Affections psychiatriques	
<i>Fréquent</i>	dépression, insomnie
<i>Peu fréquent</i>	anxiété, état confusionnel, affection de l'humeur, diminution de la libido
Affections du système nerveux	
<i>Très fréquent</i>	maux de tête
<i>Fréquent</i>	neuropathie (dont neuropathie périphérique), étourdissement, dysgueusie, somnolence
<i>Peu fréquent</i>	hémorragie du système nerveux central ^b , syncope, tremblements, amnésie, trouble de l'équilibre
<i>Rare</i>	accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, convulsion, névrite optique, paralysie faciale, démence, ataxie
Affections oculaires	
<i>Fréquent</i>	trouble visuel (dont perturbation de la vue, vision trouble et réduction de l'acuité visuelle), sécheresse oculaire
<i>Peu fréquent</i>	Atteinte visuelle, conjonctivite, photophobie, larmoiement
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
<i>Fréquent</i>	acouphènes
<i>Peu fréquent</i>	perte d'audition, vertige
Affections cardiaques	
<i>Fréquent</i>	insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque ^c , épanchement péricardique*, arythmie (dont tachycardie), palpitations
<i>Peu fréquent</i>	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
<i>Rare</i>	cœur pulmonaire, myocardite, syndrome coronaire aigu, arrêt cardiaque, allongement de l'intervalle PR à l'électrocardiogramme, coronaropathie, pleuropéricardite
<i>Fréquence indéterminée</i>	fibrillation auriculaire/flutter atrial
Affections vasculaires	
<i>Très fréquent</i>	hémorragie ^d
<i>Fréquent</i>	hypertension, flush
<i>Peu fréquent</i>	hypotension, thrombophlébite
<i>Rare</i>	thrombose veineuse profonde, embolie, livedo réticulaire

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
<i>Très fréquent</i>	épanchement pleural*, dyspnée
<i>Fréquent</i>	œdème pulmonaire*, hypertension pulmonaire*, infiltration pulmonaire, pneumonie, toux
<i>Peu fréquent:</i>	hypertension artérielle pulmonaire, bronchospasme, asthme
<i>Rare</i>	embolie pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aigu
<i>Fréquence indéterminée</i>	maladie pulmonaire interstitielle
Affections gastro-intestinales	
<i>Très fréquent</i>	diarrhée, vomissement, nausée, douleurs abdominales
<i>Fréquent</i>	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
<i>Peu fréquent</i>	pancréatite (y compris pancréatite aiguë), ulcère gastro-intestinal haut, œsophagite, ascites*, fissure anale, dysphagie, reflux gastro-oesophagien
<i>Rare</i>	gastro-entéropathie exsudative, iléus, fistule anale
<i>Fréquence indéterminée</i>	hémorragie gastro-intestinale fatale*
Affections hépatobiliaires	
<i>Peu fréquent</i>	hépatite, cholécystite, cholestase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Très fréquent</i>	rash cutané ^e
<i>Fréquent</i>	alopécie, dermatite (dont eczéma), prurit, acné, sécheresse cutanée, urticaire, hyperhydrose
<i>Peu fréquent</i>	dermatose neutrophilique, photosensibilité, trouble pigmentaire, panniculite, ulcère cutané, affections bulleuses, trouble unguéal, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, troubles capillaires
<i>Rare</i>	vascularite leucocytoclasique, fibrose de la peau
<i>Fréquence indéterminée</i>	syndrome de Stevens-Johnson ^f
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
<i>Très fréquent</i>	douleur musculo-squelettique
<i>Fréquent</i>	arthralgie, myalgie, faiblesse musculaire, raideur musculo-squelettique, spasme musculaire
<i>Peu fréquent</i>	rhabdomyolyse, ostéonécrose, inflammation musculaire, tendinite, arthrite
Affections du rein et des voies urinaires	
<i>Peu fréquent</i>	atteinte rénale (y compris insuffisance rénale), pollakiurie, protéinurie
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
<i>Rare</i>	avortement
Affections des organes de reproduction et du sein	
<i>Peu fréquent</i>	gynécomastie, troubles menstruels
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
<i>Très fréquent</i>	œdème périphérique ^g , fatigue, pyrexie, œdème du visage ^h
<i>Fréquent</i>	asthénie, douleur, douleur dans la poitrine, œdème généralisé ^{*i} , frissons
<i>Peu fréquent</i>	malaise, autre œdème superficiel ^l
<i>Rare</i>	troubles de la démarche
Investigations	
<i>Fréquent</i>	perte de poids, prise de poids
<i>Peu fréquent</i>	augmentation de la phospho-créatine kinase sanguine, augmentation des gamma-glutamyltransférases
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
<i>Fréquent</i>	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, érythrodermie, rash exfoliant, érythème généralisé, rash génital, rash cutané à la chaleur, milium, miliaire, psoriasis 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 cutanéomuqueux étaient directement liés à SPRYCEL ou aux médicaments concomitants.
 - ^g Œdème gravitationnel, œdème localisé, œdème périphérique.
 - ^h Œdème conjonctival, œdème des yeux, gonflement des yeux, œdème des paupières, œdème du visage, des lèvres, œdème maculaire, œdème buccal, œdème orbital, œdème périorbital, gonflement du visage.
 - ⁱ Surcharge liquidienne, rétention hydrique, œdème gastro-intestinal, œdème généralisé, œdème, œdème dû à une maladie cardiaque, épanchement périnéphrique, œdème après une procédure, œdème viscéral.
 - ^j Gonflement des organes génitaux, œdème du site d'incision, œdème génital, œdème 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.

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.

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. 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.

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. 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.

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.

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.

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 (de 1-91 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 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, Grade 4 $< 0,5 \times 10^9/l$) ; thrombocytopénie (Grade 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, Grade 4 $< 25 \times 10^9/l$) ; anémie (hémoglobine Grade 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, Grade 4 < 65 g/l).

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

Chez les patients ayant présenté des myélosuppressions de grade 3 ou 4, le retour à la normale est généralement survenu après de brèves interruptions et/ou réductions de dose et après arrêt définitif du traitement dans 5% des cas. La plupart des patients ont poursuivi le traitement sans récurrence 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 rapportés 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 $\leq 1\%$ 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 $\leq 1\%$ 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 gastrointestinale

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.

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.