



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM 1

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



- Thérapeutique 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 β du PDGF
 - Indications en pédiatrie :
 - Leucémie Myéloïde Chronique à Chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique (LMC Ph+ PC)** en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib.
 - Leucémie Aiguë Lymphoblastique (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 1



- Poudre de couleur blanc à blanc cassé.
- Après reconstitution, suspension buvable blanche à jaune opaque, concentrée à **10 mg/mL** (flacon de 99 mL)
- Flacon fourni avec un adaptateur et une seringue pour administration orale de 12 mL
- Conservation :
 - Avant reconstitution : à température ambiante ($\leq 25^\circ\text{C}$)
 - Après reconstitution : au réfrigérateur (2 à 8°C), maximum 60 jours

PRESCRIPTION ET DISPENSATION 2

- 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 hospitalières (rétrocession).
- La reconstitution doit être faite par un pharmacien ou un professionnel de santé qualifié avant dispensation au patient (voir § 6.6 RCP).*



Posologie initiale recommandée **chez l'enfant** :

Selon le poids, à recalculer au moins tous les 3 mois (voir § 4.2 RCP) :

Poids (kg)	[5 – 10[[10 – 20[[20 – 30[[30 – 45[≥45
Dose (mg)	40 mg	60 mg	90 mg	105 mg	120 mg
Dose (mL)	4 mL	6 mL	9 mL	10,5 mL	12 mL

⚠ 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.

Posologie également valable pour les adultes atteints de LMC Ph+ PC ne pouvant pas avaler de comprimés.

Adaptations possibles selon la réponse au traitement ou la tolérance (voir § 4.2 RCP) :

- Effets indésirables (EI) I extra-hématologiques de grade 2 : interruption jusqu'à résolution de l'EI ou retour à l'état d'origine. Reprise à la même dose si première fois, ou réduction de posologie en cas d'EI récurrent.
- EI extra-hématologiques de grade 3 ou 4 : interruption jusqu'à résolution de l'EI. Reprise à posologie réduite en fonction de la sévérité initiale de l'EI (voir § 4.2 RCP)



- IR : aucun ajustement posologique



- IH : précaution d'emploi

Modalités de prise : 1 prise/jour (à heure fixe, pendant ou en dehors du repas)

- En cas d'oubli ou de vomissement** : ne pas prendre la dose manquée/de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles de la prise suivante (ne pas doubler la dose). Le noter dans le carnet de suivi⁴

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES 1

◆ NFS	◆	LMC en phase chronique → toutes les 2 semaines pendant 12 semaines, puis tous les 3 mois LAL Ph+ → NFS avant chaque cure de chimiothérapie et en fonction de l'état clinique. Pendant les cures de chimiothérapie de consolidation, NFS tous les 2 jours jusqu'au retour à la normale. ECG avec mesure du QT (risque d'allongement du QT)
◆ Fonction cardiaque	◆	Ionogramme → K^+ , Mg^{2+} Surveillance clinique chez les patients à risques (HTA, diabète, hyperlipidémie) : apparition de douleurs de poitrine, essoufflement, diaphorèse
◆ Risque hémorragique	◆	Surveillance clinique : signes d'hémorragies (pétéchies, épistaxis)
◆ Rétention hydrique	◆	Surveillance des patients traités par anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires
◆ Contraception	◆	Radiographie pulmonaire en cas de symptômes évoquant un épanchement pleural
◆ Grossesse/Allaitement	◆	Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement
◆ Intolérance au fructose, déficit en sucrase-isomaltase, malabsorption glucose-galactose	◆	Traitement non recommandé pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement
	◆	Traitement contre-indiqué car contient du saccharose

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	<i>Millepertuis</i>	↘ Concentration (C°) plasmatique du dasatinib (inefficacité) par augmentation de son métabolisme
Association déconseillée	Inducteurs enzymatiques <i>Anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital), rifampicine, apalutamide</i>	↘ Concentration plasmatique du dasatinib (inefficacité) par augmentation de son métabolisme
	Inhibiteurs puissants CYP3A4 <i>Antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), inhibiteurs de protéase (ritonavir), macrolides (érythromycine, clarithromycine), jus de pamplemousse</i>	↗ Concentration plasmatique du dasatinib pouvant majorer les effets indésirables (toxicité) 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 (toxicité)
Précaution d'emploi	Substrat du CYP3A4 à MTE Immunosuppresseurs, AVK, antirétroviraux	↗ Concentration plasmatique du dasatinib pouvant majorer les effets indésirables (toxicité)
A prendre en compte	Antisécrétoires antihistaminiques H2 <i>(cimétidine), IPP</i>	Risque de ↘ biodisponibilité du dasatinib (absorption pH-dépendante ; inefficacité) → Préférer des antiacides (hydroxyde d'aluminium et/ou hydroxyde de magnésium), à prendre à distance du dasatinib ~2h)
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

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
Cardiaque	
Allongement du QT	Allongement du QT : avis cardiologique requis selon appréciation de l'hématologue. Surveillance régulière du ionogramme sanguin ; contrôle de la kaliémie, magnésémie et calcémie corrigée en cas de facteur favorisant une hypokaliémie (diarrhée, vomissements, diurétique hypokaliémiant coprescrit...) Correction des déséquilibres électrolytiques.
Arythmie, insuffisance cardiaque congestive, palpitations...	Surveillance adaptée (voir page 1) ; Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade</u> ≥ 2 (voir § 4.2 du RCP).
Gastro-intestinale	
Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (voir fiche gestion des EI ⁴). Avis spécialiste pour adaptation/arrêt si <u>grade</u> ≥ 2 ($\geq 3-5$ vomissements/j, ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition, augmentation de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel ; voir § 4.2 du RCP).
Hématologique	
Anémie, neutropénie, thrombocytopenie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste pour adaptation ou suspension en cas de neutropénie ou thrombocytopenie chez les patients pédiatriques (voir § 4.2 RCP). Anémie : surveillances biologique et clinique. Informer le patient sur les symptômes évocateurs (fatigue, pâleur, essoufflement, hématomes...).
Respiratoire, thoracique et médiastinale	
Rétention hydrique, épanchement pleural HTAP	Surveillance adaptée (voir page 1). Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si épanchement pleural (voir § 4.2 du RCP). Arrêt définitif du dasatinib.
Vasculaire	
Hémorragies	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Avis médical en cas de saignement important.

 D'autres EI peuvent survenir : infections, maux de tête, rash cutané, douleur musculo-squelettique, neuropathie, œdème 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

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 28/12/2021) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr