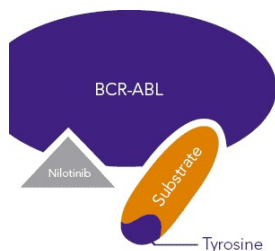


TASIGNA® nilotinib

INDICATION AMM



Le nilotinib est un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase ABL de l'oncoprotéine BCR-ABL (forte affinité pour le site de liaison de l'ATP), à la fois dans les lignées cellulaires et dans les cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives.

Il est indiqué chez l'adulte :

- dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
- dans LMC chromosome Ph+ en phase chronique et en phase accélérée, résistant ou intolérant à un traitement antérieur incluant l'imatinib. Les données d'efficacité chez les patients ayant une LMC en crise blastique ne sont pas disponibles.

Il existe des indications chez patients pédiatriques.

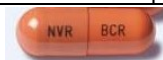
CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (LISTE I). Prescription initiale hospitalière semestrielle, réservée à certains spécialistes. Renouvellement de la prescription réservé aux spécialistes en cancérologie, en hématologie et en oncologie médicale (site ANSM 18/03/2015). Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

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 nilotinib. 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 nilotinib doivent être surveillés tout au long du traitement et plusieurs mois après l'arrêt (lettre ANSM 04/2016).

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Quatre présentations pour adultes sont disponibles sous la forme de gélules dosées à :



150 mg de couleur rouge « NVR/BCR » : boîte de 28 (643€ HT) ou de 112 (2416 € HT)



200 mg de couleur jaune clair « NVR/TKI » : boîte de 28 (845€ HT) ou de 112 (3178€ HT)

A conserver à une température inférieure à 30°C et à l'abri de l'humidité. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

- Pour le traitement de la **LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée**, la posologie recommandée : **300 mg deux fois par jour**.
- Pour le traitement de la **LMC en phase chronique et en phase accélérée**, la posologie recommandée : **400 mg deux fois par jour soit 800 mg par jour** mais les études ont prouvé que celle de 600 mg par jour est aussi efficace et moins toxique (pratique courante).

⚠ Les gélules de TASIGNA® **ne doivent pas être administrés avec de la nourriture** (augmentation de la concentration plasmatique). Les deux administrations doivent être prises à **12 heures d'intervalle environ en dehors des repas**.

INTERACTIONS

En raison de son métabolisme hépatique via le **CYP3A4**, les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYP 3A4 modifient la concentration du TASIGNA® (liste non exhaustive) :

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

Les inhibiteurs ou inducteurs du CYP450 agissent sur la concentration du nilotinib probablement de manière cliniquement significative.

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

Le TASIGNA® est un inhibiteur relativement puissant du CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et de l'UGT1A1. Il peut agir sur les concentrations des médicaments associés métabolisés par ces cytochromes (RCP 06052019).

Il faut utiliser le *nilotinib* avec prudence chez les patients prenant des **médicaments qui peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT** (antiarythmiques, chloroquine, halofantrine, clarithromycine, halopéridol, méthadone, moxifloxacine...).

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

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Artérite, angor, douleurs aux extrémités		Arrêt immédiat du traitement et contacter le spécialiste.
Céphalées, arthralgies, myalgies	A conseiller : éviter les mouvements répétitifs.	Traitement par paracétamol.
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. Ne 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.
Eruption cutanée	A conseiller : savon doux, agent hydratant. A éviter : expositions prolongées au soleil (écran solaire total). (survient surtout en association avec la radiothérapie)	Une crème hydratante permet de soulager les symptômes. En cas d'ulcérations douloureuses notamment des jambes : utiliser des antalgiques. Voir avec le spécialiste en cas de desquamation palmo-plantaire

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Asthénie	A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Recherche d'anémie, ou d'une hypothyroïdie. Si TSH anormale : traitement substitutif.
Neutropénie, thrombopénie et anémie.	Surveillance régulière de la NFS : toutes les 2 semaines pendant 1 mois puis tous les mois. Risque hémorragique à ne pas négliger.	Voir avec le spécialiste pour une interruption transitoire du traitement. Reprise éventuelle à dose plus faible selon la NFS (après 2 semaines environ). Des transfusions ou l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques sont possibles : voir avec le spécialiste.
Constipation	A conseiller : bonne hydratation et une activité physique régulière.	Le patient devrait boire au moins 2 litres d'eau par jour.
Diarrhée	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. Un traitement préventif antidiarrhéique est envisageable.	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé ou tisanes autorisés, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites, les bananes. Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale 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. Le QTc et les taux sériques d'électrolytes doivent être surveillés plus fréquemment
Œdème périphérique	A conseiller : surveiller régulièrement le poids.	En cas de prise de poids rapide et inattendue : mise en place d'un traitement symptomatique (diurétiques). Incidence plus élevée chez les patients avec antécédents cardiaques.
Allongement de l'espace QT	Evaluation de l'intervalle QT avant le traitement (ECG). Surveiller périodiquement la kaliémie et la magnésémie. Correction d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie avant la mise en route du traitement.	Prudence en cas d'antécédents cardiaques, de traitements antiarythmiques ou allongeant le QT. En cas d'arythmie, arrêter le traitement et faire pratiquer un ECG de contrôle à la recherche d'un allongement de l'espace QT.
Toxicité hépatique	Surveillance mensuelle de la lipasémie, de l'amylasémie, de la bilirubinémie et des transaminases.	Voir avec le spécialiste pour une interruption ou un arrêt du traitement.

Une atteinte oculaire est possible pendant le traitement : conjonctivite, irritation, diplopie, vision trouble.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Les gélules de TASIGNA® se prennent quotidiennement par voie orale avec grand verre d'eau en dehors des repas en respectant **un intervalle de 12 heures entre chaque prise**. Prise de TASIGNA® une heure avant ou deux heures après un repas. Le **pharmacien** peut **aider** le patient **dans la prise** de son médicament.



Il ne faut pas jeter les **emballages entamés ni les comprimés à la poubelle** mais les rapporter au **pharmacien pour aide dans les prises**.



Ne pas ouvrir les gélules à moins que le patient ne puisse pas les avaler. Si c'est le cas, il est possible de saupoudrer le contenu de chaque gélule dans **une** cuillère à café de compote de pommes (seul aliment toléré dans cette situation) et l'avalier immédiatement.



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



A conserver à une température ambiante inférieure à 25°C, à l'abri de l'humidité, 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.



La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, des antécédents cardiaques et/ou des antécédents de pancréatite.



Il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception efficace.



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



Il ne faut pas arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



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

Contactez rapidement le médecin en cas de :



- signes infectieux (fièvre, toux...)
- saignement anormal, selles noires
- prise de poids rapide et inattendue
- douleur dans la poitrine, douleurs musculaires, douleurs des extrémités, maux de tête ...

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du 06 05 2019.