

# Ponatinib

ICLUSIG®

## FICHE CONSEIL Professionnel

### Présentation et caractéristiques

ICLUSIG® est un pan-inhibiteur puissant de la protéine BCR-ABL.

**Présentation :** comprimés pelliculés, blancs, biconvexes et ronds de 15 mg (flacon de 60 ou 180), 30 mg (flacon de 30) et 45 mg (flacon de 30 ou 90).

### Caractéristiques :

- A conserver dans le conditionnement d'origine, à l'abri de la lumière et à température ambiante (<25°C)
- Médicament orphelin soumis à prescription hospitalière et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement, prescription de 6 mois (LISTE 1). Prescription et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie, en hématologie, aux médecins compétents en cancérologie.
- Le ponatinib est disponible dans les pharmacies de ville.

### Indications

- **Leucémie myéloïde chronique (LMC)** en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ; une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I
- **Leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+)**, qui présentent une résistance au dasatinib ; une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I.

### Grossesse, allaitement

Ne pas prendre en cas de grossesse ou d'allaitement. Pour les femmes en âge de procréer et pour les hommes traités par ICLUSIG®, une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement.

### Posologie et mode d'administration

<p><b><u>Posologie initiale recommandée:</u></b></p> <p><b>45 mg/ jour,</b> jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable</p>	<p><b>En une prise quotidienne</b></p> <p>Les comprimés sont à avaler entiers, au cours ou en dehors du repas, au même moment de la journée.</p>
--	--

Avant toute initiation de traitement, l'état cardiovasculaire du patient doit être vérifié incluant les antécédents cardiovasculaires et l'examen clinique, l'existence de facteurs de risque.

La posologie peut être adaptée selon la tolérance en ne dépassant pas 45 mg/jour

Envisager l'arrêt du traitement en l'absence de réponse hématologique complète à 3 mois de traitement (90 jours).

Pas d'adaptation de dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée ainsi que chez les patients présentant une clairance de la créatinine  $\geq 50$  mL/min.

## Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
Anémie, neutropénie et thrombopénie	Une NFS doit être réalisée toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement puis tous les mois par la suite, ou quand cela est cliniquement indiqué. Une adaptation du traitement en fonction des résultats est à discuter avec l'oncologue. Seuils d'alerte : PNN $\leq$ 1000/mm <sup>3</sup> , plaquettes $\leq$ 50000/mm <sup>3</sup> , Hb $\leq$ 8g/dL : arrêt du traitement et avis de l'hématologue.
Diarrhées	Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Boire au moins 2 litres par jour et privilégier les féculents, les carottes, bananes. Lopéramide dès les premiers signes. Une réhydratation orale ou intraveineuse peut être nécessaire. Si diarrhée sévère, une adaptation du traitement est à voir avec l'oncologue.
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers. Si symptômes persistants, mise en place d'un traitement symptomatique.
Eruption cutanée, sécheresse cutanée	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions au soleil. Si une exposition est envisagée, porter des vêtements protecteurs et utiliser une crème écran solaire. Des traitements peuvent soulager. La survenue de bulles, de vésicules et d'exfoliations cutanées doit faire arrêter le traitement immédiatement.
Affection pulmonaire	Si dyspnée, toux, fièvre, des examens approfondis doivent être pratiqués afin de rechercher une affection pulmonaire.
Perturbation du bilan hépatique	Un bilan de la fonction hépatique doit être réalisé avant l'initiation du traitement puis périodiquement.
Augmentation du taux de lipase sérique	Contrôler le taux de lipase sérique toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement puis périodiquement par la suite. Une adaptation du traitement en fonction des résultats est à discuter avec l'oncologue. En cas d'augmentation, discuter de la réalisation d'un TDM abdominal.
Hyperglycémie, hypertriglycéridémie	Surveillance de la glycémie et bilan lipidique avant l'instauration du traitement, puis tous les 6 mois à un an.
HTA, troubles cardiologiques	Contrôle de la PA avant instauration du traitement puis régulièrement pendant toute la durée de celui-ci. Faire de l'exercice et limiter sa consommation de sel et d'alcool. Surveiller l'ECG (QT corrigé) et le taux sérique des électrolytes. La pression artérielle du patient doit être normale avant introduction du traitement. Contacter le médecin en cas d'hypertension artérielle persistante.
Douleurs osseuses, musculaires et douleurs dorsales	Ne pas faire de gestes répétitifs, s'hydrater et se reposer régulièrement. Faire des exercices légers. Traitement symptomatique possible.

Fatigue, céphalées, étourdissements, insomnie	Risque de somnolence et d'affaiblissement des capacités mentales et physiques. Eviter les médicaments pouvant provoquer étourdissements ou confusion. Prudence en cas de conduite de véhicule. Repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche). Rechercher une anémie.
---	--


## Interactions médicamenteuses


La prudence s'impose et une réduction de la posologie initiale du ponatinib à 30 mg doit être envisagée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs du **CYP3A** puissants (*clarithromycine, l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir, le saquinavir, la tétracycline, le voriconazole et le jus de pamplemousse*)


L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (*carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis*) doit être évitée, sauf si bénéfiques supérieures aux risques d'une sous-exposition au ponatinib.


Le ponatinib est **inhibiteur de la P-gp** et de la protéine **BCRP**. Attention quand co-administration avec digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine ou encore avec méthotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine.

## Conseils à donner aux patients

 Les comprimés doivent être avalés entiers **au cours ou en dehors des repas, au même moment dans la journée**. Ne pas écraser ou dissoudre le comprimé.

 Se laver soigneusement les mains avant et après la manipulation des gélules.

 En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissements...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

 Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

 **Si une prise a été oubliée, la dose manquée ne doit pas être rattrapée. Prendre la dose suivante habituellement prescrite.**

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

 **Contactez rapidement le médecin prescripteur en cas de :**

- troubles respiratoires (rechercher une pneumopathie interstitielle : radiographie)
- œdème, troubles du rythme, douleur thoracique
- douleurs abdominales et dorsales

Pour une information complète, se reporter au RCP.