TASIGNA®

Nilotinib

INDICATIONS AMM

Le *nilotinib* est un inhibiteur de protéine kinase qui diminue la prolifération des cellules tumorales in vitro.
- Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome de Philadelphie positive (Ph+) en **phase chronique nouvellement diagnostiquée.**

- *Uniquement pour le dosage à 200mg* : Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la LMC chromosome de Philadelphie positive (Ph+) en **phase chronique et en phase accélérée, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib.** Les données d'efficacité chez les patients ayant une LMC en crise blastique ne sont pas disponibles

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.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Deux dosages sont disponibles sous plaquettes thermoformées :

- Boîte de 28 gélules jaune pâle dosées à 150 mg (conditionnement hebdomadaire)
- Boîte de 112 gélules jaune pâle dosées à 150 mg (conditionnement mensuel)
- Boîte de 28 gélules dosées à 200 mg (Conditionnement hebdomadaire)
- Boîte de 112 gélules dosées à 200 mg (Conditionnement mensuel)

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

POSOLOGIE

- LMC Ph+ phase chronique et en phase accélérée, résistants ou intolérants à l'imatinib : La posologie recommandée de Tasigna est de 400 mg **deux fois par jour** à 12 heures d'intervalle environ, en dehors des repas.
- LMC Ph+ phase chronique nouvellement diagnostiquée: La posologie recommandée de Tasigna est de 300 mg **deux fois par jour** à 12 heures d'intervalle environ, en dehors des repas.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

En raison de son métabolisme hépatique via les CYP 3A4, le *nilotinib* peut interagir avec tous les substrats inducteurs ou inhibiteurs des cytochromes 3A4. (liste complète des médicaments métabolisés par le CYP3A4 présente à la fin du DOROSZ).
Il faut utiliser le *nilotinib* avec prudence chez les patients prenant des médicaments qui peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT (chloroquine, clarithromycine, halopéridol, moxifloxacine..).
Pour les vaccins inactivés, il est préférable d'attendre un délai de 3 mois après la chimiothérapie (risque de diminution de l'activité du vaccin sans augmentation des effets indésirables).
Les anti-H2, (diminution de l'absorption de nilotinib) : administré 10 heures avant ou 2 heures après la prise de Tasigna®.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
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 l'oncologue 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 l'oncologue. Seuils d'alerte : PNN ≤ 1000/mm³, plaquettes ≤ 50000/mm^3, Hb ≤ 8g/dL : arrêt du traitement et avis de l'hématologue.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments fris, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Traitement antiémétique standard éventuel. Un traitement antiémétique, en plus des mesures hygiéno-diététiques usuelles, peut être prescrit. Le risque d'hypokaliémie est à prendre en compte.

Constipation	Privilégier une bonne hydratation et une activité physique régulière.	Boire au moins 2 litres d'eau par jour.
Diarrhée	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 (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes…), les carottes, bananes. Un traitement anti-diarrhéique, en plus des mesures hygiéno-diététiques usuelles, peut être prescrit. Le risque d'hypokaliémie est à prendre en compte.
Eruption cutanée	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions au soleil. Protection solaire écran total.	Une crème hydratante permet de soulager les symptômes.
Rétention hydrique	Surveiller régulièrement le poids (en particulier chez les sujets de plus de 65 ans). Rechercher des symptômes liés à la rétention hydrique (cœur, poumons, tissu périphérique…)	En cas de prise de poids rapide et inattendue associée à une rétention hydrique : examen clinique cardio-pulmonaire et si besoin, instauration d'un traitement par diurétique.
Dyspnée, toux		Radiographie à la recherche d'un épanchement pleural.
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 et pancréatique	Surveillance mensuelle de la lipasémie de la bilirubinémie et des transaminases.	Voir avec l'oncologue pour une interruption ou un arrêt du traitement.
Troubles métaboliques : hyperglycémie, hypercholestérolémie	Surveillance de la glycémie et bilan lipidique avant l'instauration du traitement, puis tous les 6 mois à un an.	Contacter le médecin en cas de troubles biologiques persistants.
Arthralgies-Myalgies	Eviter les mouvements répétitifs.	Traitement par paracétamol.

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

La liste de ces effets indésirables n'est pas complète, d'autres peuvent survenir. Pour plus de renseignements, consulter le RCP du médicament.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- La dose doit être administrée par voie orale avec un grand verre d'eau au moins **en dehors des repas** en respectant un intervalle de 12 heures entre chaque prise.
- **Aucun aliment ne doit être consommé dans les deux heures précédant une prise de TASIGNA®, ni dans l'heure qui suit.**

- Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des gélules.
- Ne pas laisser à la portée des enfants.
- Ne pas jeter les emballages ni les gélules à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

- En raison de son métabolisme (substrat des CYP 3A4), évitez de manger des pamplemousses ou de boire du jus de pamplemousse pendant que vous prenez le *nilotinib*.
- La prudence est recommandée chez les patients présentant : une insuffisance hépatique, des antécédents cardiaques, des antécédents de pancréatite.
- Une contraception est recommandée pendant le traitement.

- **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 à l'heure habituelle 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.**

- Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.
- En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissures…), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

-**Contacter rapidement le médecin** en cas de:
- fièvre ou signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.
- signes d'hémorragie (épistaxis, selles noires, ecchymoses).
- prise de poids rapide et inattendue.
- douleur angineuse, troubles du rythme cardiaque, douleur thoracique.
- œdème, rougeurs, gonflement au niveau des membres inférieurs.
- douleur abdominale.

Pour une information complète, se reporter au RCP.