



NILOTINIB [TASIGNA®]

Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant BCR-ABL



Traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique

- Traitement en une ou deux prises par jour, tous les jours.
- À prendre en dehors des repas. Le patient ne doit consommer aucun aliment pendant les deux heures précédant la prise du médicament et pendant une heure au moins après celle-ci.
- Si le nilotinib est prescrit en une prise par jour, une prise le soir pourrait également limiter l'intensité du ressenti des effets digestifs par le patient.
- La gélule doit être avalée entière avec de l'eau. Pour les patients qui ne peuvent avaler les gélules, le contenu de chaque gélule peut être dispersé dans une cuillère à café de compote de pommes et doit être avalé immédiatement. Il ne doit pas être utilisé plus d'une cuillère à café de compote de pommes ou d'autres aliments que la compote de pommes.

En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante selon le schéma posologique habituel.

Une mauvaise observance peut nuire à l'efficacité du traitement.

- Prescription initiale hospitalière semestrielle, réservée aux spécialistes en hématologie, cancérologie, oncologie médicale.
- Dispensation en pharmacie de ville.

- Tous les effets indésirables ne sont pas décrits dans cette fiche. Une information plus complète est disponible dans les « Résumé Caractéristique Produit » (RCP), disponibles sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Plus d'informations sur les cancers, à destination des professionnels de santé et des patients sur : <http://e-cancer.fr/> rubriques « Professionnels de santé » et « Patients et proches ».
- Déclarer les effets indésirables (professionnels de santé ou patients) auprès de l'ANSM sur : <http://www.ansm.sante.fr>
- Thésaurus des interactions médicamenteuses disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

Face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un ITK, les autres étiologies qu'un effet de l'ITK ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être suspendu

et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Effets hématologiques notamment en début de traitement par nilotinib

- **PNN $\leq 1,0$ Giga/L ou Plaquettes ≤ 50 Giga/L ou Hémoglobine ≤ 8 g/dL :** avis du médecin prescripteur référent et interruption sans délai du nilotinib.
- **Signes hémorragiques même mineurs, fièvre :** contrôle de l'hémogramme en urgence.

Infections

- **Prévention :** vaccin inactivé de la grippe saisonnière et vaccin anti-pneumocoque, en plus des vaccins recommandés en population générale (recommandations du Haut Conseil de la santé publique).
- **Infections sans signes de gravité :** mise en route d'un traitement adapté par le médecin traitant, sans interruption de l'ITK. Hémogramme en urgence.
- **Cas de réactivation du VHB.**

Événements thrombotiques notamment si présence d'autres facteurs de risque de thromboses artérielles

- **Prévention :** prise en charge active des facteurs de risque des événements thromboemboliques artériels.
- **Complication artérielle aiguë :** hospitalisation en urgence, interruption du nilotinib et information du médecin prescripteur.

Troubles de la conduction notamment si hypokaliémie, hypocalcémie ou prescription associée d'un médicament allongeant le QTc

- **QTc > 500 ms ou allongement du QTc supérieur à 60 ms par rapport à la valeur de référence :** avis cardiologique requis selon l'appréciation du médecin prescripteur. L'arrêt du traitement pourra être envisagé, au cas par cas.

Épanchements pleuraux et hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

- **Dyspnée, toux sèche, douleur thoracique :** examen clinique pulmonaire et radiographie du thorax à réaliser rapidement à la recherche d'un épanchement pleural.
- **Épanchement pleural :** éliminer une origine cardiaque par une échographie cardiaque. Avis pneumologique requis selon l'appréciation du médecin prescripteur.

Rétention hydrique notamment si le patient est âgé de plus de 65 ans

- **Prise de poids associée à une rétention hydrique :** réalisation d'un examen clinique cardiopulmonaire et si besoin, instauration d'un traitement par diurétique par le médecin traitant (en tenant compte du risque d'allongement QT lié à une hypokaliémie).

Modifications de la glycémie notamment si le patient est diabétique et dyslipidémie

- **Hyper ou hypoglycémie chez un patient diabétique :** adapter le traitement antidiabétique du patient comme nécessaire.
- **Hyperglycémie chez un patient non diabétique :** même prise en charge que les patients ne recevant pas le nilotinib.
- **Hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie :** même prise en charge que les patients ne recevant pas le nilotinib mais le choix du traitement doit tenir compte des interactions possibles avec le nilotinib.

Éruptions cutanées

- **Éruption couvrant 10 à 30 % de la surface corporelle :** avis du médecin prescripteur pour éventuelle adaptation de dose.
- **Éruption cutanée avec signes de gravité ou impotence pour le patient :** arrêt immédiat du nilotinib, hospitalisation en urgence, consultation spécialisée en dermatologie.

Effets digestifs

- **Diarrhées :** traitement antidiarrhéique et mesures hygiéno-diététiques usuelles. Pas d'arrêt du nilotinib en 1^{re} intention.
- **Nausées et vomissements :** traitement anti-émétique en plus des mesures hygiéno-diététiques usuelles. Sétrons et dompéridone non recommandés. Risque d'hypokaliémie à prendre en compte (allongement QT).
- **Épigastralgies :** traitement antiacide à action rapide à distance de la prise du nilotinib à privilégier, en plus des mesures hygiéno-diététiques usuelles.
- **Douleurs abdominales (suspicion pancréatite) :** contrôle des taux sériques de lipase. En cas d'élévation, information du médecin prescripteur.

Anomalies biologiques notamment en début de traitement par nilotinib

- **Élévation ASAT et/ou ALAT < 5 fois les limites supérieures des normales (LSN) :** réaliser une surveillance plus rapprochée.
- **Élévation ASAT et/ou ALAT ≥ 5 fois les LSN :** interruption sans délai du nilotinib, de façon transitoire, et avis du médecin prescripteur.
- **Augmentation de la créatininémie :** l'imputabilité des co-médications est aussi à considérer (AINS, diurétiques).
- **Hypophosphatémies :** surveiller et supplémenter en vitamine D en cas d'hypophosphatémie.

Effets musculaires

- **Crampes ou douleurs musculo-tendineuses très symptomatiques :** dosage des créatines phospho-kinases (CPK) à la recherche d'une rhabdomyolyse.
- **Crampes :** s'assurer que celles-ci ne sont pas liées à un déficit en électrolytes (potassium, magnésium). Un déficit en oligoéléments est également à explorer : une supplémentation test en oligoéléments peut être proposée dans cet objectif.

Face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un ITK, les autres étiologies qu'un effet de l'ITK ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être suspendu

et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Autres effets

- **Fatigue** : mis à part la prise en charge d'une anémie ou d'une hypothyroïdie, une activité physique adaptée peut être préconisée.
- **Céphalées** : traitement symptomatique tenant compte des interactions médicamenteuses et poursuite du nilotinib.
- **Céphalées invalidantes et fréquentes (en dehors de migraines connues)** : avis du médecin prescripteur référent en lien avec le médecin traitant pour discuter une diminution de dose. L'adaptation de posologie si elle est possible est souvent suffisante.

SURVEILLER VOTRE PATIENT

À adapter au patient et à la situation, et en l'absence de recommandation particulière du médecin prescripteur

Examens cliniques et interrogatoire

- Surveillance du poids à chaque consultation.
- Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHB avant l'initiation d'un traitement par nilotinib. Un médecin spécialisé en hépatologie 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 étroitement surveillés tout au long du traitement et plusieurs mois après son arrêt.

Suivi biologique

- Surveillance régulière de l'hémogramme :
 - 1 fois par semaine pendant le 1^{er} mois ;
 - 1 fois tous les 15 jours pendant le 2^e et le 3^e mois ;
 - 1 fois tous les 3 mois par la suite.
- Surveillance régulière de : ionogramme sanguin ; créatininémie et enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) à doser 1 fois par mois en début de traitement puis 1 fois tous les 3 mois par la suite ; glycémie à jeun et bilan lipidique tous les 6 à 12 mois.

Surveillance cardiologique

- Surveillance de la tension artérielle à chaque consultation.
- ECG en cas de nouvelle prescription d'un médicament susceptible d'allonger le QTc (sétrons, quinolones...).
- Contrôle de la kaliémie et de la calcémie corrigée en cas de facteurs favorisant une hypokaliémie (diarrhées, vomissements, diurétique, hypokaliémiant...).

L'état des patients ayant une insuffisance cardiaque peut s'aggraver sous nilotinib du fait de ses effets hydrosodiques et métaboliques et la surveillance cardiologique doit être renforcée chez ces patients.



DÉTECTER DES INTERACTIONS

Pour plus d'informations, se référer aux RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Il est conseillé que le pharmacien réalise une analyse des interactions.

Risque d'augmentation de la toxicité

- Inhibiteurs puissants CYP3A4 (dont jus de pamplemousse, conazoles antifongiques, certains macrolides comme l'érythromycine...).

Risque de diminution de l'efficacité

- Inducteurs puissants CYP3A4 (dont millepertuis, alcool en prise chronique, rifampicine, anticonvulsivants tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne...), substrats du CYP3A4 (ergotamine, dihydroergotamine, amiodarone...), 2C8, 2C9, 2D6 et UGT1A1.
- Modificateurs du pH gastrique (utilisation possible des IPP, utilisation possible des anti-H2 administrés 10 heures avant ou 2 heures après le nilotinib, utilisation possible des hydroxydes d'aluminium et de magnésium si administrés 2 heures avant ou 2 heures après le nilotinib).
- Warfarine (risque accru d'hémorragies, contrôle régulier de l'INR).

INFORMER VOTRE PATIENT

Ce qui peut gêner le patient

- Fatigue.
- Éruptions cutanées.
- Crampes musculaires et douleurs musculo-squelettiques.
- Rétention hydrique.
- Diarrhées.

Auto-surveillance et prévention

- Suivi régulier du poids pour détecter une éventuelle rétention hydrique.
- Exposition solaire limitée et photoprotection (idéalement protection vestimentaire et port d'un chapeau, utilisation d'une crème solaire avec indice de protection élevée à appliquer toutes les deux heures).
- Application d'un émollient une à deux fois par jour en cas de peau sèche.
- Modification du régime alimentaire en prévention des effets digestifs.

Ce que le patient doit signaler sans délai à son médecin

- Saignements mineurs (hématomes, épistaxis).
- Fièvre, frissons.
- Prise de poids rapide et inattendue.
- Dyspnée, toux sèche.
- Douleurs abdominales.
- Myalgies.



Ainsi que tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

Grossesse et fertilité

- Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace.
- La prise de nilotinib est non recommandée au moment de la grossesse. Une fenêtre thérapeutique, décidée par le médecin prescripteur, est possible lorsqu'une grossesse est souhaitée.
- Les effets du nilotinib sur la fertilité humaine ne sont pas connus.

Allaitement

- Le nilotinib ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Informations générales

- Le patient doit signaler la prise de ce médicament à l'ensemble des professionnels de santé qui le prennent en charge.
- L'automédication n'est pas recommandée.
- Les patients peuvent déclarer eux-mêmes un effet indésirable auprès de l'ANSM (<http://www.ansm.sante.fr>).



L'intégralité du référentiel est disponible sur le site de l'INCa

N° du médecin prescripteur :

ISBN : 978-2-37219-290-3 / ISBN NET : 978-2-37219-291-0

RÉF. FICNILOTINIB17

Les médicaments de cette classe pharmacologique ne sont pas interchangeables.