SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE ONCOLIEN®

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

NILOTINIB - TASIGNA®

Présentation

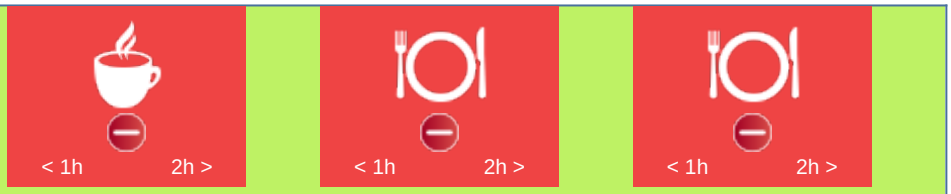
Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Thérapie ciblée : Inhibiteur multikinases dont BCR-ABL, PDGF, KIT, autres	150 mg 200 mg	

Indications AMM

- **Leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positif (Ph+)** chez l'adulte en phase chronique nouvellement diagnostiquée (dosages 150 mg et 200 mg) et en phase chronique et accélérée résistant à un traitement antérieur incluant l'imatinib (dosage 200 mg)

D'autres indications hors AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

2 fois par jour, à heure fixe, 1 h avant ou 2 h après le repas	
En continu	

- Posologie : **300 mg x 2/jour** dans la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, **400 mg x 2/jour** dans la LMC en phase chronique et en phase accélérée
- Adaptation de dose possible à 400 mg x 1/jour en fonction de la tolérance
- En cas d'oubli : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante ($t_{1/2}$=17h)
- En cas de vomissement : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante
- Gélules **à avaler entières** avec un verre d'eau, sans être ouvertes ni dissoutes ou dispersées. Pour les patients qui ne peuvent avaler les gélules, le contenu de chaque gélule peut être dispersé dans maximum une cuillère à café de compote de pommes uniquement et doit être avalé immédiatement
- Gélules à prendre **à distance des repas** : 1h avant ou 2h après le repas
- Conservation < 25°, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité, ne pas déconditionner les gélules dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible en **pharmacie de ville**
- **Prescription initiale hospitalière semestrielle**, prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie
- Médicament nécessitant une **surveillance particulière** pendant le traitement

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Hématologique			

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Neutropénie, thrombopénie, anémie	TRES FREQUENT	3 à 4	Surveillance de la NFS régulière (tous les 15 jours les 2 premiers mois puis mensuel). Arrêt du traitement provisoire et/ou adaptation des posologies selon valeurs des PNN et plaquettes (PN < 1,0 G/L et/ou plaquettes < 50 G/L en phase chronique ou PN< 0,5 G/L et/ou plaquettes < 10 G/L en phase accélérée). Traitements par G-CSF et érythropoïétine possibles.
Gastro-Intestinale			
Nausée, vomissement	TRES FREQUENT	1 à 2	Fragmenter les repas en plusieurs prises légères, privilégier les aliments liquides et froids et éviter les aliments gras, frits et épicés. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Douleurs abdominales hautes	TRES FREQUENT	1 à 2	
Diarrhée, constipation	TRES FREQUENT	1 à 2	Diarrhée : alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques. Constipation : alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
Cutanée			
Éruption, prurit	TRES FREQUENT	1 à 2	Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total.
Alopécie	TRES FREQUENT	1 à 2	Alopécie réversible à l'arrêt du traitement.
Musculo-squelettique			
Myalgie	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 à 2	Supplémentation possible en magnésium. Activité physique adaptée et régulière à encourager. Hydratation abondante. Prescription possible d'antalgique.
Arthralgie	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 à 2	Prescription possible d'antalgique.
Spasmes musculaires	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 à 2	Supplémentation possible en magnésium. Activité physique adaptée et régulière à encourager. Hydratation abondante. Prescription possible d'antalgique.
Général			
Fatigue	TRES FREQUENT	1 à 2	Privilégier les activités indispensables et celle qui procurent un bien-être. Encourager une activité sportive adaptée et régulière.
Céphalées	TRES FREQUENT	1 à 2	
Cardio-vasculaire			
Allongement de l'intervalle QT	TRES FREQUENT A RARE		Dose-dépendant. Surveillance chez les patients à risque. Surveillance régulière kaliémie et magnésémie.
Evènements cardiovasculaires : artériopathie oblitérante, cardiopathie ischémique, AVC…	TRES FREQUENT A RARE		Consultation médicale immédiate en cas de signes ou de symptômes d'événements cardiovasculaires.
Œdèmes			

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Superficiels : membres inférieur et face	TRES FREQUENT		Surveillance de la prise de poids et des patients à risque (antécédents cardiaques). Prescription possible de traitements symptomatiques et diurétiques.
Sévères	RARE		Surveillance de la prise de poids et des patients à risque (antécédents cardiaques). Prescription possible de traitements symptomatiques et diurétiques.
Investigation			
Anomalie du bilan hépatique, lipidique, pancréatique	TRES FREQUENT		Surveillance ASAT, ALAT, bilirubine sérique, lipase, PAL, amylase, glycémie et bilan lipidique complet

Pour toute information complémentaire concernant les effets indésirables et leur gestion, consulter les « recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale » de l'Institut National du Cancer

Populations particulières et recommandations

- **Insuffisance hépatique** : Métabolisation hépatique modérée. Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique mais en l'absence de donnée, utilisation avec prudence
- **Insuffisance rénale** : Élimination rénale mineure. Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale
- **Patients âgés** : Aucune adaptation de la posologie chez le sujet âgé
- **Population pédiatrique** : utilisation non recommandée en pédiatrie
- **Patients présentant un allongement de l'intervalle QTc ou à risque significatif d'en développer** : utilisation avec prudence et surveillance
- **Réactivation du virus de l'hépatite B** : dépistage du VHB avant initiation du traitement, surveillance des patients VHB par un médecin spécialiste durant le traitement et plusieurs mois après



Bilan biologique

Surveillance NFS et plaquette tous les 15 jours les 2 premiers mois puis tous les mois Surveillance régulière ionogramme (dont kaliémie et magnésémie), glycémie, profil lipidique, enzymes hépatiques, lipase



Grossesse et allaitement

Grossesse contre-indiquée. Contraception obligatoire pendant le traitement et 2 semaines/mois après Allaitement contre-indiqué



Surveillance clinique

Réalisation d'un ECG initial et surveillance régulière de l'intervalle QTc, surveillance et traitement approprié chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires

Métabolismes et transporteurs

	3A4/5	P-gp	2C8	2C9	2D6	UGT1A1
Substrat						
Inducteur						
Inhibiteur						

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Interactions médicamenteuses majeures

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : **augmentation des concentrations plasmatiques du nilotinib (x3) pouvant majorer les effets indésirables**

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil **Antifongiques azolés** : fluconazole, itraconazole, kétonazole, posaconazole, voriconazole **Antibiotiques macrolides** : clarithromycine, télithromycine, erythromycine (sauf spiramycine) **Antirétroviraux inhibiteurs de protéase** : ritonavir, lopinavir, darunavir, atazanavir, fosamprenavir **Autre** : Cimétidine	**Conseil(s) :** Association déconseillée. Surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association. Diminution posologique ou interruption temporaire parfois nécessaire

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 : **diminution des concentrations plasmatiques du nilotinib pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone **Antibiotiques** : rifampicine, rifabutine **Autres** : efavirenz, bosentan, dexaméthasone	**Conseil(s) :** Association déconseillée. Surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association. Augmentation posologique parfois nécessaire.

EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

Avec les substrats du CYP 3A4 : **attention avec les médicaments à marge thérapeutique étroite**

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil **AVK** : warfarine, fluindione, acenocoumarol **Immunosuppresseurs** : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus **Antirétroviraux** : atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir **Autres:** Carbamazepine, clozapine, alprazolam, amitriptiptyline, colchicine	**Conseil(s) :** Association à prendre en compte . Surveillance régulière de l'INR.

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les anti-acides : **diminution des concentrations plasmatiques du nilotinib pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Anti-H2 : cimétidine, ranitidine **IPP** : es/omeprazole, pantoprazole, lansoprazole **Pansements gastro-intestinaux**	**Conseil(s) :** Solubilité du nilotinib pH dépendant. Solubilité plus faible à pH élevé Anti-H2 : Prise du nilotinib 2h avant ou 10h après l'anti-H2. IPP : interaction non cliniquement significative. Pansements : Prise du nilotinib 2h avant ou après protecteur gastrique

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les médicaments pouvant allonger l'intervalle QT : **allongement dose-dépendant de l'intervalle QT du nilotinib**

Médicaments hypokaliémiants : diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B **Antiarythmiques** : quinidine, amiodarone, sotalol, flécaïnide, propafénone, etc **Antihistaminiques H1 Anti-infectieux** : cotrimoxazole, erythromycine, kétoconazole, itraconazole, miconazole, moxifloxacine,etc **Neuroleptiques** : amilsupride, clozapine,halopéridol, lévopromazine, loxapine, olanzapine, rispéridone, sulpiride, tiapride, etc **Autres** : antidépresseurs imipraminiques, citalopram, lithium, torémifène, etc	**Conseil(s) :** Association déconseillée. Surveillance de l'intervalle QT

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Inhibiteur du CYP 3A4 : Jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteur du CYP 3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Favorisant une immunodépression : Olivier

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Favorisant un allongement de l'intervalle QT : Boldo, Fucus, Ginseng asiatique, Orange de Séville, Pissenlit

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com