

MENTIONS LEGALES A MAXIMA**TASIGNA 200 mg
(nilotinib)
gélule****FORME, PRESENTATION ET COMPOSITION**

Gélules dosées à 200 mg de nilotinib (sous forme de chlorhydrate monohydraté) poudre blanche à blanchâtre dans des gélules opaques de gélatine de couleur jaune clair de taille 0, portant l'inscription « NVR/TKI » imprimée en rouge sur la longueur. Boîte de 28 et boîte de 112 sous plaquettes thermoformées.

Excipients : Contenu de la gélule : lactose monohydraté (156,11 mg par gélule), crospovidone, poloxamère 188, silice colloïdale anhydre / dioxyde de silice colloïdale, stéarate de magnésium. Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172). Encre d'impression : gomme laque, oxyde de fer rouge (E172), lécithine de soja (E322).

DONNEES CLINIQUES**Indications thérapeutiques**

Tasigna est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (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.

Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la LMC.

La posologie recommandée de Tasigna est de 400 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice.

Coût de traitement journalier (4 gélules à 200 mg) : 149,09 € (boîte de 28 gélules) ; 146,34 € (boîte de 112 gélules)

Tasigna doit être pris deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle environ, en-dehors des repas. La gélule doit être avalée entière avec de l'eau. 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.

Tasigna peut être administré en association avec des facteurs de croissance hématopoïétiques tels que l'érythropoïétine ou le facteur de croissance des granulocytes (G-CSF), si cela est cliniquement indiqué. Tasigna peut être administré avec l'hydroxyurée ou l'anagrélide si cela est cliniquement indiqué.

Adaptations ou modifications de la posologie

Il peut être nécessaire d'interrompre provisoirement le traitement par Tasigna et/ou réduire la posologie en cas de toxicités hématologiques (neutropénie, thrombopénie) non reliées à la leucémie sous-jacente (voir tableau 1).

Tableau 1 Adaptations posologiques en cas de neutropénie et de thrombopénie

LMC en phase chronique à la posologie de 400 mg deux fois par jour	PN * < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrompre le traitement et surveiller l'hémogramme. 2. Reprendre le traitement dans les 2 semaines à la dose initiale si PN > 1,0 x 10⁹/l et/ou plaquettes > 50 x 10⁹/l. 3. Si les valeurs de l'hémogramme restent faibles, il pourra être nécessaire de réduire la posologie à 400 mg une fois par jour.
LMC en phase accélérée, à la posologie de 400 mg deux fois par jour	PN * < 0,5 x 10 ⁹ /l et/ou plaquettes < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrompre le traitement par Tasigna et surveiller l'hémogramme. 2. Reprendre le traitement dans les 2 semaines à la dose initiale, si PN > 1,0 x 10⁹/l et/ou plaquettes > 20 x 10⁹/l. 3. Si les valeurs de l'hémogramme restent faibles, il pourra être nécessaire de réduire la posologie à 400 mg une fois par jour.

* PN = polynucléaires neutrophiles

En cas de toxicité extra-hématologique modérée ou sévère cliniquement significative, le traitement doit être interrompu et il pourra être repris à la dose de 400 mg une fois par jour après résolution de la toxicité. Si cela est cliniquement justifié, une nouvelle augmentation de la posologie à 400 mg deux fois par jour doit être envisagée.

Élévation des taux sériques de lipase : En cas d'élévation des taux sériques de lipase de grade 3 ou 4, il faut réduire la posologie à 400 mg une fois par jour ou interrompre le traitement. Les taux sériques de lipase doivent être contrôlés une fois par mois ou lorsque cela est cliniquement justifié.

Élévation de la bilirubine et des transaminases hépatiques : En cas d'élévation de la bilirubine de grade 3 ou 4, il faut réduire la posologie à 400 mg une fois par jour ou interrompre le traitement. La bilirubinémie et les taux de transaminases hépatiques doivent être contrôlés une fois par mois ou lorsque cela est cliniquement justifié.

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.

Enfants et adolescents

Tasigna ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité (cf. Propriétés pharmacodynamiques).

Patients âgés

Dans les études cliniques, 30 % environ des patients étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence notable n'a été observée en termes de sécurité et d'efficacité chez les patients de 65 ans et plus par rapport aux adultes âgés de 18 à 65 ans.

Insuffisance rénale

Il n'a pas été mené d'études cliniques chez les patients insuffisants rénaux.

Comme le nilotinib et ses métabolites ne sont pas excrétés par voie rénale, une diminution de la clairance corporelle totale est peu probable chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique a un effet modéré sur la pharmacocinétique du nilotinib. Il n'est pas

nécessaire d'adapter la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, la prudence est requise chez ces patients (cf. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

Affections cardiaques

Au cours des études cliniques, les patients présentant une maladie cardiaque non contrôlée ou significative (par ex. un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable ou une bradycardie cliniquement significative) ont été exclus. La prudence est requise chez les patients présentant une affection cardiaque (cf. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi)

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Aplasie médullaire

Le traitement par Tasigna est associé à une thrombopénie, une neutropénie et une anémie (de grade 3/4 selon la classification internationale « National Cancer Institute Common Toxicity Criteria »). Leur incidence est plus fréquente chez les patients atteints de LMC en phase accélérée. Il convient de pratiquer un hémogramme complet toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois, et une fois par mois ensuite, ou lorsque cela est cliniquement justifié. En général, l'aplasie médullaire a été réversible et elle a pu être traitée par une interruption temporaire du traitement par Tasigna ou en diminuant la posologie (cf. Posologie et mode d'administration).

Allongement de l'intervalle QT

On a constaté que Tasigna entraîne un allongement dose-dépendant de la repolarisation ventriculaire cardiaque (mesurée par l'intervalle QT sur l'ECG).

Dans l'étude de phase II menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique et en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib, la variation moyennée de l'intervalle QTcF dans des conditions standard a été de 6 ms et 8 ms respectivement par rapport aux valeurs initiales. Un intervalle QTcF > 500 ms a été observé chez moins de 1 % des patients. Au cours des études cliniques, on n'a observé aucun épisode de torsades de pointe.

Dans une étude menée chez des volontaires sains au cours de laquelle les expositions ont été comparables à celles observées chez les patients, la variation moyennée de l'intervalle QTcF, après soustraction des valeurs obtenues avec le placebo, a été de 7 ms par rapport aux valeurs initiales (IC \pm 4 ms). Aucun patient n'a présenté d'intervalle QTcF supérieur à 450 ms. En outre, aucun cas d'arythmies cliniquement significatives n'a été observé pendant l'étude, et notamment aucun épisode de torsades de pointe (transitoires ou persistantes).

Un allongement significatif de l'intervalle QT peut survenir en cas de prise inappropriée de nilotinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou des médicaments connus comme étant susceptibles d'induire un allongement de l'intervalle QT et/ou des aliments (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). En présence d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie, cet effet peut se renforcer. Un allongement de l'intervalle QT peut exposer les patients à un risque de complications fatales.

Tasigna doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc ou présentant un risque significatif de développer un allongement de l'intervalle QTc, tels que ceux :

- présentant un allongement congénital de l'intervalle QT,
- présentant une maladie cardiaque non contrôlée ou significative (y compris un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable ou une bradycardie cliniquement significative),

- prenant des médicaments anti-arythmiques ou d'autres substances entraînant un allongement de l'intervalle QT.

Il est conseillé de surveiller étroitement un effet sur l'intervalle QTc et de réaliser un ECG initial avant l'instauration du traitement par Tasigna et lorsque cela est cliniquement justifié. L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant de débiter le traitement par Tasigna, et ces paramètres doivent être surveillés périodiquement au cours du traitement.

Mort subite

Des cas peu fréquents (0,1 à 1 %) de mort subite ont été rapportés chez des patients recevant Tasigna et présentant dans leurs antécédents des pathologies cardiaques ou des facteurs de risques cardiaques significatifs. Des pathologies associées à l'hémopathie sous-jacente ainsi que des traitements concomitants étaient aussi fréquemment présents. Les anomalies de repolarisation ventriculaire ont pu être des facteurs contributifs.

Interactions avec d'autres médicaments

L'administration concomitante de Tasigna avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (incluant, mais de manière non exhaustive, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, télichromycine, ritonavir) doit être évitée. Si l'administration d'un de ces produits s'avère nécessaire, il est recommandé si possible d'interrompre le traitement par Tasigna (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). Si l'interruption temporaire du traitement par Tasigna n'est pas possible, une surveillance étroite du patient est recommandée, afin de déceler un éventuel allongement de l'intervalle QT (cf. Posologie et mode d'administration, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction et Propriétés pharmacocinétiques).

L'utilisation concomitante de Tasigna et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex. phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, phénobarbital ou le millepertuis) réduit vraisemblablement l'exposition au nilotinib de manière cliniquement significative. Par conséquent, chez les patients recevant Tasigna, les médicaments administrés de manière concomitante devront être choisis pour avoir un faible potentiel d'induction du CYP3A4 (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Effets des aliments

La biodisponibilité du nilotinib est augmentée par la prise alimentaire. Tasigna ne doit pas être pris avec des aliments (cf. Posologie et mode d'administration et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction) et il doit être pris 2 heures après un repas. Le patient ne doit consommer aucun aliment pendant une heure au moins après la prise du médicament. Le jus de pamplemousse et les autres aliments connus pour inhiber le CYP3A4 doivent être évités.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique a un effet modéré sur la pharmacocinétique du nilotinib. L'administration unique d'une dose de 200 mg de nilotinib a entraîné des augmentations de l'AUC de 35 %, 35 % et 19 % respectivement, chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport aux sujets du groupe contrôle présentant une fonction hépatique normale. Le C_{max} prédictif à l'état d'équilibre du nilotinib était augmenté respectivement de 29 %, 18 % et 22 %. Au cours des études cliniques, les patients présentant des taux de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) > 2,5 fois la limite supérieure de la normale (ou > 5 x LSN, si l'augmentation était liée à la maladie) et/ou des taux de bilirubine totale > 1,5 fois la LSN, étaient exclus. Le métabolisme du nilotinib est essentiellement hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique peuvent avoir une exposition augmentée au nilotinib et doivent donc être traités avec prudence (cf. Posologie et mode d'administration).

Taux sériques de lipase

On a observé une élévation des taux sériques de lipase. Il est conseillé d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Gastrectomie totale

La biodisponibilité du nilotinib peut être diminuée chez des patients ayant une gastrectomie totale (voir Propriétés pharmacocinétiques). Un suivi plus fréquent de ces patients doit être envisagé.

Lactose

Les gélules de Tasigna contiennent du lactose. Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Substances susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de nilotinib

Le nilotinib est essentiellement métabolisé dans le foie. C'est également un substrat de la pompe à efflux de nombreux médicaments, la glycoprotéine P (Pgp). Par conséquent, les substances exerçant un effet sur le CYP3A4 et/ou la P-gp peuvent influencer l'absorption et l'élimination du nilotinib absorbé par voie systémique. L'association du nilotinib et de l'imatinib (substrat et modulateur de la P-gp et du CYP3A4) exerce un faible pouvoir inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp. Les AUC du nilotinib et de l'imatinib sont augmentées de 18% à 40%. Ces variations sont vraisemblablement sans pertinence clinique.

Chez des sujets sains, l'exposition au nilotinib était multipliée par 3 en cas d'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4. Il faut donc éviter le traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que kétoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycine et télichromycine (cf. Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). On peut également s'attendre à une exposition augmentée au nilotinib avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4. Des thérapies alternatives inhibant faiblement ou n'inhibant pas le CYP3A4 doivent être envisagées.

Substances susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de nilotinib

La rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, diminue de 64 % la C_{max} du nilotinib et réduit l'AUC du nilotinib de 80 %. La rifampicine et le nilotinib ne doivent pas être administrés de façon concomitante. L'administration concomitante des autres médicaments inducteurs du CYP3A4 (par ex. phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou le millepertuis) diminue aussi probablement l'exposition au nilotinib de manière cliniquement significative. Chez les patients pour lesquels les inducteurs du CYP3A4 sont indiqués, des thérapies alternatives entraînant une induction enzymatique plus faible doivent être utilisées. La solubilité du nilotinib dépend du pH, avec une solubilité plus faible à pH élevé. Chez des volontaires sains ayant reçu de l'ésoméprazole à 40 mg une fois par jour pendant 5 jours, le pH gastrique a été augmenté de façon significative mais l'absorption de nilotinib n'a été diminuée que de façon modeste (diminution de la C_{max} de 27 % et augmentation de $AUC_{0-\infty}$ de 34 %). Tasigna peut être utilisé de façon concomitante avec l'ésoméprazole ou d'autres inhibiteurs de la pompe à protons si nécessaire.

Substances dont les concentrations plasmatiques sont susceptibles d'être modifiées par le nilotinib

In vitro, le nilotinib est un inhibiteur relativement puissant du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2D6 et de l'UGT1A1, ce qui peut augmenter potentiellement les concentrations plasmatiques des substances éliminées par ces enzymes. La pertinence clinique de ces interactions potentielles n'a pas été étudiée mais la prudence est particulièrement recommandée en cas d'utilisation concomitante de nilotinib et de médicaments ayant un index thérapeutique étroit. De plus, chez des sujets sains, l'administration concomitante d'une dose unique de Tasigna et de midazolam administré par voie orale a augmenté de 30 % l'exposition au midazolam. On ne peut exclure une augmentation de l'effet du nilotinib à l'état d'équilibre. La prudence est requise en cas d'administration concomitante de Tasigna et de substrats de ces enzymes ayant un index thérapeutique étroit [par ex. astémizole, terfénadine, cisapride, pimozide, quinidine, bépripil ou les alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine)]. Comme la warfarine est métabolisée par le CYP2C9 et le CYP3A4, elle doit être administrée avec précaution. L'utilisation d'autres médicaments anticoagulants doit être envisagée.

Médicaments anti-arythmiques et autres substances susceptibles d'allonger l'intervalle QT

Il faut utiliser le nilotinib avec prudence chez les patients présentant ou pouvant développer un allongement de l'intervalle QT, notamment les patients prenant des médicaments anti-arythmiques tels que amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine ou sotalol, ou d'autres médicaments qui peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT tels que chloroquine, halofantrine, clarithromycine, halopéridol, méthadone ou moxifloxacine (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Autres interactions susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques

La prise alimentaire augmente l'absorption de Tassigna, ayant pour résultat une augmentation de la concentration plasmatique (cf. Posologie et mode d'administration, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). Le jus de pamplemousse et les autres aliments connus pour inhiber le CYP3A4 doivent être évités.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Tassigna chez la femme enceinte. Des études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf. Données de sécurité précliniques). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Tassigna ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. En cas d'utilisation en cours de grossesse, la patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

Une contraception efficace doit être conseillée aux femmes en âge de procréer pendant le traitement par Tassigna.

Allaitement

On ne sait pas si le nilotinib s'élimine dans le lait maternel de la femme. Les études menées chez l'animal ont montré une élimination dans le lait maternel. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Tassigna car le risque pour l'enfant ne peut être exclu.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients présentant des vertiges, une fatigue, des troubles de la vision ou d'autres effets indésirables susceptibles d'altérer leur aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, doivent s'abstenir de mener ces activités tant que ces effets indésirables persistent (cf. Effets indésirables).

Effets indésirables

Les données décrites ci-dessous sont le reflet d'une exposition à Tassigna chez 438 patients au cours d'une étude clinique, en ouvert, multicentrique. A la date d'analyse, 46 % des patients atteints de LMC en phase chronique (LMC-PC) ont été exposés à Tassigna pendant 6 à 12 mois et 18 % des patients l'ont été pendant plus de 12 mois. 62 % des patients atteints de LMC en phase accélérée (LMC-PA) ont été exposés pendant 3 à 12 mois et 10 % des patients l'ont été pendant plus de 12 mois. La posologie était de 400 mg deux fois par jour. La durée médiane d'exposition en jours était de 245 (1-502) jours chez les patients atteints de LMC-PC et de 138 (2-503) jours chez les patients atteints de LMC-PA.

Les effets indésirables extra-hématologiques les plus fréquents et associés au médicament étaient une éruption, un prurit, des nausées, une fatigue et des céphalées. La plupart de ces effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. On a observé des effets indésirables moins fréquents, tels que constipation, diarrhée, douleurs osseuses, arthralgies, spasmes musculaires et œdème périphérique, et ces effets étaient de sévérité légère à modérée. Au total, 16 % des patients en PC et 14 % des patients en PA ont arrêté leur traitement en raison de ces effets observés indépendamment de leur relation de

causalité.

Les toxicités hématologiques induites par le traitement consistent en une myélosuppression : une thrombopénie (27 %), une neutropénie (15 %) et une anémie (13 %). Des épanchements pleuraux et péricardiques, ainsi que des complications d'une rétention hydrique, ont été rapportés chez < 1 % des patients traités par Tasigna. Une insuffisance cardiaque congestive a été observée chez 1 % des patients. Des hémorragies gastro-intestinales et du SNC ont été rapportées chez respectivement 3 % et 1 % des patients.

L'intervalle QTcF > 500 ms a été observé chez < 1 % des patients. Aucun épisode de torsades de pointe (transitoires ou persistantes) n'a été observé.

Les réactions indésirables extra-hématologiques (à l'exception des anomalies biologiques) rapportées chez au moins 5 % des patients lors d'études cliniques menées avec Tasigna sont décrites dans le tableau 2. Ces réactions sont classées par ordre de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ou fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Tableau 2 Effets indésirables (≥ 5 % de tous les patients, n=438)

Classification par systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable	Tous les grades	Grades 3/4	Phase chronique Grade 3/4	Phase accélérée Grade 3/4
			%	%	%	%
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées	15	1	2	< 1
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées	19	< 1	< 1	< 1
	Très fréquent	Constipation	11	0	0	0
	Très fréquent	Diarrhée	10	2	2	< 1
	Fréquent	Vomissements	9	< 1	< 1	0
	Fréquent	Douleurs abdominales	5	< 1	< 1	< 1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption	26	1	< 1	0
	Très fréquent	Prurit	22	< 1	< 1	0
	Fréquent	Alopécie	7	0	0	0
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgies	8	< 1	< 1	< 1
	Fréquent	Arthralgies	6	< 1	< 1	0
	Fréquent	Spasmes musculaires	6	0	0	0
	Fréquent	Douleurs osseuses	6	< 1	< 1	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anorexie	5	0	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	16	< 1	< 1	< 1
	Fréquent	Asthénie	6	0	0	0
	Fréquent	Oedème périphérique	5	0	0	0

Lors des études cliniques menées avec Tasigna, les effets indésirables suivants ont été rapportés, à une fréquence inférieure à 5 % (fréquent : $\geq 1/100$, < 1/10 ; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$, < 1/100 ; les cas

isolés sont présentés avec une fréquence indéterminée [ne peut être estimée sur la base des données disponibles]). Pour les anomalies biologiques, les effets très fréquents ($\geq 1/10$) ont également été rapportés, non inclus dans le tableau 2. Ces effets indésirables sont présentés sur la base de leur pertinence clinique et sont classés par ordre décroissant de sévérité au sein de chaque catégorie.

Investigations :

Très fréquent : augmentation des taux de lipases.

Fréquent : augmentation des taux sanguins d'amylase, augmentation des taux d'alanine aminotransférase, augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, augmentation de la bilirubinémie, augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline, augmentation des taux de gamma-glutamyltransferase, augmentation des taux de créatinine phosphokinase, augmentation de la glycémie, perte de poids, gain de poids.

Peu fréquent : augmentation des taux sanguins de lactate déshydrogénase, diminution de la glycémie, augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urémie.

Fréquence indéterminée : augmentation des taux de troponine, réduction de la kaliémie, augmentation des taux sanguins de bilirubine non conjuguée.

Affections cardiaques :

Fréquent : palpitations, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.

Peu fréquent : insuffisance cardiaque, angor, fibrillation auriculaire, épanchement péricardique, maladie coronarienne, cardiomégalie, souffle cardiaque, bradycardie.

Fréquence indéterminée : infarctus du myocarde, dysfonction ventriculaire, péricardite, flutter, extrasystoles.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Fréquent : neutropénie fébrile, pancytopenie.

Peu fréquent : thrombocytémie, leucocytose.

Affections du système nerveux :

Fréquent : vertiges, paresthésies.

Peu fréquent : hémorragie intracrânienne, migraine, tremblements, hypoesthésie, hyperesthésie.

Fréquence indéterminée : œdème cérébral, perte de conscience, névrite optique, neuropathie périphérique.

Affections oculaires :

Peu fréquent : hémorragie oculaire, diminution de l'acuité visuelle, œdème périorbitaire, conjonctivite, irritation oculaire, sécheresse oculaire.

Fréquence indéterminée : œdème papillaire, diplopie, vision trouble, photophobie, œdème oculaire, blépharite, douleurs oculaires.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Fréquent : vertiges.

Fréquence indéterminée : troubles de l'audition, douleurs auriculaires.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquent : dyspnée, dyspnée d'effort, toux, dysphonie.

Peu fréquent : œdème pulmonaire, épanchement pleural, pneumopathie interstitielle, douleur pleurale, pleurésie, épistaxis, douleur pharyngo-laryngée, irritation de la gorge.

Fréquence indéterminée : hypertension pulmonaire.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : inconfort abdominal, dyspepsie, flatulence.

Peu fréquent : pancréatite, hémorragie gastro-intestinale, méléna, distension abdominale, ulcérations buccales, reflux gastro-oesophagien, stomatite, sécheresse buccale.

Fréquence indéterminée : perforation d'un ulcère gastro-intestinal, hémorragie rétropéritonéale, hématomène, ulcère gastrique, oesophagite ulcéreuse, occlusion intestinale basse.

Affections du rein et des voies urinaires :

Peu fréquent : dysurie, urgences mictionnelles, nycturie, pollakiurie.

Fréquence indéterminée : insuffisance rénale, hématurie, incontinence urinaire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : sueurs nocturnes, eczéma, urticaire, érythème, hyperhidrose, sécheresse cutanée.

Peu fréquent : dermatite exfoliative, ecchymoses, œdème de la face.

Fréquence indéterminée : érythème noueux, ulcérations cutanées, pétéchies, photosensibilité.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Fréquent : douleur musculo-squelettique au niveau du thorax, douleurs musculo-squelettiques.

Peu fréquent : faiblesse musculaire.

Fréquence indéterminée : arthrite, œdème articulaire.

Affections endocriniennes :

Peu fréquent : hyperthyroïdie.

Fréquence indéterminée : hypothyroïdie, thyroïdite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquent : hypomagnésémie, hyperkaliémie, hyperglycémie.

Peu fréquent : hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypophosphatémie, déshydratation, diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit.

Fréquence indéterminée : diabète, hypercalcémie, hyperphosphatémie.

Infections et infestations :

Peu fréquent : pneumonie, infection des voies urinaires, gastro-entérite, pharyngite.

Fréquence indéterminée : septicémie, bronchite, infection à herpes simplex, candidose.

Affections vasculaires :

Fréquent : hypertension, bouffées vasomotrices.

Peu fréquent : crise hypertensive, hématomes.

Fréquence indéterminée : choc hémorragique, hypotension, thrombose.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : pyrexie.

Peu fréquent : douleur thoracique, œdème de la face, œdème gravitationnel, syndrome grippal, frissons, malaise.

Affections hépatobiliaires :

Peu fréquent : hépatite.

Fréquence indéterminée : hépatotoxicité, hépatomégalie, ictère.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Peu fréquent : douleurs mammaires, gynécomastie, dysfonction érectile.

Affections psychiatriques :

Fréquent : insomnie.

Peu fréquent : dépression, anxiété.

Fréquence indéterminée : désorientation, confusion mentale.

Les anomalies hématologiques ou biologiques cliniquement pertinentes ou sévères sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 Anomalies biologiques de grade 3-4

	LMC-PC n=318 %	LMC-PA n=120 %
	Grade 3-4	Grade 3-4
Paramètres hématologiques		
Myélosuppression		
- Neutropénie	28 %	37 %
- Thrombopénie	28 %	37 %
- Anémie	8 %	23 %
Paramètres biochimiques		
- Elévation de la créatininémie	< 1 %	0 %
- Elévation des taux de lipase	15 %	17 %
- Elévation des taux de SGOT (ASAT)	1 %	< 1 %
- Elévation des taux de SGPT (ALAT)	4 %	2 %
- Hypophosphatémie	10 %	10 %
- Elévation de la bilirubinémie (totale)	9 %	10 %

Mort subite

Des cas peu fréquents (0,1 à 1 %) de mort subite ont été rapportés au cours d'essais cliniques menés avec Tasigna et dans le cadre de programme d'usage compassionnel chez des patients ayant des antécédents de pathologie cardiaque ou des facteurs de risque cardiaques significatifs associés (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Surdosage

Des cas isolés de surdosage intentionnel avec le nilotinib ont été rapportés, le nombre de gélules de Tasigna ingérées avec de l'alcool et d'autres médicaments n'était pas précisé. Les effets incluaient une neutropénie, des vomissements et une somnolence. Aucune modification de l'ECG ou hépatotoxicité n'ont été rapportées. Ces cas rapportés se sont résolus par un rétablissement. En cas de surdosage, le patient doit être placé sous surveillance et recevoir un traitement symptomatique approprié.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la protéine kinase, code ATC : L01XE08

Tasigna est un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase Abl de l'oncoprotéine Bcr-Abl, à la fois dans les lignées cellulaires et dans les cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives. La substance présente une forte affinité pour le site de liaison de l'ATP, ce qui en fait un inhibiteur puissant du Bcr-Abl de type sauvage, également actif contre 32 sur 33 formes mutantes du Bcr-Abl résistantes à l'imatinib. En raison de cette activité biochimique, le nilotinib inhibe de manière sélective la prolifération et induit l'apoptose au niveau des lignées cellulaires et des cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives, chez les patients atteints de LMC. Dans les modèles murins de LMC, en cas d'administration orale, le nilotinib en monothérapie réduit la charge tumorale et prolonge la survie.

Tasigna a peu ou pas d'effet contre la majorité des autres protéines kinases examinées (y compris Src), à l'exception des kinases des récepteurs PDGF, Kit et Ephrine qu'il inhibe à des concentrations comprises dans l'intervalle atteint après une administration orale aux doses thérapeutiques

recommandées dans le traitement de la LMC (voir tableau 4).

Tableau 4 Profil d'inhibition de l'activité kinase par le nilotinib (phosphorylation CI_{50} nM)

Bcr-Abl	PDGFR	Kit
20	69	210

Etudes cliniques

Une étude clinique en ouvert de phase II, multicentrique et non contrôlée, a été menée afin de déterminer l'efficacité de Tasigna chez des patients atteints de LMC et présentant une résistance ou une intolérance à l'imatinib ; les patients en phase chronique et les patients en phase accélérée ont été répartis dans des bras de traitement séparés. L'étude est toujours en cours. L'efficacité a été évaluée sur 320 patients en PC et 119 patients en PA inclus dans l'étude. La durée médiane de traitement était de 341 jours pour les patients en PC et de 202 jours pour les patients en PA (voir tableau 5). Tasigna a été administré en continu (deux fois par jour, 2 heures après un repas et sans prise alimentaire pendant au moins l'heure suivant l'administration), sauf en cas de signes évidents d'une réponse insuffisante ou d'une progression de la maladie. Une augmentation de la posologie à 600 mg deux fois par jour était autorisée.

Tableau 5 Durée de l'exposition à Tasigna

	Phase chronique n=320	Phase accélérée n=119
Durée médiane de traitement (jours) (25ème-75ème percentiles)	341 (196-437)	202 (103-359)

La résistance à l'imatinib était définie comme étant l'absence d'une réponse hématologique complète (après 3 mois), d'une réponse cytogénétique (après 6 mois) ou d'une réponse cytogénétique majeure (après 12 mois) ou comme étant une progression de la maladie après une réponse cytogénétique ou hématologique antérieure. Les patients intolérants à l'imatinib étaient définis comme étant les patients ayant interrompu le traitement par l'imatinib en raison d'une toxicité et ne présentant aucune réponse cytogénétique majeure au moment de l'inclusion dans l'étude.

Au total 73 % des patients étaient résistants à l'imatinib, tandis que 27 % étaient intolérants à l'imatinib. La majorité des patients avaient une longue histoire de LMC, incluant un traitement antérieur intensif par d'autres agents antinéoplasiques, dont l'imatinib, l'hydroxyurée et l'interféron, et certains patients étaient même en échec d'une greffe de moelle osseuse (tableau 6). La dose maximale antérieure médiane d'imatinib avait été de 600 mg/jour pour les patients en PC et de 800 mg/jour pour les patients en PA. La dose maximale antérieure d'imatinib était ≥ 600 mg/jour chez 75 % de tous les patients, avec 41 % des patients recevant des doses d'imatinib ≥ 800 mg/jour.

Tableau 6 Caractéristiques de l'histoire de la LMC

	Phase chronique (n=320)	Phase accélérée (n=119)
Délai médian depuis le diagnostic (mois) (intervalle)	57 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Patients résistants	226 (71 %)	96 (81 %)
Patients intolérants sans RCyM	94 (29 %)	23 (19 %)
Durée médiane du traitement par imatinib (jours) (25ème-75ème percentiles)	973 (515-1 485)	976 (488-1 543)
Traitement antérieur par hydroxyurée	83 %	92 %
Traitement antérieur par interféron	64 %	58 %

Greffe de moelle osseuse antérieure	8 %	8 %
-------------------------------------	-----	-----

Chez les patients en PC, le critère d'évaluation primaire était la réponse cytogénétique majeure (RCyM), définie comme étant l'élimination (réponse cytogénétique complète, RCyC) ou la réduction significative à moins de 35 % de métaphases Ph+ (réponse cytogénétique partielle) des cellules hématopoïétiques Ph+. Chez les patients en PC, la réponse hématologique complète (RHC) était un critère d'évaluation secondaire. Chez les patients en PA, le critère d'évaluation primaire était la réponse hématologique (RH) globale confirmée, définie comme étant une réponse hématologique complète, l'absence de signes de leucémie ou le retour en phase chronique.

Chez les 320 patients en PC, le taux de RCyM était de 49 %. Dans la plupart des cas, la RCyM survenait rapidement, dans les 3 mois (médiane : 2,8 mois) suivant le début du traitement par Tassigna et cette réponse se maintenait (la durée médiane n'a pas été atteinte). Parmi les 156 patients présentant une RCyM, 43 patients (27,6 %) ont perdu leur RCyM. Les patients ayant une RHC à l'état initial obtenaient plus rapidement une RCyM (1 mois *versus* 2,8 mois). Chez les patients en PC ne présentant aucune RHC à l'état initial, 70 % ont obtenu une RHC et le délai médian d'obtention de cette RHC était de 1 mois ; la durée médiane de la RHC n'a pas été atteinte.

Chez les 119 patients en PA, le taux de RH globale confirmée était de 42 %. Dans la plupart des cas, la RH survenait rapidement avec le traitement par Tassigna (médiane : 1 mois), et cette réponse était durable (la durée médiane n'a pas été atteinte). Aucun patient n'a présenté une perte de RHC. Le taux de RCyM était de 27 % et le délai médian d'obtention de la réponse était de 2 mois.

Le tableau 7 présente les taux de réponse pour les deux bras de traitement.

Tableau 7 Réponse dans la LMC

(Meilleur Taux de Réponse)	Phase Chronique			Phase Accélérée
	Intolérants (n=94)	Résistants (n=226)	Total (n=320)	Total (n=119)
Réponse Hématologique (%)				
Globale (IC à 95 %)	-	-	-	42 (33-51)
Complète	86 (74-94)	64 (56-72)	70 ¹ (63-76)	25
ASL	-	-	-	7
Retour en PC	-	-	-	10
Réponse Cytogénétique (%)				
Majeure (IC à 95 %)	52 (42-62)	47 (41-54)	49 (43-54)	27 (19-35)
Complète	39	32	34	15
Partielle	13	15	14	12

ASL = absence de signe de leucémie/réponse médullaire

¹ 114 patients en PC présentaient une RHC à l'état initial et n'étaient donc pas évaluables concernant la réponse hématologique complète.

Les données d'efficacité chez les patients présentant une LMC en crise blastique ne sont pas encore disponibles. On a également inclus des bras de traitement séparés dans l'étude de phase II, afin d'évaluer Tassigna dans un groupe de patients en PC et en PA ayant reçu un traitement antérieur intensif par diverses thérapies, incluant un inhibiteur de la tyrosine kinase associé à l'imatinib. L'étude est toujours en cours. Parmi ces patients, 30 sur 36 (83 %) étaient résistants mais non intolérants au traitement. Chez les 22 patients en PC évalués concernant l'efficacité, Tassigna a induit un taux de RCyM de 32 % et un taux de RHC de 50 %. Chez les 11 patients en PA évalués concernant l'efficacité, le traitement a induit un taux de RH globale de 36 %.

Après l'échec du traitement par imatinib, on a observé 24 mutations Bcr-Abl différentes chez 45 % des patients en phase chronique et chez 57 % des patients en phase accélérée, évalués concernant les

mutations. Tasigna s'est révélé efficace chez les patients porteurs de diverses mutations du Bcr-Abl associées à une résistance à l'imatinib, excepté pour la T315I.

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations maximales du nilotinib sont atteintes 3 heures après une administration orale. Après administration orale, l'absorption du nilotinib est d'environ 30 %. Chez des volontaires sains, en cas de prise alimentaire concomitante, la C_{max} et l'aire sous la courbe concentrations sériques-temps (ASC) du nilotinib augmentent respectivement de 112 % et 82 %, par rapport à une administration à jeun. L'administration de Tasigna 30 minutes ou 2 heures après la prise d'aliments augmente la biodisponibilité du nilotinib de respectivement 29 % et 15 % (cf. Posologie et mode d'administration, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

L'absorption du nilotinib (biodisponibilité relative) peut être réduite respectivement d'environ 48% chez des patients ayant une gastrectomie totale et de 22% chez des patients ayant une gastrectomie partielle.

Distribution

Le rapport des concentrations sang/plasma du nilotinib est de 0,71. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %, sur base des études *in vitro*.

Biotransformation

Les principales voies métaboliques identifiées chez les sujets sains sont l'oxydation et l'hydroxylation. Le nilotinib est le principal composant circulant dans le sérum. Aucun des métabolites ne contribue de manière significative à l'activité pharmacologique du nilotinib. Le nilotinib est essentiellement métabolisé par le CYP3A4, avec une éventuelle contribution mineure du CYP2C8.

Élimination

Après l'administration d'une dose unique de nilotinib marqué de manière radioactive chez des sujets sains, plus de 90 % de la dose s'éliminaient dans les 7 jours, principalement dans les selles (94 % de la dose). La molécule mère représentait 69 % de la dose.

Linéarité / non-linéarité

A l'état d'équilibre, l'exposition au nilotinib dépend de la dose. En cas d'une seule administration quotidienne de doses supérieures à 400 mg, les augmentations de l'exposition systémique étaient inférieures aux valeurs proportionnelles à la dose. En cas d'administration d'une dose de 400 mg deux fois par jour, l'exposition sérique quotidienne au nilotinib augmentait de 35 % à l'état d'équilibre, par rapport à l'exposition observée en cas d'une seule administration quotidienne d'une dose de 800 mg. On n'observait aucune augmentation significative de l'exposition au nilotinib lorsqu'on augmentait la posologie de 400 mg deux fois par jour à 600 mg deux fois par jour.

Caractéristiques des patients

Les conditions d'équilibre sont généralement atteintes dans les 8 jours. Entre la prise de la première dose et l'état d'équilibre, l'exposition sérique au nilotinib augmentait d'environ 2 fois en cas d'une seule prise quotidienne, et d'environ 3,8 fois en cas de deux prises quotidiennes. La demi-vie d'élimination apparente, estimée à partir de la pharmacocinétique à doses répétées avec une prise quotidienne, était d'environ 17 heures. La variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du nilotinib était modérée à élevée.

Données de sécurité précliniques

Le nilotinib a été évalué dans des études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de toxicité sur la reproduction et de phototoxicité.

Le nilotinib n'a exercé aucun effet sur le SNC ou les fonctions respiratoires. Les études de toxicité cardiaque *in vitro* ont révélé un signal préclinique d'allongement de l'intervalle QT, se traduisant par un bloc des courants hERG et un allongement de la durée du potentiel d'action, induits par le nilotinib sur des cœurs de lapin isolés. Chez des chiens ou des singes traités au cours de périodes allant jusqu'à 39 semaines, et dans une étude spécifique de télémétrie réalisée chez des chiens, aucun effet n'a été observé sur les paramètres de l'ECG.

Des études de toxicité en administration répétée jusqu'à 4 semaines chez le chien et jusqu'à 9 mois chez le singe macaque, ont montré que le foie est le principal organe cible de la toxicité du nilotinib. Les altérations incluaient une élévation des activités de l'alanine aminotransférase et de la phosphatase alcaline, ainsi que des anomalies histopathologiques (essentiellement une hyperplasie/hypertrophie des cellules sinusoidales ou des cellules de Kupffer, une hyperplasie des canaux biliaires et une fibrose périportale). En général, les modifications de biochimie étaient totalement réversibles après une période de récupération de quatre semaines, et les modifications histologiques étaient partiellement réversibles. Les expositions aux doses les plus faibles induisant des effets hépatiques étaient inférieures à l'exposition observée chez l'homme en cas d'administration d'une dose de 800 mg/jour. Chez des souris et des rats traités jusqu'à 26 semaines, on n'a observé que des altérations hépatiques mineures. Chez le rat, le chien et le singe, on a observé des augmentations le plus souvent réversibles des taux de cholestérol.

Les études de génotoxicité menées sur des systèmes bactériens *in vitro* et des systèmes mammifères *in vitro* et *in vivo*, avec et sans activation métabolique, n'ont montré aucun signe de potentiel mutagène du nilotinib.

Le nilotinib n'induisait aucune tératogénicité, mais s'est montré toxique pour l'embryon et le fœtus à des doses entraînant également une toxicité maternelle. Lors de l'étude de fertilité réalisée chez les mâles et les femelles, ainsi qu'au cours de l'étude d'embryotoxicité uniquement réalisée chez les femelles, on a observé une augmentation des pertes post-implantation. Au cours des études d'embryotoxicité, on a observé une létalité embryonnaire et des effets sur le fœtus (principalement une réduction du poids des fœtus, une fusion prématurée des os de la face (fusion maxillaire/zygomatique) et des anomalies viscérales et squelettiques) chez le rat, ainsi qu'une augmentation de la résorption des fœtus et des anomalies squelettiques chez le lapin. Dans une étude de développement pré- et post-natal menée chez le rat, l'exposition maternelle au nilotinib a entraîné chez la progéniture une réduction du poids corporel associée à des modifications des paramètres du développement physique ainsi que des indices d'accouplement et de fertilité. Chez les femelles, l'exposition au nilotinib, aux doses n'induisant aucun effet indésirable, était généralement inférieure ou égale à l'exposition observée chez l'homme à une dose de 800 mg/jour.

Chez les rats mâles et femelles, en cas d'administration de la dose maximale testée (environ 5 fois supérieure à la posologie recommandée chez l'être humain), aucun effet n'a été observé sur le nombre/la mobilité des spermatozoïdes ou sur la fertilité.

Le nilotinib absorbe la lumière dans la gamme UVB et UVA. Il est distribué dans la peau et présente un potentiel phototoxique *in vitro*, mais on n'a observé aucun effet *in vivo*. Chez les patients, on considère donc que le risque de photosensibilisation par le nilotinib est très faible.

Il n'a pas été mené d'études de carcinogénicité avec le nilotinib.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Liste I

Médicament soumis à une 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.

Tasigna 200 mg : EU/1/07/422/002 (19.11.2007, révisée 25.08.09) ; boîte de 28 : CIP 382 786.9.

Prix : 1043,64 €

Tasigna 200 mg : EU/1/07/422/004 (19.11.2007, révisée 25.08.09) ; boîte de 112 : CIP 382 788.1. Prix : 4097,65 €

Remb. Séc. Soc. à 100% et agréé Collec

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Royaume-Uni

Exploitant :

Novartis Pharma S.A.S

2 et 4, rue Lionel Terray

92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01.55.47.60.00

Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00

icm.phfr@novartis.com

« Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 et de ses textes subséquents, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire. »