

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tasigna 150 mg gélules

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Une gélule contient 150 mg de nilotinib (sous forme de chlorhydrate monohydraté).

### Excipient(s) à effet notoire :

Une gélule contient 117,08 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule

Poudre blanche à jaunâtre dans des gélules opaques de gélatine de couleur rouge de taille 1, portant l'inscription « NVR/BCR » imprimée en noir sur la longueur.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Tasigna est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

#### Posologie

La posologie recommandée de Tasigna est de 300 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice.

Pour une dose de 400 mg une fois par jour (voir adaptations de la posologie ci-dessous), les gélules de 200 mg sont disponibles.

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.

### *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 nouvellement diagnostiquée à la posologie de 300 mg deux fois par jour	PN * < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Le traitement doit être interrompu et l'hémogramme doit être surveillé.</li><li>2. Le traitement doit être repris dans les 2 semaines à la dose initiale si PN &gt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l et/ou plaquettes &gt; 50 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>3. Si les valeurs de l'hémogramme restent faibles, il pourra être nécessaire de réduire la posologie à 400 mg une fois par jour.</li></ol>
---	--	---

\* 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 300 mg deux fois par jour doit être envisagée.

Elévation 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 (voir rubrique 4.4).

Elévation de la bilirubine et des transaminases hépatiques : En cas d'élévation de la bilirubine et des transaminases hépatiques 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.

### *Personnes âgées*

Dans l'étude clinique, 12 % 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 (voir rubrique 4.4).

### *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 (voir rubrique 4.4).

Des augmentations du taux de cholestérol sérique total ont été rapportées avec un traitement par Tasigna (voir rubrique 4.4). Le profil lipidique doit être déterminé avant l'instauration d'un traitement par Tasigna, évalué aux 3<sup>ème</sup> mois et 6<sup>ème</sup> mois après l'instauration du traitement et au minimum chaque année pendant le traitement chronique.

Des augmentations de la glycémie ont été rapportées avec un traitement par Tasigna (voir rubrique 4.4). La glycémie doit être évaluée avant l'instauration d'un traitement par Tasigna et surveillée pendant le traitement.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Tasigna chez les enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.1). L'utilisation dans la population pédiatrique n'est donc pas recommandée compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

#### Mode d'administration

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.

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 (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 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 »). 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 (voir rubrique 4.2).

#### 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 III menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée recevant 300 mg de nilotinib deux fois par jour, la variation moyenne de l'intervalle QTcF à l'état d'équilibre a été de 6 ms par rapport aux valeurs initiales. Aucun patient n'a présenté d'intervalle QTcF > 480ms. On n'a observé aucun épisode de torsades de pointes.

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 ± 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 (voir rubrique 4.5). 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 atteints de LMC en phase chronique ou en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib 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. Aucun cas de mort subite n'a été rapporté dans l'étude de phase III menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

#### Rétention hydrique et œdème

Des formes sévères de rétention hydrique telles que l'épanchement pleural, l'œdème pulmonaire, et l'épanchement péricardique ont été peu fréquemment observées (0,1 à 1 %) dans une étude de phase III menée chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée. Des événements similaires ont été observés lors du suivi post-commercialisation. Une prise de poids rapide et inattendu doit être évaluée avec attention. Si des signes de rétention hydrique sévère apparaissent au cours du traitement avec nilotinib, l'étiologie doit être recherchée et les patients traités en conséquence (voir rubrique 4.2 les instructions concernant la gestion des toxicités non-hématologiques).

#### Évènements cardiovasculaires

Des évènements cardiovasculaires ont été rapportés dans une étude randomisée de phase III menée chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée et observés lors du suivi post-commercialisation. Dans cette étude clinique dont la médiane de durée d'exposition au traitement était de 60,5 mois, les évènements cardiovasculaires de grade 3 et 4 incluaient une artériopathie oblitérante périphérique (1,4 % et 1,1 % à 300 mg et 400 mg de nilotinib deux fois par jour, respectivement), une cardiopathie ischémique (2,2 % et 6,1 % à 300 mg et 400 mg de nilotinib deux fois par jour, respectivement) et des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (1,1 % et 2,2 % à 300 mg et 400 mg de nilotinib deux fois par jour, respectivement). Les patients doivent être informés de consulter immédiatement un médecin s'ils ressentent des signes ou des symptômes d'évènements cardiovasculaires. L'état cardiovasculaire des patients doit être évalué et les facteurs de risque cardiovasculaire surveillés et activement pris en charge au cours du traitement par Tasigna selon les recommandations standards. Un traitement approprié devra être prescrit pour gérer les facteurs de risque cardiovasculaire (voir rubrique 4.2 les instructions concernant la gestion des toxicités non-hématologiques).

## Examens de laboratoire et surveillance

### *Lipémie*

Dans un essai de Phase III réalisé chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée, 1,1 % des patients traités par 400 mg de nilotinib deux fois par jour ont présenté une augmentation du cholestérol total de Grade 3-4 ; toutefois aucune augmentation de Grade 3-4 n'a été observée dans le groupe recevant 300 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de déterminer les profils lipidiques des patients avant d'instaurer un traitement par Tasigna, de les évaluer au 3<sup>ème</sup> mois et au 6<sup>ème</sup> mois après l'instauration du traitement et au minimum chaque année pendant le traitement chronique (voir rubrique 4.2). Si un traitement par inhibiteur de la HMG-CoA réductase (un agent hypolipémiant) est nécessaire, merci de vous référer à la rubrique 4.5 avant d'instaurer le traitement car certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase sont également métabolisés par la voie du CYP3A4.

### *Glycémie*

Dans un essai de phase III réalisé chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée, 6,9 % et 7,2 % des patients traités respectivement par 400 mg de nilotinib et 300 mg de nilotinib deux fois par jour, ont présenté une augmentation de la glycémie de Grade 3-4. Il est recommandé d'évaluer la glycémie avant d'instaurer le traitement par Tasigna et de la surveiller au cours du traitement, si cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.2). Si les résultats justifient un traitement, les médecins doivent suivre les recommandations de bonne pratique locale.

## 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 (voir rubrique 4.5). Si l'interruption temporaire du traitement n'est pas possible, une surveillance étroite du patient est recommandée, afin de détecter un éventuel allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.2).

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 (voir rubrique 4.5).

## Effets des aliments

La biodisponibilité du nilotinib est augmentée par la prise alimentaire. Tasigna ne doit pas être pris avec des aliments (voir rubriques 4.2 et 4.5) 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. 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 (voir rubrique 5.2).

## 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 (voir rubrique 4.2).

#### 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. En cas d'élévation du taux de lipases associés à des symptômes abdominaux, le traitement par Tasigna doit être interrompu et des mesures appropriées pour établir le diagnostic et exclure une pancréatite doivent être envisagées.

#### Gastrectomie totale

La biodisponibilité du nilotinib peut être diminuée chez des patients ayant une gastrectomie totale (voir rubrique 5.2). Un suivi plus fréquent de ces patients doit être envisagé.

#### Syndrome de lyse tumorale

En raison de la survenue possible de syndrome de lyse tumorale (SLT), il est recommandé de corriger toute déshydratation cliniquement significative et de traiter l'hyperuricémie avant l'initiation du traitement par Tasigna (voir rubrique 4.8).

#### Lactose

Les gélules de Tasigna contiennent du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

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. Il peut être administré avec l'hydroxyurée ou l'anagrélide si cela est cliniquement indiqué.

Le nilotinib est essentiellement métabolisé dans le foie. C'est également un substrat de la pompe à efflux de nombreux médicaments, la glycoprotéine P (P-gp). 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.

#### Substances susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de nilotinib

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 (voir rubrique 4.4). On peut également s'attendre à une exposition augmentée au nilotinib avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4. L'utilisation d'autres médicaments concomitants inhibant faiblement ou n'inhibant pas le CYP3A4 doit être envisagée.

#### 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<sub>0-∞</sub> de 34 %). Le nilotinib peut être utilisé de façon concomitante avec l'ésoméprazole ou d'autres inhibiteurs de la pompe à protons si nécessaire.

Lors d'une étude chez les sujets sains, aucun changement significatif de la pharmacocinétique du nilotinib n'a été observé quand une dose unique de 400 mg de Tassigna a été administrée 10 heures après et 2 heures avant la famotidine. Ainsi, lorsque l'utilisation concomitante d'un anti H2 s'avère nécessaire, ce dernier pourra être administré approximativement 10 heures avant ou 2 heures après la prise de Tassigna.

Dans cette même étude, l'administration d'un anti-acide (hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium/siméticone) 2 heures avant ou après une dose unique de 400 mg de Tassigna n'a pas non plus altéré la pharmacocinétique du nilotinib. Ainsi, si cela s'avère nécessaire, un anti-acide pourra être administré approximativement 2 heures avant ou 2 heures après la prise de Tassigna.

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, avec une valeur du  $K_i$  qui est plus basse pour le CYP2C9 ( $K_i=0,13$  microM).

Dans une étude d'interaction menée chez des sujets sains avec une dose unique de 25 mg de warfarine, substrat sensible du CYP2C9, une dose de 800 mg de nilotinib n'a pas entraîné de changements des paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la warfarine tels que le temps de Quick et l'INR. Il n'existe pas de données à l'état d'équilibre. Cette étude suggère qu'une interaction médicamenteuse entre le nilotinib et la warfarine est cliniquement moins significative pour des doses allant jusqu'à 25 mg de warfarine. En l'absence de données à l'état d'équilibre, un contrôle des marqueurs pharmacodynamiques de la warfarine (INR ou temps de Quick) est recommandé après l'initiation d'un traitement par le nilotinib (au moins pendant les 2 premières semaines).

Chez les patients atteints d'une LMC, le nilotinib administré à la dose de 400 mg deux fois par jour pendant 12 jours a augmenté l'exposition systémique au midazolam oral (un substrat du CYP3A4) ASC et  $C_{max}$  respectivement augmentées d'un facteur 2,6 et 2,0. Le nilotinib est un inhibiteur modéré du CYP3A4. En conséquence, l'exposition systémique à d'autres médicaments essentiellement métabolisés par le CYP3A4 (par exemple, certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) pourrait être augmentée en cas d'administration concomitante avec le nilotinib. Une surveillance adéquate et une adaptation de la posologie peuvent être nécessaires pour les médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et possèdent un index thérapeutique étroit (incluant, sans s'y limiter, l'alfentanil, la ciclosporine, la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl, le sirolimus et le tacrolimus) en cas d'administration concomitante avec le nilotinib.

#### 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 (voir rubrique 4.4).



### Interactions avec les aliments

La prise alimentaire augmente l'absorption et la biodisponibilité de Tasigna, ayant pour résultat une augmentation de la concentration plasmatique (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2). Le jus de pamplemousse et les autres aliments connus pour inhiber le CYP3A4 doivent être évités.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femme en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception très efficace pendant le traitement par Tasigna et jusqu'à 2 semaines après la fin du traitement.

### Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du nilotinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Tasigna ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme justifie le traitement par le nilotinib. En cas d'utilisation en cours de grossesse, la patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

### Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du nilotinib dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de nilotinib dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Tasigna ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fertilité

Des études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

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

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 (voir rubrique 4.8).

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

Les données décrites ci-dessous sont le reflet d'une exposition à Tasigna de 279 patients au total, lors d'une étude clinique randomisée de phase III chez des patients atteints d'une LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée en phase chronique traités à la dose de 300 mg de nilotinib deux fois par jour. La durée médiane d'exposition était de 60,5 mois (intervalle : 0,1-70,8 mois).

Les effets indésirables extra-hématologiques les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) étaient une éruption, un prurit, des céphalées, des nausées, une fatigue, une alopecie, des myalgies et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. Les effets indésirables observés moins fréquemment ( $< 10\%$  et  $\geq 5\%$ ) étaient constipation, sécheresse cutanée, asthénie, spasmes musculaires, diarrhée, arthralgies, douleurs abdominales, vomissements et œdème périphérique ; ces effets étaient de sévérité légère à modérée, gérables et n'ont généralement pas nécessité une réduction de la dose.

Les toxicités hématologiques induites par le traitement consistent en une myélosuppression : une thrombopénie (18 %), une neutropénie (15 %) et une anémie (8 %). Les anomalies du bilan biologique incluent une élévation de l'alanine aminotransférase (24 %), une hyperbilirubinémie (16 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (12 %), une élévation de la lipase (11 %), une élévation de la bilirubine sanguine (10 %), une hyperglycémie (4 %), une hypercholestérolémie (3 %) et une hypertriglycéridémie (< 1 %). Que la relation de causalité ait été établie ou non, des épanchements pleuraux et péricardiques ont été rapportés chez respectivement 2 % et < 1 % des patients traités par Tasigna 300 mg deux fois par jour. Que la relation de causalité ait été établie ou non, des hémorragies gastro-intestinales ont été rapportées chez 3 % de ces patients.

La variation moyennée de l'intervalle QTcF à l'état d'équilibre a été de 6 ms. Aucun patient n'a présenté d'intervalle QTcF absolu > 500 ms pendant le traitement à l'étude. Une augmentation de l'intervalle QTcF par rapport à l'état initial de plus de 60 msec a été observée chez < 1 % des patients pendant le traitement à l'étude. Aucune mort subite et aucun épisode de torsades de pointes (transitoires ou maintenues) n'a été observé. Aucune réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche par rapport à l'état initial n'a été observée à aucun moment au cours du traitement. Aucun patient n'a présenté une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 % au cours du traitement ni de réduction en valeur absolue de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de plus de 15 %.

Un arrêt du traitement suite à la survenue d'effets indésirables a été observé chez 10 % des patients.

#### Effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques de Tasigna

Les effets indésirables extra-hématologiques (à l'exception des anomalies biologiques) rapportés chez au moins 5 % des patients traités par 300 mg de nilotinib deux fois par jour lors de l'étude randomisée de phase III sont décrites dans le tableau 2. Ces effets sont classés par ordre de fréquence en pourcentages, le plus fréquent apparaissant en premier, avec une précision de l'ordre du dixième et selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ou fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 2 Effets indésirables non hématologiques ( $\geq 5\%$  de tous les patients)\***

Classification par systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables	Tous les grades %	Grades 3-4 %
<b>Affections du système nerveux</b>	Très fréquent	Céphalées	16	2
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Nausée	14	<1
	Très fréquent	Douleurs abdominales hautes	10	1
	Fréquent	Constipation	10	0
	Fréquent	Diarrhées	9	<1
	Fréquent	Douleurs abdominales	6	0
	Fréquent	Vomissements	6	0
	Fréquent	Dyspepsie	5	0
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Très fréquent	Eruption	33	<1
	Très fréquent	Prurit	18	<1
	Très fréquent	Alopécie	10	0
	Fréquent	Sécheresse cutanée	10	0
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Très fréquent	Myalgies	10	<1
	Fréquent	Spasmes musculaires	9	0
	Fréquent	Arthralgies	8	<1
	Fréquent	Douleurs aux extrémités	5	<1
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent	Fatigue	12	0
	Fréquent	Asthénie	9	<1
	Fréquent	Œdème périphérique	5	<1

\*Les pourcentages sont arrondis à des nombres entiers pour les besoins de cette présentation sous forme de tableau. Toutefois, des pourcentages avec une précision de l'ordre du dixième sont utilisés pour identifier les termes correspondant à une fréquence d'au moins 5 % et pour classer les termes par catégories de fréquence.

Lors de l'étude clinique de phase III menée avec Tassigna, les effets indésirables suivants ont été rapportés, à une fréquence inférieure à 5 %. Pour les anomalies biologiques, les effets très fréquents ( $\geq 1/10$ ) non inclus dans le tableau 2, ont également été rapportés. 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 selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

*Infections et infestations :*

Fréquent : folliculite, infection des voies respiratoires supérieures (incluant pharyngite, rhinopharyngite, rhinite).

Fréquence indéterminée : infection à herpes simplex, candidose orale, abcès sous-cutané, abcès anal, tinea pedis (dermatomycose du pied).

*Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :*

Fréquent : papillome cutané.

Fréquence indéterminée : papillome buccal, paraprotéïnémie.

*Affections hématologiques et du système lymphatique :*

Fréquent : leucopénie, éosinophilie, lymphopénie.

Peu fréquent : pancytopénie.

Fréquence indéterminée : neutropénie fébrile.

*Affections du système immunitaire :*

Fréquence indéterminée : hypersensibilité.

*Affections endocriniennes :*

Fréquence indéterminée : hyperparathyroïdie secondaire.

*Troubles du métabolisme et de la nutrition :*

Très fréquent : hypophosphatémie (incluant diminution de la phosphorémie).

Fréquent : diabète, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, hyperglycémie, diminution de l'appétit, hypocalcémie, hypokaliémie.

Peu fréquent : hyperkaliémie, dyslipidémie, goutte.

Fréquence indéterminée : hyperuricémie, hypoglycémie, altération de l'appétit.

*Affections psychiatriques :*

Fréquent : insomnie, dépression, anxiété.

Fréquence indéterminée : amnésie, dysphorie.

*Affections du système nerveux :*

Fréquent : sensation vertigineuse, hypoesthésie, neuropathie périphérique.

Peu fréquent : accident vasculaire cérébral ischémique, infarctus cérébral, migraine, paresthésies.

Fréquence indéterminée : accident vasculaire cérébral, sténose de l'artère basilaire, syncope, tremblements, léthargie, dysesthésie, syndrome des jambes sans repos, hyperesthésie.

*Affections oculaires :*

Fréquent : prurit oculaire, conjonctivite, œil sec (incluant xérophtalmie).

Peu fréquent : œdème palpébral, photopsie, hémorragie conjonctivale, hyperémie (sclérale, conjonctivale, oculaire).

Fréquence indéterminée : œdème périorbitaire, blépharite, douleurs oculaires, chorioretinopathie, conjonctivite allergique, maladie de la surface oculaire, vision trouble.

*Affections de l'oreille et du labyrinthe :*

Fréquent : vertiges.

*Affections cardiaques\* :*

Fréquent : angine de poitrine, arythmie (incluant bloc atrioventriculaire, tachycardie, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, bradycardie), allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, palpitations, infarctus du myocarde.

Peu fréquent : insuffisance cardiaque, cyanose.

Fréquence indéterminée : diminution de la fraction d'éjection, épanchement péricardique, péricardites, trouble diastolique, bloc de branche gauche.

*\*rapporté dans l'étude de phase III dans les bras à 300 mg deux fois par jour et/ou 400 mg deux fois par jour*

*Affections vasculaires :*

Fréquent : hypertension, bouffées vasomotrices.

Peu fréquent : claudication intermittente, artériopathie oblitérante périphérique, artériosclérose.

Fréquence indéterminée : hématome, sténose artérielle périphérique.

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :*

Fréquent : dyspnée, toux.

Peu fréquent : épanchement pleural.

Fréquence indéterminée : dyspnée d'effort, pleurésie, épistaxis, douleurs oropharyngées.

*Affections gastro-intestinales :*

Fréquent : distension abdominale, inconfort abdominal, dysgueusie, flatulence.

Peu fréquent : pancréatite, gastrite, sensibilité dentaire.

Fréquence indéterminée : ulcère œsophagien, ulcère gastrique, douleurs œsophagiennes, stomatite, sécheresse buccale, entérocolite, hémorroïdes, hernie hiatale, hémorragie rectale, gingivite.

*Affections hépatobiliaires :*

Très fréquent : hyperbilirubinémie (incluant augmentation de la bilirubinémie).

Fréquent : fonction hépatique anormale

Peu fréquent : ictère.

Fréquence indéterminée : hépatite toxique.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*

Fréquent : érythème, hyperhidrose, contusion, acné, dermatose (incluant les dermatoses allergiques, exfoliatives et acnéiformes), sueurs nocturnes, eczéma.

Peu fréquent : éruption médicamenteuse, douleurs cutanées.

Fréquence indéterminée : érythème polymorphe, urticaire, éruption bulleuse, kystes épidermoïdes, hyperplasie sébacée, œdème facial, atrophie cutanée, hypertrophie cutanée, desquamation cutanée, hyperpigmentation cutanée, décoloration cutanée, hyperkératose, psoriasis.

*Affections musculo-squelettiques et systémiques :*

Fréquent : douleurs osseuses, douleurs dorsales, faiblesse musculaire.

Peu fréquent : douleurs musculo-squelettiques, douleurs costales.

*Affections du rein et des voies urinaires :*

Fréquence indéterminée : dysurie, pollakiurie, chromaturie.

*Affections des organes de reproduction et du sein :*

Peu fréquent : dysfonction érectile.

Fréquence indéterminée : gynécomastie, induration mammaire, ménorragie, œdème mamelonnaire.

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*

Fréquent : pyrexie, douleur thoracique (incluant douleur thoracique non cardiaque), gêne thoracique.

Peu fréquent : douleurs, frissons, sensations de modifications de la température corporelle (sensations de chaleur, sensations de froid), malaise.

Fréquence indéterminée : œdème facial, œdème localisé.

*Investigations :*

Très fréquent : augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation du taux de lipase, augmentation des lipoprotéines (incluant LDL et HDL), augmentation du cholestérol total, augmentation des triglycérides.

Fréquent : diminution du taux d'hémoglobine, augmentation des taux sanguins d'amylase, augmentation des taux sanguins de phosphatases alcalines, augmentation du taux de gamma glutamyltransférase ( $\gamma$ GT), gain de poids, augmentation de l'insulinémie, diminution du taux de globulines.

Fréquence indéterminée : augmentation des taux sanguins de parathormone, diminution de l'insulinémie, diminution du taux du peptide C de l'insuline, perte de poids.

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

**Tableau 3 Anomalies biologiques de grade 3-4\***

	<b>n=279 (%)</b>
<b>Paramètres hématologiques</b>	
Myélosuppression	
- Neutropénie	12
- Thrombopénie	10
- Anémie	4
<b>Paramètres biochimiques</b>	
- Elévation de la créatinémie	0
- Elévation des taux de lipase	9
- Elévation des taux SGOT (ASAT)	1
- Elévation des taux SGPT (ALAT)	4
- Hypophosphatémie	7
- Elévation de la bilirubine (totale)	4
- Elévation de la glycémie	7
- Elévation du cholestérol (total)	0
- Elévation des triglycérides	0

\*Les pourcentages sont présentés dans ce tableau avec une précision au dixième et arrondis à l'entier

#### Suivi post-commercialisation

Les effets indésirables suivants proviennent du suivi post-commercialisation de Tasigna via des rapports spontanés, de cas décrits dans la littérature, de programmes d'accès étendu, et d'études cliniques autres que les études globales ayant servi à l'enregistrement. Ces effets étant rapportés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au nilotinib.

Fréquence rare : Des cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés chez des patients traités par Tasigna.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 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.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, inhibiteurs de la protéine kinase, Code ATC : L01XE08

Le nilotinib 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.

Le nilotinib a peu ou pas d'effet contre la majorité des autres protéines kinases examinées (y compris Src), à l'exception des récepteurs des protéines kinases 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 dans la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée

Une étude clinique en ouvert, multicentrique, randomisée de phase III a été menée pour évaluer l'efficacité du nilotinib versus imatinib chez 846 patients adultes atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée confirmée par analyse cytogénétique. Le diagnostic datait de moins de 6 mois et les patients n'étaient pas traités au préalable à l'exception des traitements par hydroxyurée et/ou anagrelide. Selon la randomisation 1 : 1 : 1 les patients recevaient soit 300 mg de nilotinib deux fois par jour (n=282), soit 400 mg de nilotinib deux fois par jour (n=281) soit 400 mg d'imatinib une fois par jour (n=283). La randomisation était stratifiée sur le score de Sokal à la date du diagnostic.

Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées dans les trois groupes de traitement. L'âge médian était de 47 ans dans les deux bras nilotinib et 46 ans dans le bras imatinib. Les proportions de patients âgés de 65 ans et plus étaient de 12,8 % dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 10,0 % dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 12,4 % dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour. Il y avait légèrement plus d'hommes que de femmes (56,0 %, 62,3 % et 55,8 %, respectivement, dans les bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et à 400 mg deux fois par jour et dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Plus de 60 % des patients étaient blancs et 25 % des patients étaient asiatiques.

La date de première analyse était prévue quand tous les 846 patients avaient atteint 12 mois de traitement (ou arrêté prématurément). Les analyses ultérieures reflètent le moment où les patients avaient atteint 24, 36, 48, 60 et 72 mois de traitement (ou arrêté prématurément). La durée médiane de traitement a été d'environ 70 mois dans les groupes de traitement par nilotinib et 64 mois dans le groupe imatinib. La dose médiane réelle était de 593 mg/jour pour le nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 772 mg/jour pour le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 400 mg/jour pour l'imatinib à 400 mg une fois par jour. Cette étude est en cours.

Le critère primaire d'efficacité était la réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois. La RMM était définie comme une valeur du ratio de BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1$  % mesurée en RQ-PCR selon l'échelle

internationale (EI), ce qui correspond à une réduction  $\geq 3$  log du transcrit BCR-ABL par rapport au taux de base standardisé. Le taux de RMM à 12 mois, était significativement supérieur pour le nilotinib à 300 mg deux fois par jour par rapport à l'imatinib 400 mg une fois par jour (44,3 % versus 22,3 %,  $p < 0,0001$ ). Le taux de RMM à 12 mois, était également significativement supérieur pour le nilotinib à 400 mg deux fois par jour par comparaison à l'imatinib 400 mg une fois par jour (42,7 % versus 22,3 %,  $p < 0,0001$ ).

Les taux de RMM à 3, 6, 9 et 12 mois étaient de 8,9 %, 33 %, 43,3 % et 44,3 % pour le nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % et 42,7 % pour le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % et 22,3 % pour l'imatinib à 400 mg une fois par jour.

Les taux de RMM à 12, 24, 36, 48, 60 et 72 mois sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5 Taux de RMM**

	Tasigna 300 mg deux fois par jour n=282 (%)	Tasigna 400 mg deux fois par jour n=281 (%)	Imatinib 400 mg une fois par jour n=283 (%)
<b>RMM à 12 mois</b>			
Réponse (IC à 95 %)	44,3 <sup>1</sup> (38,4 ; 50,3)	42,7 <sup>1</sup> (36,8 ; 48,7)	22,3 (17,6 ; 27,6)
<b>RMM à 24 mois</b>			
Réponse (IC à 95 %)	61,7 <sup>1</sup> (55,8 ; 67,4)	59,1 <sup>1</sup> (53,1 ; 64,9)	37,5 (31,8 ; 43,4)
<b>RMM à 36 mois<sup>2</sup></b>			
Réponse (IC à 95 %)	58,5 <sup>1</sup> (52,5 ; 64,3)	57,3 <sup>1</sup> (51,3 ; 63,2)	38,5 (32,8 ; 44,5)
<b>RMM à 48 mois<sup>3</sup></b>			
Réponse (IC à 95 %)	59,9 <sup>1</sup> (54,0 ; 65,7)	55,2 (49,1 ; 61,1)	43,8 (38,0 ; 49,8)
<b>RMM à 60 mois<sup>4</sup></b>			
Réponse (IC à 95 %)	62,8 (56,8 ; 68,4)	61,2 (55,2 ; 66,9)	49,1 (43,2 ; 55,1)
<b>RMM à 72 mois<sup>5</sup></b>			
Réponse (IC à 95 %)	52,5 (46,5 ; 58,4)	57,7 (51,6 ; 63,5)	41,7 (35,9 ; 47,7)

<sup>1</sup> Test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), valeur de p pour le taux de réponse (versus l'imatinib 400 mg)  $< 0,0001$

<sup>2</sup> Seuls les patients avec une RMM à un temps donné sont inclus comme répondeurs pour ce temps. Au total, 199 (35,2 %) patients n'étaient pas évaluables pour la RMM à 36 mois (87 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et 112 dans le bras imatinib) en raison d'évaluations PCR manquantes/non évaluables (n=17), de la présence initiale de transcrits atypiques (n=7) ou de l'arrêt de l'étude avant le mois 36 (n=175).

<sup>3</sup> Seuls les patients ayant une RMM à un temps donné sont inclus comme répondeurs pour le temps correspondant. Au total, 305 (36,1 %) patients n'étaient pas évaluables pour la RMM à 48 mois (98 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 88 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 119 dans le bras imatinib) en raison d'évaluations PCR manquantes/non évaluables (n=18), de la présence initiale de transcrits atypiques (n=8) ou de l'arrêt de l'étude avant le mois 48 (n=279).

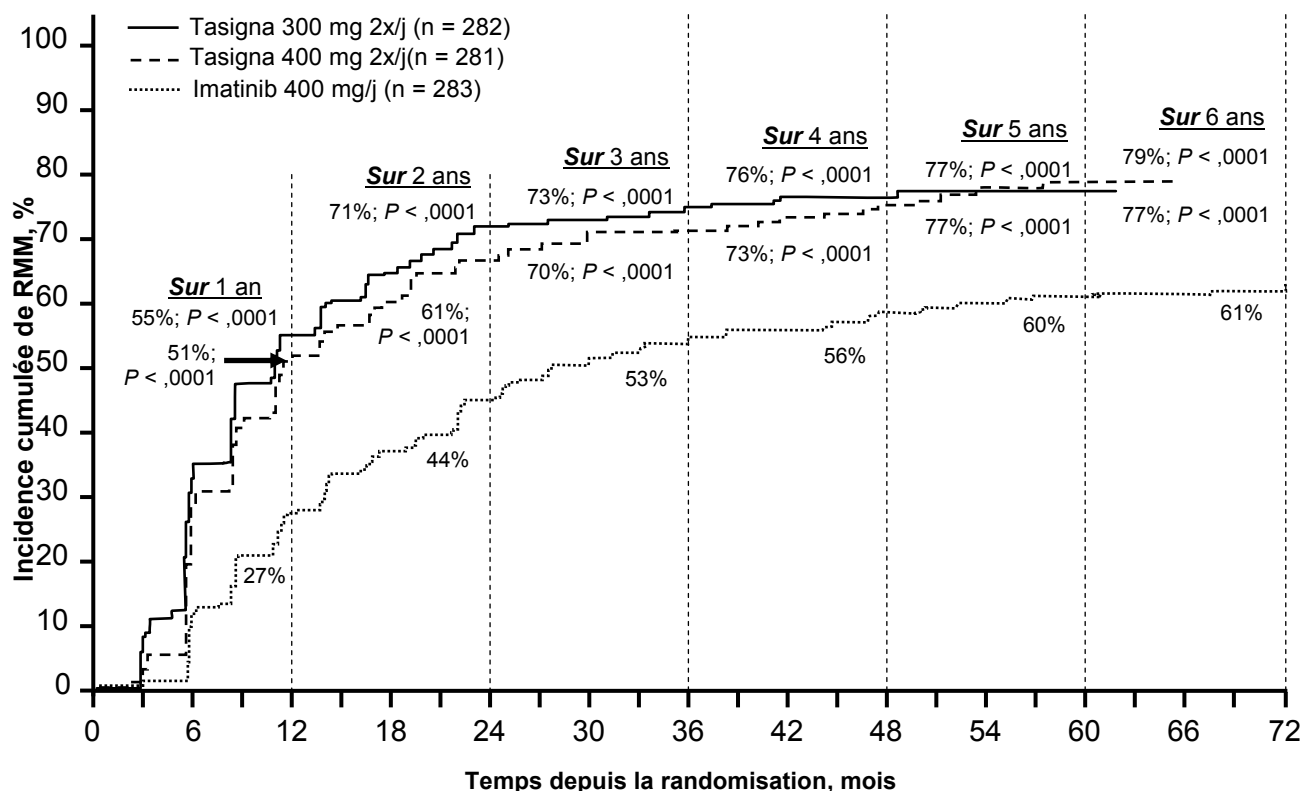
<sup>4</sup> Seuls les patients ayant une RMM à un temps donné sont inclus comme répondeurs pour le temps correspondant. Au total, 322 (38,1 %) patients n'étaient pas évaluables pour la RMM à 60 mois (99 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 93 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 130 dans le bras imatinib) en raison d'évaluations PCR manquantes/non évaluables (n=9), de la présence initiale de transcrits atypiques (n=8) ou de l'arrêt de l'étude avant le mois 60 (n=305).

<sup>5</sup> Seuls les patients ayant une RMM à un temps donné sont considérés comme répondeurs pour le temps correspondant. Au total 395 (46,7%) patients n'étaient pas évaluables pour la RMM à 72 mois (130 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 110 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 155 dans le bras imatinib) en raison d'évaluations PCR manquantes/non évaluables (n=25), de transcrits atypiques à l'inclusion (n=8) ou de l'arrêt de l'étude avant le 72<sup>ème</sup> mois (n=362).



Les taux de RMM à différents temps (incluant les patients répondeurs ayant obtenu une RMM à ces temps ou avant comme répondeurs) sont présentés en incidence cumulée de RMM (voir figure 1).

**Figure 1 Incidence cumulée de RMM**



Pour tous les groupes de risque de Sokal, les taux de RMM à tous les temps sont restés systématiquement plus élevés dans les deux bras nilotinib que dans le bras imatinib.

Dans une analyse rétrospective, 91 % (234/258) des patients du bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour ont présenté des taux de BCR-ABL  $\leq 10$  % après trois mois de traitement contre 67 % (176/264) des patients du bras imatinib à 400 mg une fois par jour. Chez les patients présentant des taux de BCR-ABL  $\leq 10$  % après trois mois de traitement, la survie globale à 72 mois était supérieure à celle des patients ne présentant pas ce niveau de réponse moléculaire (respectivement 94,5 % versus 77,1 % [p=0,0005]).

Sur la base de l'analyse Kaplan-Meier du délai jusqu'à la première RMM, la probabilité d'atteindre une RMM à différents temps est plus élevée dans les deux bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et à 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour, (HR=2,17 et test de log-rank stratifié p<0,0001 entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib à 400 mg une fois par jour, HR=1,88 et test de log-rank stratifié p<0,0001 entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib à 400 mg une fois par jour).

Les proportions de patients ayant obtenu une réponse moléculaire  $\leq 0,01\%$  et  $\leq 0,0032\%$  selon l'EI à différents temps sont présentées dans le tableau 6 et les proportions de patients ayant obtenu une réponse moléculaire  $\leq 0,01\%$  et  $\leq 0,0032\%$  selon l'EI selon les différents temps sont présentées dans les figures 2 et 3. Des réponses moléculaires  $\leq 0,01\%$  et  $\leq 0,0032\%$  selon l'EI correspondent à une réduction respectivement  $\geq 4$  log et  $\geq 4,5$  log des transcrits BCR-ABL par rapport au taux de base standardisé.

**Tableau 6 Proportions de patients ayant obtenu une réponse moléculaire  $\leq 0,01\%$  (réduction de 4 log) et  $\leq 0,0032\%$  (réduction de 4,5 log)**

	Tasigna 300 mg deux fois par jour n=282 (%)		Tasigna 400 mg deux fois par jour n=281 (%)		Imatinib 400 mg une fois par jour n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
À 12 mois	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
À 24 mois	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
À 36 mois	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
À 48 mois	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
À 60 mois	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
À 72 mois	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

**Figure 2 Incidence cumulée de réponses moléculaires  $\leq 0,01\%$  (réduction de 4 log)**

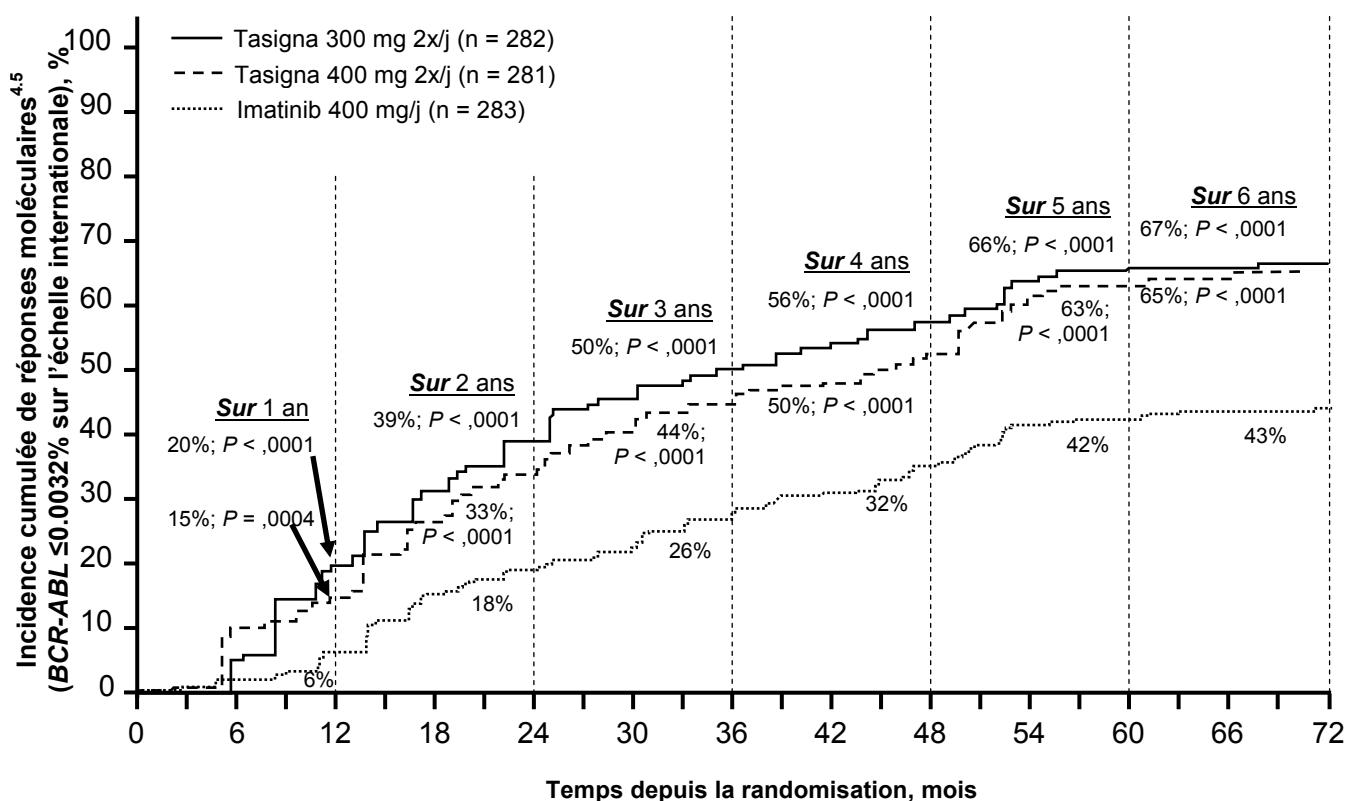
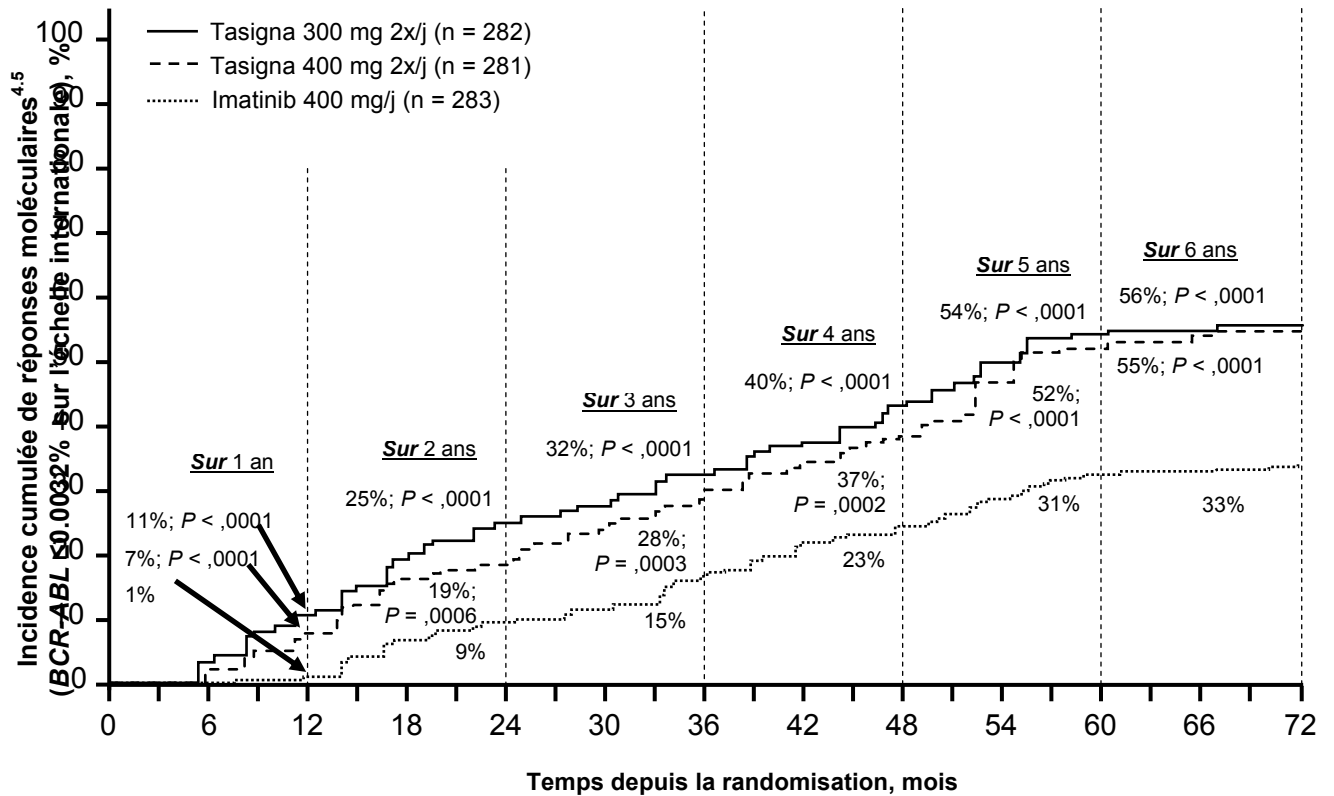


Figure 3 Incidence cumulée de réponses moléculaires  $\leq 0,0032$  % (réduction de 4,5 log)



Sur la base des estimations de Kaplan-Meier de la durée de première RMM, les proportions de patients ayant maintenu la réponse pendant 72 mois parmi les patients ayant obtenu une RMM étaient de 92,5 % (IC à 95 % : 88,6-96,4 %) dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 92,2 % (IC à 95 % : 88,5-95,9 %) dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 88,0 % (IC à 95 % : 83,0-93,1 %) dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour.

La réponse cytogénétique complète (RCyC) était définie comme étant 0 % de métaphase Ph+ dans la moelle osseuse évaluée sur un minimum de 20 métaphases. Le meilleur taux de RCyC à 12 mois (les patients ayant atteint une RCyC à 12 mois ou plus tôt étaient considérés répondeurs) était significativement plus élevé dans les deux bras nilotinib à 300 mg et nilotinib à 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour, voir tableau 7.

Le taux de RCyC sur 24 mois (incluant les patients répondeurs ayant obtenu une RCyC à 24 mois ou avant) a été statistiquement plus élevé dans les deux bras nilotinib à 300 mg et 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour.

**Tableau 7 Meilleur taux de réponse cytogénétique complète (RCyC)**

	Tasigna (nilotinib) 300 mg deux fois par jour n=282 (%)	Tasigna (nilotinib) 400 mg deux fois par jour n=281 (%)	Glivec (imatinib) 400 mg une fois par jour n=283 (%)
<b>Sur 12 mois</b>			
Réponse (IC 95 %)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Absence de réponse	19,9	22,1	35,0
Valeur du p pour taux de réponse selon test de CMH* test (versus imatinib à 400 mg une fois par jour)	<0,0001	0,0005	
<b>Sur 24 mois</b>			
Réponse (IC 95 %)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Absence de réponse	13,1	15,3	23,0
Valeur du p pour taux de réponse selon test de CMH* (versus imatinib à 400 mg une fois par jour)	0,0018	0,0160	

Sur la base des estimations de Kaplan-Meier, les proportions de patients ayant maintenu la réponse pendant 72 mois parmi les patients ayant obtenu une RCyC étaient de 99,1 % (IC à 95 % : 97,9-100 %) dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 98,7 % (IC à 95 % : 97,1-100 %) dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour, 97,0 % (IC à 95 % : 94,7-99,4 %) dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour.

La progression vers la phase accélérée (PA) ou la crise blastique (CB) sous traitement est définie comme le délai entre la date de randomisation et la première progression documentée en phase accélérée ou crise blastique ou bien le décès lié à la LMC. La progression vers la phase accélérée ou la crise blastique sous traitement a été observée chez 17 patients : 2 patients traités par nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 3 patients traités par nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 12 patients traités par imatinib à 400 mg une fois par jour. Les pourcentages estimés de patients n'ayant pas progressé vers la phase accélérée ou la crise blastique à 72 mois ont été respectivement de 99,3 %, 98,7 % et 95,2 % (HR=0,1599 et test de log-rank stratifié p = 0,0059 entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib une fois par jour, HR=0,2457 et test de log rank stratifié p = 0,0185 entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib une fois par jour). Aucun nouveau cas de progression vers la PA/CB n'a été rapporté sous traitement depuis l'analyse à 2 ans.

En incluant l'évolution clonale comme critère de progression, 25 patients avaient progressé sous traitement vers la phase accélérée ou la crise blastique à la date d'analyse (3 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 5 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 17 dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Les pourcentages estimés de patients n'ayant pas progressé vers la phase accélérée ou la crise blastique incluant l'évolution clonale à 72 mois ont été respectivement de 98,7 %, 97,9 % et 93,2 % (HR=0,1626 et test de log-rank stratifié p = 0,0009 entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib une fois par jour, HR=0,2848 et test de log-rank stratifié p = 0,0085 entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib une fois par jour).

Au total, 55 patients sont décédés pendant le traitement ou pendant le suivi après l'arrêt du traitement (21 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 11 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 23 dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Vingt-six (26) de ces 55 décès étaient liés à la LMC (6 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 4 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 16 dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Les pourcentages estimés de patients en vie à 72 mois étaient respectivement de 91,6 %, 95,8 % et 91,4 % (HR=0,8934 et test de log-rank stratifié p = 0,7085 entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib, HR=0,4632 et test de log-rank stratifié p = 0,0314 entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib). En ne prenant en compte comme événements que les décès liés à la LMC, les taux estimés de survie globale à 72 mois étaient respectivement de 97,7 %, 98,5 % et 93,9 % (HR=0,3694 et test de log-rank stratifié p = 0,0302 entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib, HR=0,2433 et test de log-rank stratifié p = 0,0061 entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib).

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tasigna dans la population pédiatrique (de la naissance jusqu'à 18 ans) dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 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 %. La biodisponibilité absolue du nilotinib n'a pas été déterminée. Comparée à une solution buvable (pH de 1,2 à 1,3), la biodisponibilité relative du nilotinib en gélule est approximativement de 50 %. Chez des volontaires sains, en cas de prise alimentaire concomitante, la  $C_{max}$  et l'aire sous la courbe concentration 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 % (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

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). Le nilotinib inchangé représentait 69 % de la dose.

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.

### 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 systémique 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. L'exposition systémique (ASC) au nilotinib à l'état d'équilibre à une dose de 400 mg deux fois par jour était environ 13,4 % plus élevée qu'une dose de 300 mg deux fois par jour. La moyenne des valeurs hautes et basses de la concentration sur 12 mois étaient environ 15,7 % et 14,8 % plus élevée avec 400 mg deux fois par jour comparé à 300 mg deux fois par jour. 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.

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.

### Études de biodisponibilité/bioéquivalence

Une bioéquivalence a été démontrée entre l'administration unique d'une dose de 400 mg de nilotinib en utilisant deux gélules de 200 mg dont le contenu était dispersé dans une cuillère à café de compote de pommes et l'administration unique de 2 gélules intactes de 200 mg.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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 une inhibition 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 sur des périodes allant jusqu'à 39 semaines, et dans une étude spécifique de télémétrie réalisée chez le chien, 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 biochimiques 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 qui ont induit des effets hépatiques étaient inférieures à l'exposition observée chez l'homme traité à une dose de 800 mg/jour. Chez des souris et des rats traités pendant des durées allant jusqu'à 26 semaines, seuls des altérations hépatiques mineures ont été observées. Chez le rat, le chien et le singe, des augmentations le plus souvent réversibles des taux de cholestérol ont été observées.

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.

Dans l'étude de cancérogenèse de 2 ans chez le rat, l'utérus était le principal organe cible des lésions non-néoplasiques (avec dilatation, ectasie vasculaire, hyperplasie des cellules endothéliales, inflammation et/ou hyperplasie épithéliale). Aucun signe de cancérogénicité n'a été mis en évidence suite à l'administration de nilotinib à 5, 15 et 40 mg/kg/jour. L'exposition (en termes d'ASC) à la dose la plus élevée a représenté approximativement 2 à 3 fois l'exposition journalière à l'état d'équilibre (basé sur l'ASC) chez l'homme recevant 800 mg/jour de nilotinib.

Dans l'étude Tg.rasH2 de cancérogenèse de 26 semaines chez la souris, dans laquelle le nilotinib a été administré à 30, 100 et 300 mg/kg/jour, des papillomes/carcinomes cutanés ont été détectés à 300 mg/kg, ce qui représente environ 30 à 40 fois (basé sur l'ASC) l'exposition chez l'Homme à la dose maximale approuvée de 800 mg/jour (administrée sous forme de 400 mg deux fois par jour). La dose n'induisant aucun effet de type lésions néoplasiques de la peau était de 100 mg/kg/jour, ce qui représente environ 10 à 20 fois l'exposition chez l'Homme à la dose maximale approuvée de 800 mg/jour (administrée sous forme de 400 mg deux fois par jour). Les principaux organes cibles pour les lésions non néoplasiques étaient la peau (hyperplasie épidermique), les dents en croissance (dégénérescence/atrophie de l'émail des incisives supérieures et inflammation de la gencive/épithélium odontogène des incisives) et le thymus (augmentation de l'incidence et/ou de la gravité de la diminution du nombre des lymphocytes).

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, une augmentation des pertes post-implantation a été observée. Au cours des études d'embryotoxicité, 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 ont été observés. Dans une étude de développement pré- et post-natal menée chez le rat, l'exposition maternelle au nilotinib a entraîné une réduction du poids corporel associée à des modifications des paramètres du développement physique ainsi que des indices d'accouplement et de fertilité, chez la progéniture. 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.

Dans une étude de développement menée chez l'animal juvénile, le nilotinib a été administré par voie orale à des rats juvéniles dès la première semaine post partum jusqu'à l'âge adulte jeune (70 jours post partum) à des doses de 2, 6 et 20 mg/kg/jour. Au delà des paramètres standards d'étude, les évaluations des organes de référence pour le développement, les effets sur le SNC, sur l'accouplement et la fertilité ont été évalués. Basé sur la réduction du poids corporel dans les deux sexes et un retard de la séparation prépucciale chez les mâles (qui peut être associé à une perte de poids), la dose sans effet observable chez les rats juvéniles a été évaluée à 6 mg/kg/jour. Les animaux juvéniles n'ont pas présenté d'augmentation de la sensibilité au nilotinib par rapport aux animaux adultes. De plus, le profil de toxicité des rats juvéniles était comparable à celui observé chez les rats adultes.

Aucun effet n'a été observé sur le nombre/la mobilité des spermatozoïdes ou sur la fertilité chez les rats mâles et femelles, traités jusqu'à la plus haute dose testée (environ 5 fois supérieure à la posologie recommandée chez l'être humain).

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 aucun effet n'a été observé *in vivo*. En conséquence, le risque de photosensibilisation par le nilotinib chez les patients est considéré comme très faible.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Lactose monohydraté

Crospovidone

Poloxamère 188

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

#### Encre d'impression

Gomme laque

Oxyde de fer noir (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 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.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/Alu.

Les présentations suivantes de Tassigna sont disponibles:

- Conditionnements unitaires contenant 28 gélules (7 plaquettes thermoformées journalières contenant chacune 4 gélules) ou 40 gélules (5 plaquettes thermoformées, contenant chacune 8 gélules).
- Conditionnements multiples contenant 112 gélules (4 boîtes de 28), 120 gélules (3 boîtes de 40) ou 392 gélules (14 boîtes de 28).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.



## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/422/005-006  
EU/1/07/422/009-010  
EU/1/07/422/013

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19 novembre 2007  
Date de dernier renouvellement : 19 novembre 2012

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tasigna 200 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une gélule contient 200 mg de nilotinib (sous forme de chlorhydrate monohydraté).

### Excipient(s) à effet notoire :

Une gélule contient 156,11 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Poudre blanche à jaunâtre dans des gélules opaques de gélatine de couleur jaune clair de taille 0, portant l'inscription « NVR/TKI » imprimée en rouge sur la longueur.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Tasigna est indiqué chez l'adulte dans le traitement :

- de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive en phase chronique nouvellement diagnostiquée,
- de la LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistant ou intolérant à un traitement antérieur incluant l'imatinib. Les données d'efficacité chez les patients ayant une LMC en crise blastique ne sont pas disponibles.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

#### Posologie

La posologie recommandée de Tasigna est :

- 300 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée,
- 400 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique et phase accélérée.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice.

Pour la dose de 300 mg deux fois par jour, des gélules de 150 mg sont disponibles.

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.

### *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 nouvellement diagnostiquée à la posologie de 300 mg deux fois par jour et LMC en phase chronique en cas de résistance ou intolérance à l'imatinib à la posologie de 400 mg deux fois par jour	PN * < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Le traitement par Tasigna doit être interrompu et l'hémogramme doit être surveillé.</li><li>2. Le traitement doit être repris dans les 2 semaines à la dose initiale si PN &gt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l et/ou plaquettes &gt; 50 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>3. Si les valeurs de l'hémogramme restent faibles, il pourra être nécessaire de réduire la posologie à 400 mg une fois par jour.</li></ol>
LMC en phase accélérée en cas de résistance ou intolérance à l'imatinib à la posologie de 400 mg deux fois par jour	PN * < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Le traitement par Tasigna doit être interrompu et l'hémogramme doit être surveillé.</li><li>2. Le traitement doit être repris dans les 2 semaines à la dose initiale, si PN &gt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l et/ou plaquettes &gt; 20 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>3. Si les valeurs de l'hémogramme restent faibles, il pourra être nécessaire de réduire la posologie à 400 mg une fois par jour.</li></ol>

\* 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 une dose initiale de 300 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée ou à 400 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique et en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib doit être envisagée.

Elévation 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 (voir rubrique 4.4).

Elévation de la bilirubine et des transaminases hépatiques : En cas d'élévation de la bilirubine et des transaminases hépatiques 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.

### *Personnes âgées*

Environ 12 % des patients dans l'étude de phase III menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée et 30 % environ des patients 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 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 (voir rubrique 4.4).

### *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 (voir rubrique 4.4)

Des augmentations du taux de cholestérol sérique total ont été rapportées avec un traitement par Tasigna (voir rubrique 4.4). Le profil lipidique doit être déterminé avant l'instauration d'un traitement par Tasigna, évalué aux 3<sup>ème</sup> mois et 6<sup>ème</sup> mois après l'instauration du traitement et au minimum chaque année pendant le traitement chronique.

Des augmentations de la glycémie ont été rapportées avec un traitement par Tasigna (voir rubrique 4.4). La glycémie doit être évaluée avant l'instauration d'un traitement par Tasigna et surveillée pendant le traitement.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Tasigna chez les enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.1). L'utilisation dans la population pédiatrique n'est donc pas recommandée compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

### Mode d'administration

Tasigna doit être pris deux fois par jour à 12 heures d'intervalles environ et ne doit pas être pris avec de la nourriture. La gélule doit être avalée entière avec de l'eau. Aucun aliment ne doit être consommé pendant les 2 heures précédant la prise du médicament et pendant une heure au moins après celle-ci.

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 (voir rubriques 4.4 et 5.2).

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 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 résistants ou intolérants à l'imatinib, en particulier chez les patients 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 (voir rubrique 4.2).

### 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 III menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée recevant 300 mg de nilotinib deux fois par jour, la variation moyenne de l'intervalle QTcF à l'état d'équilibre a été de 6 ms par rapport aux valeurs initiales. Aucun patient n'a présenté d'intervalle QTcF > 480 ms. On n'a observé aucun épisode de torsades de pointes.

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 recevant 400 mg de nilotinib deux fois par jour, la variation moyennée de l'intervalle QTcF dans des conditions standard a été de 5 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 pointes.

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 (voir rubrique 4.5). 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 atteints de LMC en phase chronique ou en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib 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. Aucun cas de mort subite n'a été rapporté dans l'étude de phase III menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

#### Rétention hydrique et œdème

Des formes sévères de rétention hydrique telles que l'épanchement pleural, l'œdème pulmonaire, et l'épanchement péricardique ont été peu fréquemment observées (0,1 à 1 %) dans une étude de phase III menée chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée. Des événements similaires ont été observés lors du suivi post-commercialisation. Une prise de poids rapide et inattendu doit être évaluée avec attention. Si des signes de rétention hydrique sévère apparaissent au cours du traitement avec nilotinib, l'étiologie doit être recherchée et les patients traités en conséquence (voir rubrique 4.2 les instructions concernant la gestion des toxicités non-hématologiques).

### Évènements cardiovasculaires

Des évènements cardiovasculaires ont été rapportés dans une étude randomisée de phase III menée chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée et observés lors du suivi post-commercialisation. Dans cette étude clinique dont la médiane de durée d'exposition au traitement était de 60,5 mois, les évènements cardiovasculaires de grade 3 et 4 incluaient une artériopathie oblitérante périphérique (1,4 % et 1,1 % à 300 mg et 400 mg de nilotinib deux fois par jour, respectivement), une cardiopathie ischémique (2,2 % et 6,1 % à 300 mg et 400 mg de nilotinib deux fois par jour, respectivement) et des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (1,1 % et 2,2 % à 300 mg et 400 mg de nilotinib deux fois par jour, respectivement). Les patients doivent être informés de consulter immédiatement un médecin s'ils ressentent des signes ou des symptômes d'évènements cardiovasculaires. L'état cardiovasculaire des patients doit être évalué et les facteurs de risque cardiovasculaire surveillés et activement pris en charge au cours du traitement par Tasigna selon les recommandations standards. Un traitement approprié devra être prescrit pour gérer les facteurs de risque cardiovasculaire (voir rubrique 4.2 les instructions concernant la gestion des toxicités non-hématologiques).

### Examens de laboratoire et surveillance

#### *Lipémie*

Dans un essai de Phase III réalisé chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée, 1,1 % des patients traités par 400 mg de nilotinib deux fois par jour ont présenté une augmentation du cholestérol total de Grade 3-4 ; toutefois aucune augmentation de Grade 3-4 n'a été observée dans le groupe recevant 300 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de déterminer les profils lipidiques des patients avant d'instaurer un traitement par Tasigna, de les évaluer au 3<sup>ème</sup> mois et au 6<sup>ème</sup> mois après l'instauration du traitement et au minimum chaque année pendant le traitement chronique (voir rubrique 4.2). Si un traitement par inhibiteur de la HMG-CoA réductase (un agent hypolipémiant) est nécessaire, merci de vous référer à la rubrique 4.5 avant d'instaurer le traitement car certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase sont également métabolisés par la voie du CYP3A4.

#### *Glycémie*

Dans un essai de phase III réalisé chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée, 6,9 % et 7,2 % des patients traités respectivement par 400 mg de nilotinib et 300 mg de nilotinib deux fois par jour, ont présenté une augmentation de la glycémie de Grade 3-4. Il est recommandé d'évaluer la glycémie avant d'instaurer le traitement par Tasigna et de la surveiller au cours du traitement, si cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.2). Si les résultats justifient un traitement, les médecins doivent suivre les recommandations de bonne pratique locale.

### 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 (voir rubrique 4.5). Si l'interruption temporaire du traitement n'est pas possible, une surveillance étroite du patient est recommandée, afin de déceler un éventuel allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.2).

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 (voir rubrique 4.5).

### Effets des aliments

La biodisponibilité du nilotinib est augmentée par la prise alimentaire. Tasigna ne doit pas être pris avec des aliments (voir rubriques 4.2 et 4.5) 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. 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 (voir rubrique 5.2).

### 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 (voir rubrique 4.2).

### 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. En cas d'élévation du taux de lipases associés à des symptômes abdominaux, le traitement par Tasigna doit être interrompu et des mesures appropriées pour établir le diagnostic et exclure une pancréatite doivent être envisagées.

### Gastrectomie totale

La biodisponibilité du nilotinib peut être diminuée chez des patients ayant une gastrectomie totale (voir rubrique 5.2). Un suivi plus fréquent de ces patients doit être envisagé.

### Syndrome de lyse tumorale

En raison de la survenue possible de syndrome de lyse tumorale (SLT), il est recommandé de corriger toute déshydratation cliniquement significative et de traiter l'hyperuricémie avant l'initiation du traitement par Tasigna (voir rubrique 4.8).

### Lactose

Les gélules de Tasigna contiennent du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

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. Il peut être administré avec l'hydroxyurée ou l'anagrélide si cela est cliniquement indiqué.

Le nilotinib est essentiellement métabolisé dans le foie. C'est également un substrat de la pompe à efflux de nombreux médicaments, la glycoprotéine P (P-gp). 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.

#### Substances susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de nilotinib

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 télithromycine (voir rubrique 4.4). On peut également s'attendre à une exposition augmentée au nilotinib avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4. L'utilisation d'autres médicaments concomitants inhibant faiblement ou n'inhibant pas le CYP3A4 doit être envisagée.

#### 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 thérapeutiques 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<sub>0-∞</sub> de 34 %). Le nilotinib peut être utilisé de façon concomitante avec l'ésoméprazole ou d'autres inhibiteurs de la pompe à protons si nécessaire.

Lors d'une étude chez les sujets sains, aucun changement significatif de la pharmacocinétique du nilotinib n'a été observé quand une dose unique de 400 mg de Tassigna a été administrée 10 heures après et 2 heures avant la famotidine. Ainsi, lorsque l'utilisation concomitante d'un anti H2 s'avère nécessaire, ce dernier pourra être administré approximativement 10 heures avant ou 2 heures après la prise de Tassigna.

Dans cette même étude, l'administration d'un anti-acide (hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium/siméticone) 2 heures avant ou après une dose unique de 400 mg de Tassigna n'a pas plus altéré la pharmacocinétique du nilotinib. Ainsi, si cela s'avère nécessaire, un anti-acide pourra être administré approximativement 2 heures avant ou 2 heures après la prise de Tassigna.

#### 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, avec une valeur du  $K_i$  qui est plus basse pour le CYP2C9 ( $K_i=0,13$  microM).

Dans une étude d'interaction menée chez des sujets sains avec une dose unique de 25 mg de warfarine, substrat sensible du CYP2C9, une dose de 800 mg de nilotinib n'a pas entraîné de changements des paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la warfarine tels que le temps de Quick et l'INR. Il n'existe pas de données à l'état d'équilibre. Cette étude suggère qu'une interaction médicamenteuse entre le nilotinib et la warfarine est cliniquement moins significative pour des doses allant jusqu'à 25 mg de warfarine. En l'absence de données à l'état d'équilibre, un contrôle des marqueurs pharmacodynamiques de la warfarine (INR ou temps de Quick) est recommandé après l'initiation d'un traitement par le nilotinib (au moins pendant les 2 premières semaines).



Chez les patients atteints d'une LMC, le nilotinib administré à la dose de 400 mg deux fois par jour pendant 12 jours a augmenté l'exposition systémique au midazolam oral (un substrat du CYP3A4) ASC et  $C_{max}$  respectivement augmentées d'un facteur 2,6 et 2,0. Le nilotinib est un inhibiteur modéré du CYP3A4. En conséquence, l'exposition systémique à d'autres médicaments essentiellement métabolisés par le CYP3A4 (par exemple, certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) pourrait être augmentée en cas d'administration concomitante avec le nilotinib. Une surveillance adéquate et une adaptation de la posologie peuvent être nécessaires pour les médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et possèdent un index thérapeutique étroit (incluant, sans s'y limiter, l'alfentanil, la ciclosporine, la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl, le sirolimus et le tacrolimus) en cas d'administration concomitante avec le nilotinib.

#### 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, procaïnamide, 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 (voir rubrique 4.4).

#### Interactions avec les aliments

La prise alimentaire augmente l'absorption et la biodisponibilité de Tasigna, ayant pour résultat une augmentation de la concentration plasmatique (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2). Le jus de pamplemousse et les autres aliments connus pour inhiber le CYP3A4 doivent être évités.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femme en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception très efficace pendant le traitement par Tasigna et jusqu'à 2 semaines après la fin du traitement.

#### Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du nilotinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Tasigna ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme justifie le traitement par le nilotinib. En cas d'utilisation en cours de grossesse, la patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

#### Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du nilotinib dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de nilotinib dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Tasigna ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Des études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

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

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 (voir rubrique 4.8).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de tolérance

Les données décrites ci-dessous sont le reflet d'une exposition à Tasigna de 717 patients au total lors d'une étude clinique randomisée de phase III chez des patients atteints d'une LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée en phase chronique traités à la dose recommandée de 300 mg deux fois par jour (n=279) et d'une étude en ouvert, multicentrique de phase II chez des patients atteints de LMC résistants ou intolérants à l'imatinib en phase chronique (n=321) et en phase accélérée (n=137) traités à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour.

*Chez des patients atteints d'une LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique*  
La durée médiane d'exposition était de 60,5 mois (intervalle : 0,1-70,8 mois).

Les effets indésirables extra-hématologiques les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) étaient une éruption, un prurit, des céphalées, des nausées, une fatigue, une alopecie, des myalgies et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. Les effets indésirables observés moins fréquemment ( $< 10\%$  et  $\geq 5\%$ ) étaient constipation, sécheresse cutanée, asthénie, spasmes musculaires, diarrhée, arthralgies, douleurs abdominales, vomissements et œdème périphérique ; ces effets étaient de sévérité légère à modérée, gérables et n'ont généralement pas nécessité une réduction de la dose.

Les toxicités hématologiques induites par le traitement consistent en une myélosuppression : une thrombopénie (18 %), une neutropénie (15 %) et une anémie (8 %). Les anomalies du bilan biologique incluent une élévation de l'alanine aminotransférase (24 %), une hyperbilirubinémie (16 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (12 %), une élévation de la lipase (11 %), une élévation de la bilirubine sanguine (10 %), une hyperglycémie (4 %), une hypercholestérolémie (3 %) et une hypertriglycémie ( $< 1\%$ ). Que la relation de causalité ait été établie ou non, des épanchements pleuraux et péricardiques ont été rapportés chez respectivement 2 % et  $< 1\%$  des patients traités par Tasigna 300 mg deux fois par jour. Que la relation de causalité ait été établie ou non, des hémorragies gastro-intestinales ont été rapportées chez 3 % de ces patients.

La variation moyennée de l'intervalle QTcF à l'état d'équilibre a été de 6 ms. Aucun patient n'a présenté d'intervalle QTcF absolu  $> 500$  ms pendant le traitement à l'étude. Une augmentation de l'intervalle QTcF par rapport à l'état initial de plus de 60 msec a été observée chez  $< 1\%$  des patients pendant le traitement à l'étude. Aucune mort subite et aucun épisode de torsades de pointes (transitoires ou maintenues) n'a été observé. Aucune réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche par rapport à l'état initial n'a été observée à aucun moment au cours du traitement. Aucun patient n'a présenté une fraction d'éjection ventriculaire gauche  $< 45\%$  au cours du traitement ni de réduction en valeur absolue de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de plus de 15 %.

Un arrêt du traitement suite à la survenue d'effets indésirables a été observé chez 10 % des patients.

*Chez des patients atteints d'une LMC en phase chronique et en phase accélérée en cas de résistance et d'intolérance à l'imatinib*

Les données décrites ci-dessous sont le reflet d'une exposition à Tasigna chez 458 patients au cours d'une étude clinique de phase II, en ouvert, multicentrique, chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib atteints de LMC en phase chronique (n=321) et phase accélérée (n=137) traités à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour.

Les effets indésirables extra-hématologiques les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) et associés au médicament étaient une éruption, un prurit, des nausées, une fatigue, des céphalées, des vomissements, des myalgies, une constipation et des diarrhées. La plupart de ces effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. On a observé moins fréquemment ( $<10\%$  and  $\geq 5\%$ ) des effets indésirables de sévérité légère à modérée (grade 1 et 2), tels que alopecie, spasmes musculaires, diminution de l'appétit, arthralgies, douleurs musculaires, douleurs osseuses, œdème périphérique, asthénie, douleurs abdominales supérieures, sécheresse cutanée, érythème et douleurs aux extrémités. Au total, 16 % des patients en phase chronique et 10 % des patients en phase accélérée ont arrêté leur traitement en raison de ces effets indésirables.

Les toxicités hématologiques induites par le traitement consistent en une myélosuppression : une thrombopénie (31 %), une neutropénie (17 %) et une anémie (14 %). Des épanchements pleuraux et péricardiques, ainsi que des complications d'une rétention hydrique, ont été rapportées chez  $< 1\%$  des patients traités par Tasigna. Une insuffisance cardiaque a été observée chez  $< 1\%$  des patients. Des hémorragies gastro-intestinales et du SNC ont été rapportées respectivement chez 1 % et  $< 1\%$  des patients.

Un allongement de 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.

#### Effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques de Tasigna

Les effets indésirables extra-hématologiques (à l'exception des anomalies biologiques) rapportés chez au moins 5 % des patients lors d'études cliniques menées avec Tasigna sont décrites dans le tableau 2. Ces effets sont classés par ordre de fréquence en pourcentages, le plus fréquent apparaissant en premier, avec une précision de l'ordre du dixième et selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ou fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 2 Effets indésirables non hématologiques ( $\geq 5\%$  de tous les patients)\***

Classification par systèmes d'organes/ Effets indésirables	LMC-PC nouvellement diagnostiquée 300 mg deux fois par jour n=279			LMC-PC et LMC-PA en cas de résistance et d'intolérance à l'imatinib 400 mg deux fois par jour n=458				
	Analyse à 60 mois			Analyse à 24 mois				
	Fréquence	Tous les grades	Grades 3-4	Fréquence	Tous les grades	Grades 3-4	CML-CP n=321 Grades 3-4	CML-AP n=137 Grades 3-4
		%	%		%	%	%	%
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>								
Diminution de l'appétit**	Fréquent	4	0	Fréquent	8	$<1$	$<1$	0
<b>Affections du système nerveux</b>								
Céphalées	Très fréquent	16	2	Très fréquent	15	1	2	$<1$

<b>Affections gastro-intestinales</b>								
Nausée	Très fréquent	14	<1	Très fréquent	20	<1	<1	<1
Constipation	Fréquent	10	0	Très fréquent	12	<1	<1	0
Diarrhée	Fréquent	9	<1	Très fréquent	11	2	2	<1
Vomissements	Fréquent	6	0	Très fréquent	10	<1	<1	0
Douleurs abdominales supérieures	Très fréquent	10	1	Fréquent	5	<1	<1	0
Douleurs abdominales	Fréquent	6	0	Fréquent	6	<1	<1	<1
Dyspepsie	Fréquent	5	0	Fréquent	3	0	0	0
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>								
Eruption	Très fréquent	33	<1	Très fréquent	28	1	2	0
Prurit	Très fréquent	18	<1	Très fréquent	24	<1	<1	0
Alopécie	Très fréquent	10	0	Fréquent	9	0	0	0
Sécheresse cutanée	Fréquent	10	0	Fréquent	5	0	0	0
Erythème	Fréquent	3	0	Fréquent	5	<1	<1	0
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>								
Myalgies	Très fréquent	10	<1	Très fréquent	10	<1	<1	<1
Spasmes musculaires	Fréquent	9	0	Fréquent	8	<1	<1	0
Arthralgies	Fréquent	8	<1	Fréquent	7	<1	1	0
Douleurs osseuses	Fréquent	4	0	Fréquent	6	<1	<1	0
Douleurs des extrémités	Fréquent	5	<1	Fréquent	5	<1	<1	<1
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>								
Fatigue	Très fréquent	12	0	Très fréquent	17	1	1	<1
Asthénie	Fréquent	9	<1	Fréquent	6	<1	0	<1
Oedème périphérique	Fréquent	5	0	Fréquent	6	0	0	0

\* Les pourcentages sont arrondis à des nombres entiers pour les besoins de cette présentation sous forme de tableau. Toutefois, des pourcentages avec une précision de l'ordre du dixième sont utilisés pour identifier les termes correspondant à une fréquence d'au moins 5 % et pour classer les termes par catégories de fréquence.

\*\*Inclut également le terme anorexie

Lors des études cliniques menées avec Tassigna, les effets indésirables suivants ont été rapportés, à une fréquence inférieure à 5 %. Pour les anomalies biologiques, les effets très fréquents ( $\geq 1/10$ ) non inclus dans le tableau 2, ont également été rapportés. 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 selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

*Infections et infestations :*

Fréquent : folliculite, infection des voies respiratoires supérieures (incluant pharyngite, rhinopharyngite, rhinite).

Peu fréquent: pneumonie, infection des voies urinaires, gastro-entérite, bronchites, infection du virus de l'herpès, candidoses (incluant candidoses orales).

Fréquence indéterminée : septicémie, abcès sous-cutané, abcès anal, furoncle, tinea pedis (dermatomycose du pied).

*Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :*

Fréquent : papillome cutané.

Fréquence indéterminée : papillome oral, paraprotéinémie.

*Affections hématologiques et du système lymphatique :*

Fréquent : leucopénie, éosinophilie, neutropénie fébrile, pancytopenie, lymphopénie.

Peu fréquent : thrombocytémie, leucocytose.

*Affections du système immunitaire :*

Fréquence indéterminée : hypersensibilité.

*Affections endocriniennes :*

Peu fréquent : hyperthyroïdie, hypothyroïdie.

Fréquence indéterminée : hyperparathyroïdie secondaire, thyroïdite.

*Troubles du métabolisme et de la nutrition :*

Très fréquent : hypophosphatémie (incluant diminution de la phosphorémie).

Fréquent : déséquilibre des électrolytes (incluant hypomagnésémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypercalcémie, hyperphosphatémie) diabète, hyperglycémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie.

Peu fréquent : déshydratation, augmentation de l'appétit, goutte, dyslipidémie.

Fréquence indéterminée : hyperuricémie, hypoglycémie.

*Affections psychiatriques :*

Fréquent : dépression, insomnie, anxiété.

Fréquence indéterminée : désorientation, confusion mentale, amnésie, dysphorie.

*Affections du système nerveux :*

Fréquent : neuropathie périphérique, vertiges, hypoesthésie, paresthésies.

Peu fréquent : hémorragie intracrânienne, accident vasculaire cérébral ischémique, accident ischémique transitoire, infarctus cérébral, migraine, perte de conscience (incluant syncope), tremblements, troubles de l'attention, hyperesthésie.

Fréquence indéterminée : accident vasculaire cérébral, œdème cérébral, névrite optique, léthargie, dysesthésie, syndrome des jambes sans repos.

*Affections oculaires :*

Fréquent : hémorragie oculaire, œdème périorbitaire, prurit oculaire, conjonctivite, sécheresse oculaire (incluant xérophtalmie).

Peu fréquent : altération visuelle, vision trouble, hémorragie conjonctivale, diminution de l'acuité visuelle, œdème palpébral, photopsie, hyperémie (sclérale, conjonctivale, oculaire), irritation oculaire.

Fréquence indéterminée : œdème papillaire, chorioretinopathie, diplopie, photophobie, œdème oculaire, blépharite, douleurs oculaires, conjonctivite allergique, maladie de la surface oculaire.

*Affections de l'oreille et du labyrinthe :*

Fréquent : vertiges.

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

*Affections cardiaques :*

Fréquent : angor, arythmies (incluant bloc auriculo-ventriculaire, flutter, extrasystoles, tachycardie, fibrillations auriculaires, bradycardie), palpitations, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.

Peu fréquent : insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, maladie coronarienne, souffle cardiaque, épanchement péricardique, cyanose.

Fréquence indéterminée : dysfonction ventriculaire, péricardite, diminution de la fraction d'éjection.

*Affections vasculaires :*

Fréquent : hypertension, bouffées vasomotrices, sténose artérielle périphérique.

Peu fréquent : crise hypertensive, artériopathie oblitérante périphérique, claudication intermittente, sténose artérielle des membres, hématomes, artériosclérose.

Fréquence indéterminée : choc hémorragique, hypotension, thrombose.

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :*

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

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

Fréquence indéterminée : hypertension pulmonaire, sifflement respiratoire, douleurs oropharyngées.

*Affections gastro-intestinales :*

Fréquent : pancréatite, inconfort abdominal, distension abdominale, dysgeusie, flatulence.

Peu fréquent : hémorragie gastro-intestinale, méléna, ulcérations buccales, reflux gastro-oesophagien, stomatite, douleurs œsophagiennes, sécheresse buccale, gastrite, sensibilité dentaire.

Fréquence indéterminée : perforation d'un ulcère gastro-intestinal, hémorragie rétropéritonéale, hématomérose, ulcère gastrique, œsophagite ulcéralive, occlusion intestinale basse, entérocolite, hémorroïdes, hernie hiatale, hémorragie rectale, gingivite.

*Affections hépatobiliaires :*

Très fréquent : hyperbilirubinémie (incluant augmentation de la bilirubinémie).

Fréquent : fonction hépatique anormale.

Peu fréquent : hépatotoxicité, hépatite toxique, ictère.

Fréquence indéterminée : choléstase, hépatomégalie.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*

Fréquent : sueurs nocturnes, eczéma, urticaire, hyperhidrose, contusion, acné, dermatose (incluant les dermatoses allergiques, exfoliatives et acnéiformes).

Peu fréquent : dermatite exfoliative, éruption médicamenteuse, douleurs cutanées, ecchymoses, œdème de la face.

Fréquence indéterminée : érythème polymorphe, érythème noueux, ulcérations cutanées, érythrodysesthésie palmo-plantaire, pétéchie, photosensibilité, éruption bulleuse, kystes épidermoïdes, hyperplasie sébacée, atrophie cutanée, décoloration cutanée, desquamation cutanée, hyperpigmentation cutanée, hypertrophie cutanée, hyperkératose, psoriasis.

*Affections musculo-squelettiques et systémiques :*

Fréquent : douleur musculo-squelettique au niveau du thorax, douleurs musculo-squelettiques, douleurs dorsales, douleurs costales, douleurs cervicales, faiblesse musculaire.

Peu fréquent : raideur musculo-squelettique, œdème articulaire.

Fréquence indéterminée : arthrite.

*Affections du rein et des voies urinaires :*

Fréquent : pollakiurie.

Peu fréquent : dysurie, urgences mictionnelles, nycturie.

Fréquence indéterminée : insuffisance rénale, hématurie, incontinence urinaire, chromaturie.

*Affections des organes de reproduction et du sein :*

Peu fréquent : douleurs mammaires, gynécomastie, dysfonction érectile.

Fréquence indéterminée : induration mammaire, ménorragie, œdème mamelonnaire.

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*

Fréquent : douleur thoracique (incluant douleur thoracique non cardiaque), douleurs, pyrexie, gêne thoracique, malaise.

Peu fréquent : œdème de la face, œdème gravitationnel, syndrome grippal, frissons, sensations de modifications de la température corporelle (sensations de chaleur, sensations de froid).

Fréquence indéterminée : œdème localisé.

*Investigations :*

Très fréquent : augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation du taux de lipase, augmentation des lipoprotéines (incluant LDL et HDL), augmentation du cholestérol total, augmentation des triglycérides.

Fréquent : diminution du taux d'hémoglobine, augmentation des taux sanguins d'amylase, augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline, augmentation des taux de gamma-glutamyltransferase, augmentation des taux de créatinine phosphokinase, perte de poids, gain de poids, augmentation de l'insulinémie, diminution du taux de globulines.

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

Fréquence indéterminée : augmentation de la troponine, augmentation de la bilirubinémie non conjuguée, diminution de l'insulinémie, diminution du taux du peptide C de l'insuline, augmentation du taux sanguins de la parathormone.

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

**Tableau 3 Anomalies biologiques de grade 3-4\***

	<b>LMC-PC Nouvellement diagnostiquée 300 mg deux fois par jour</b>	<b>LMC-PC et LMC-PA en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib 400 mg deux fois par jour</b>	
	<b>n=279 (%)</b>	<b>LMC-PC n=321 (%)</b>	<b>LMC-PA n=137 (%)</b>
<b>Paramètres hématologiques</b>			
Myélosuppression			
- Neutropénie	12	31	42
- Thrombopénie	10	30	42
- Anémie	4	11	27
<b>Paramètres biochimiques</b>			
- Elévation de la créatininémie	0	1	< 1
- Elévation des taux de lipase	9	18	18
- Elévation des taux de SGOT (ASAT)	1	3	2
- Elévation des taux de SGPT (ALAT)	4	4	4
- Hypophosphatémie	7	17	15
- Elévation de la bilirubinémie (totale)	4	7	9
- Elévation de la glycémie	7	12	6
- Elévation du cholestérol (totale)	0	**	**
- Elévation des triglycérides	0	**	**

\*Les pourcentages sont présentés dans ce tableau avec une précision au dixième et arrondis à l'entier

\*\*Paramètres non collectés

#### 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 atteints de LMC en phase chronique ou en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib ayant des antécédents de pathologie cardiaque ou des facteurs de risque cardiaques significatifs associés (voir rubrique 4.4).

#### Suivi post-commercialisation

Les effets indésirables suivants proviennent du suivi post-commercialisation de Tasigna via des rapports spontanés, de cas décrits dans la littérature, de programmes d'accès étendu, et d'études cliniques autres que les études globales ayant servi à l'enregistrement. Ces effets étant rapportés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au nilotinib.

Fréquence rare : Des cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés chez des patients traités par Tasigna.



### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 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.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, inhibiteurs de la protéine kinase, Code ATC : L01XE08

Le nilotinib 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.

Le nilotinib a peu ou pas d'effet contre la majorité des autres protéines kinases examinées (y compris Src), à l'exception des récepteurs des protéines kinases 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 dans la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée

Une étude clinique en ouvert, multicentrique, randomisée de phase III a été menée pour évaluer l'efficacité du nilotinib versus imatinib chez 846 patients adultes atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée confirmée par analyse cytogénétique. Le diagnostic datait de moins de 6 mois et les patients n'étaient pas traités au préalable à l'exception des traitements par hydroxyurée et/ou anagrelide. Selon la randomisation 1 : 1 : 1 les patients recevaient soit 300 mg de nilotinib deux fois par jour (n=282), soit 400 mg de nilotinib deux fois par jour (n=281) soit 400 mg d'imatinib une fois par jour (n=283). La randomisation était stratifiée sur le score de Sokal à la date du diagnostic.

Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées dans les trois groupes de traitement. L'âge médian était de 47 ans dans les deux bras nilotinib et 46 ans dans le bras imatinib. Les proportions de patients âgés de 65 ans et plus étaient de 12,8 % dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 10,0 % dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 12,4 % dans le bras imatinib à 400 mg une

fois par jour. Il y avait légèrement plus d'hommes que de femmes (56,0 %, 62,3 % et 55,8 %, respectivement, dans les bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et à 400 mg deux fois par jour et dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Plus de 60 % des patients étaient blancs et 25 % des patients étaient asiatiques.

La date de première analyse était prévue quand tous les 846 patients avaient atteint 12 mois de traitement (ou arrêté prématurément). Les analyses ultérieures reflètent le moment où les patients avaient atteint 24, 36, 48, 60 et 72 mois de traitement (ou arrêté prématurément). La durée médiane de traitement a été d'environ 70 mois dans les groupes de traitement par nilotinib et 64 mois dans le groupe imatinib.. La dose médiane réelle était de 593 mg/jour pour le nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 772 mg/jour pour le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 400 mg/jour pour l'imatinib à 400 mg une fois par jour. Cette étude est en cours.

Le critère primaire d'efficacité était la réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois. La RMM était définie comme une valeur du ratio de BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1$  % mesurée en RQ-PCR selon l'échelle internationale (EI), ce qui correspond à une réduction  $\geq 3$  log du transcrite BCR-ABL par rapport au taux de base standardisé. Le taux de RMM à 12\_mois, était significativement supérieur pour le nilotinib à 300 mg deux fois par jour par rapport à l'imatinib 400 mg une fois par jour (44,3 % versus 22,3 %,  $p < 0,0001$ ). Le taux de RMM à 12\_mois, était également significativement supérieur pour le nilotinib à 400 mg deux fois par jour par comparaison à l'imatinib 400 mg une fois par jour (42,7 % versus 22,3 %,  $p < 0,0001$ ).

Les taux de RMM à 3, 6, 9 et 12 mois étaient de 8,9 %, 33 %, 43,3 % et 44,3 % pour le nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % et 42,7 % pour le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % et 22,3 % pour l'imatinib à 400 mg une fois par jour.

Les taux de RMM à 12, 24, 36, 48, 60 et 72 mois sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5 Taux de RMM**

	Tasigna 300 mg deux fois par jour n=282 (%)	Tasigna 400 mg deux fois par jour n=281 (%)	Imatinib 400 mg une fois par jour n=283 (%)
<b>RMM à 12 mois</b>			
Réponse (IC à 95 %)	44,3 <sup>1</sup> (38,4 ; 50,3)	42,7 <sup>1</sup> (36,8 ; 48,7)	22,3 (17,6 ; 27,6)
<b>RMM à 24 mois</b>			
Réponse (IC à 95 %)	61,7 <sup>1</sup> (55,8 ; 67,4)	59,1 <sup>1</sup> (53,1 ; 64,9)	37,5 (31,8 ; 43,4)
<b>RMM à 36 mois<sup>2</sup></b>			
Réponse (IC à 95 %)	58,5 <sup>1</sup> (52,5 ; 64,3)	57,3 <sup>1</sup> (51,3 ; 63,2)	38,5 (32,8 ; 44,5)
<b>RMM à 48 mois<sup>3</sup></b>			
Réponse (IC à 95 %)	59,9 <sup>1</sup> (54,0 ; 65,7)	55,2 (49,1 ; 61,1)	43,8 (38,0 ; 49,8)
<b>RMM à 60 mois<sup>4</sup></b>			
Réponse (IC à 95 %)	62,8 (56,8 ; 68,4)	61,2 (55,2 ; 66,9)	49,1 (43,2 ; 55,1)
<b>RMM à 72 mois<sup>5</sup></b>			
Réponse (IC à 95 %)	52,5 (46,5 ; 58,4)	57,7 (51,6 ; 63,5)	41,7 (35,9 ; 47,7)

<sup>1</sup> Test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), valeur de p pour le taux de réponse (versus l'imatinib 400 mg)  $< 0,0001$

<sup>2</sup> Seuls les patients avec une RMM à un temps donné sont inclus comme répondeurs pour ce temps. Au total, 199 (35,2 %) patients n'étaient pas évaluable pour la RMM à 36 mois (87 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et 112 dans le bras imatinib) en raison d'évaluations PCR manquantes/non évaluables (n=17), de la présence initiale de transcrits atypiques (n=7) ou de l'arrêt de l'étude avant le mois 36 (n=175).

<sup>3</sup> Seuls les patients ayant une RMM à un temps donné sont inclus comme répondeurs pour le temps

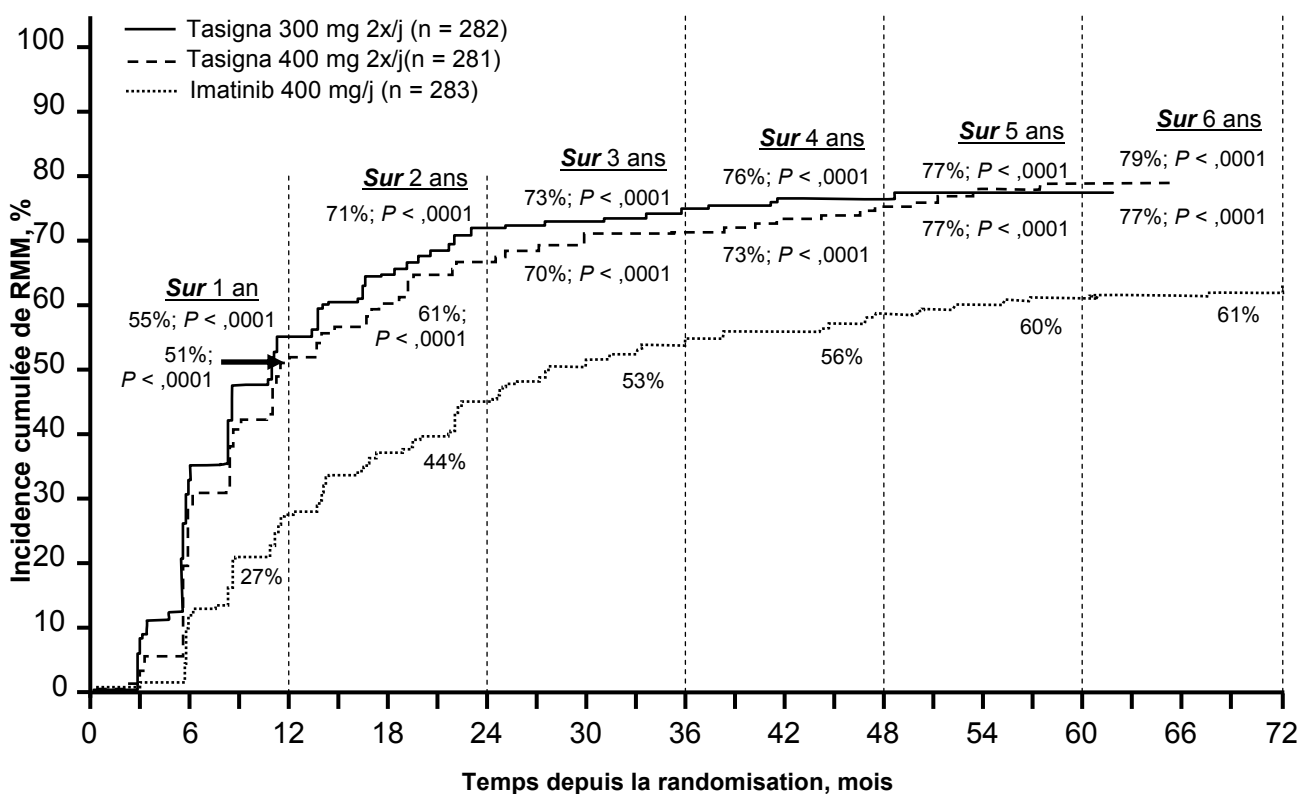
correspondant. Au total, 305 (36,1 %) patients n'étaient pas évaluables pour la RMM à 48 mois (98 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 88 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 119 dans le bras imatinib) en raison d'évaluations PCR manquantes/non évaluables (n=18), de la présence initiale de transcrits atypiques (n=8) ou de l'arrêt de l'étude avant le mois 48 (n=279).

<sup>4</sup> Seuls les patients ayant une RMM à un temps donné sont inclus comme répondeurs pour le temps correspondant. Au total, 322 (38,1 %) patients n'étaient pas évaluables pour la RMM à 60 mois (99 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 93 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 130 dans le bras imatinib) en raison d'évaluations PCR manquantes/non évaluables (n=9), de la présence initiale de transcrits atypiques (n=8) ou de l'arrêt de l'étude avant le mois 60 (n=305).

<sup>5</sup> Seuls les patients ayant une RMM à un temps donné sont considérés comme répondeurs pour le temps correspondant. Au total 395 (46,7%) patients n'étaient pas évaluables pour la RMM à 72 mois (130 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 110 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 155 dans le bras imatinib) en raison d'évaluations PCR manquantes/non évaluables (n=25), de transcrits atypiques à l'inclusion (n=8) ou de l'arrêt de l'étude avant le 72<sup>ème</sup> mois (n=362).

Les taux de RMM à différents temps (incluant les patients répondeurs ayant obtenu une RMM à ces temps ou avant comme répondeurs) sont présentés en incidence cumulée de RMM (voir figure 1).

**Figure 1 Incidence cumulée de RMM**



Pour tous les groupes de risque de Sokal, les taux de RMM à tous les temps sont restés systématiquement plus élevés dans les deux bras nilotinib que dans le bras imatinib.

Dans une analyse rétrospective, 91 % (234/258) des patients du bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour ont présenté des taux de BCR-ABL ≤ 10 % après trois mois de traitement contre 67 % (176/264) des patients du bras imatinib à 400 mg une fois par jour. Chez les patients présentant des taux de BCR-ABL ≤ 10 % après trois mois de traitement, la survie globale à 72 mois était supérieure à celle des patients ne présentant pas ce niveau de réponse moléculaire (respectivement 94,5 % versus 77,1 % [p=0,0005]).

Sur la base de l'analyse Kaplan-Meier du délai jusqu'à la première RMM, la probabilité d'atteindre une RMM à différents temps est plus élevée dans les deux bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour

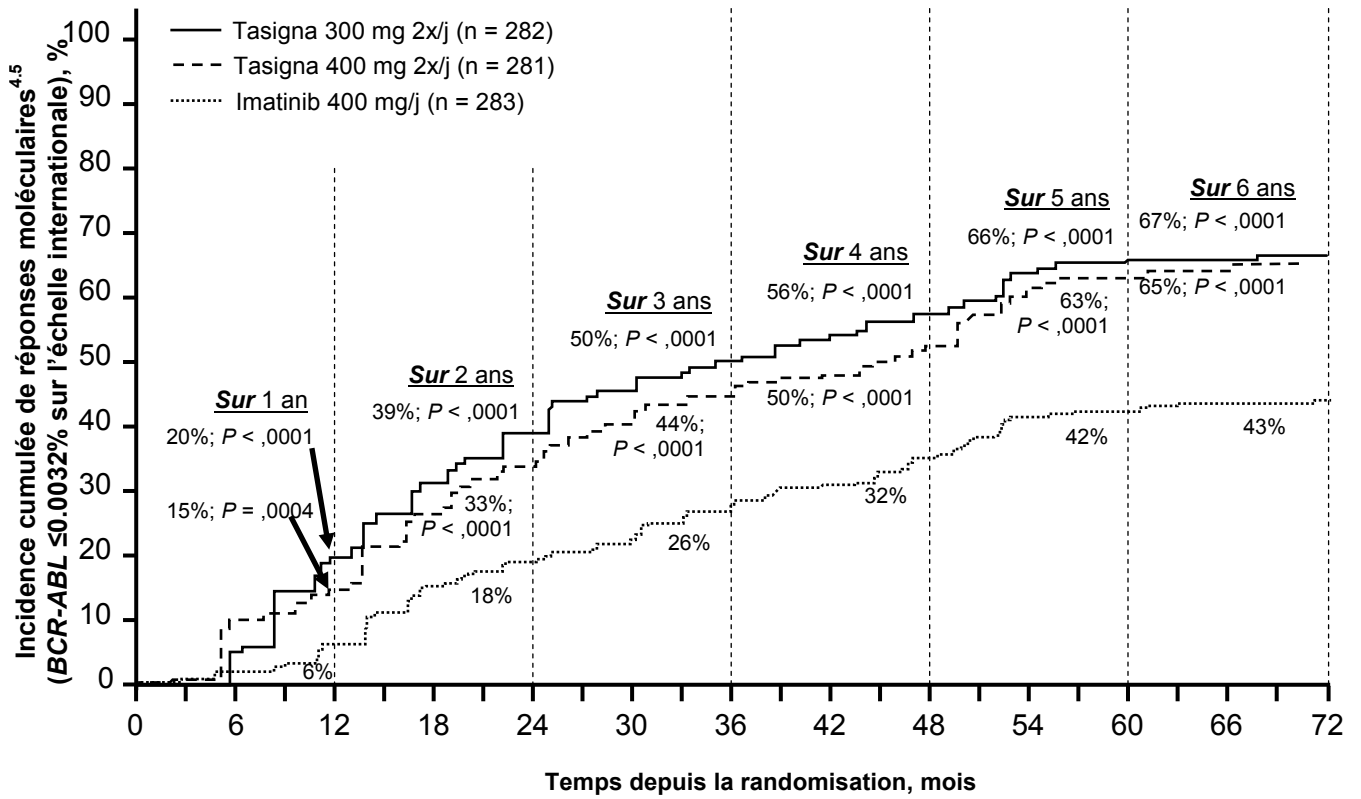
et à 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour, (HR=2,17 et test de log-rank stratifié  $p < 0,0001$  entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib à 400 mg une fois par jour, HR=1,88 et test de log-rank stratifié  $p < 0,0001$  entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib à 400 mg une fois par jour).

Les proportions de patients ayant obtenu une réponse moléculaire  $\leq 0,01\%$  et  $\leq 0,0032\%$  selon l'EI à différents temps sont présentées dans le tableau 6 et les proportions de patients ayant obtenu une réponse moléculaire  $\leq 0,01\%$  et  $\leq 0,0032\%$  selon l'EI selon les différents temps sont présentées dans les figures 2 et 3. Des réponses moléculaires  $\leq 0,01\%$  et  $\leq 0,0032\%$  selon l'EI correspondent à une réduction respectivement  $\geq 4$  log et  $\geq 4,5$  log des transcrits BCR-ABL par rapport au taux de base standardisé.

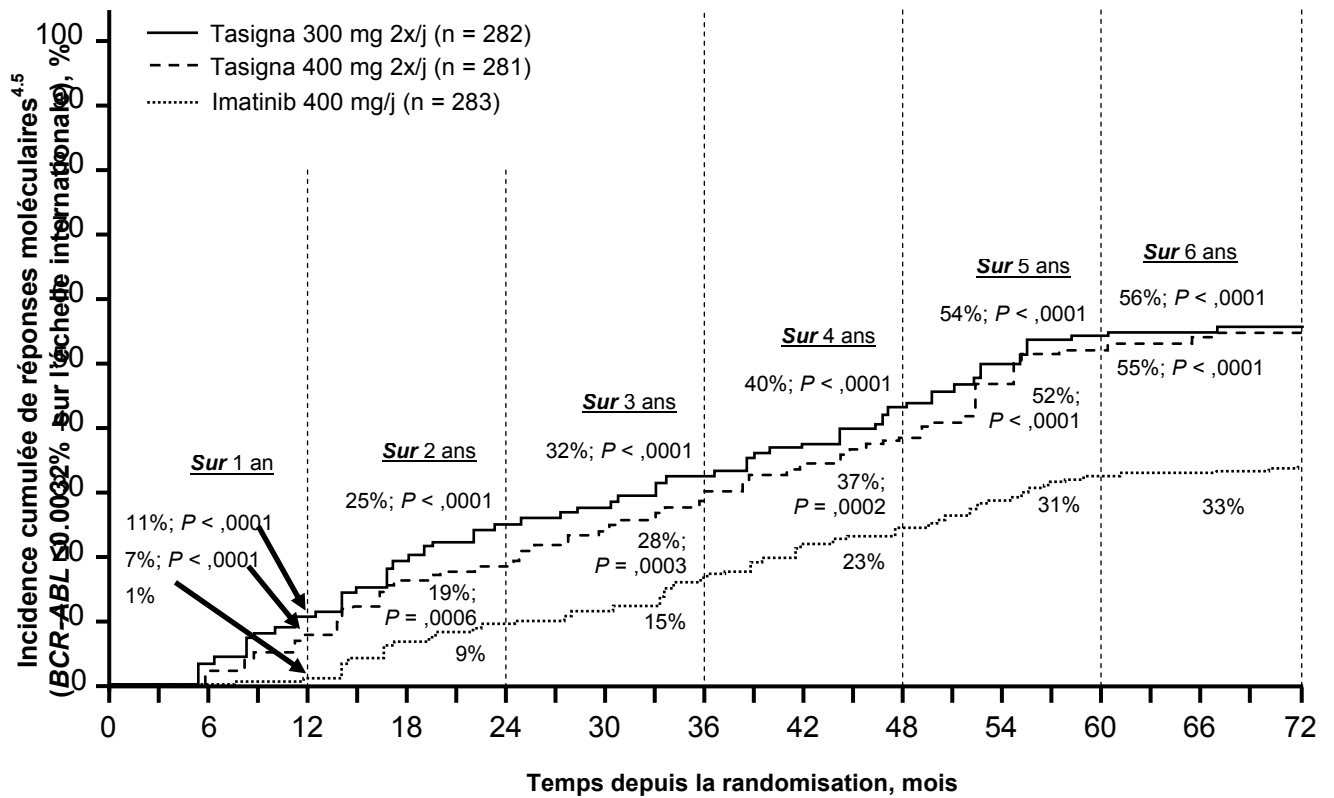
**Tableau 6 Proportions de patients ayant obtenu une réponse moléculaire  $\leq 0,01\%$  (réduction de 4 log) et  $\leq 0,0032\%$  (réduction de 4,5 log)**

	Tasigna 300 mg deux fois par jour n=282 (%)		Tasigna 400 mg deux fois par jour n=281 (%)		Imatinib 400 mg une fois par jour n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
À 12 mois	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
À 24 mois	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
À 36 mois	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
À 48 mois	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
À 60 mois	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
À 72 mois	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

**Figure 2 Incidence cumulée de réponses moléculaires  $\leq 0,01$  % (réduction de 4 log)**



**Figure 3 Incidence cumulée de réponses moléculaires  $\leq 0,0032$  % (réduction de 4,5 log)**



Sur la base des estimations de Kaplan-Meier de la durée de première RMM, les proportions de patients ayant maintenu la réponse pendant 72 mois parmi les patients ayant obtenu une RMM étaient de 92,5 % (IC à 95 % : 88,6-96,4 %) dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 92,2 % (IC à 95 % : 88,5-95,9 %) dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 88,0 % (IC à 95 % : 83,0-93,1 %) dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour.

La réponse cytogénétique complète (RCyC) était définie comme étant 0 % de métaphase Ph+ dans la moelle osseuse évaluée sur un minimum de 20 métaphases. Le meilleur taux de RCyC à 12 mois (les patients ayant atteint une RCyC à 12 mois ou plus tôt étaient considérés répondeurs) était significativement plus élevé dans les deux bras nilotinib à 300 mg et nilotinib à 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour, voir tableau 7.

Le taux de RCyC sur 24 mois (incluant les patients répondeurs ayant obtenu une RCyC à 24 mois ou avant) a été statistiquement plus élevé dans les deux bras nilotinib à 300 mg et 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour.

**Tableau 7 Meilleur taux de réponse cytogénétique complète (RCyC)**

	Tasigna (nilotinib) 300 mg deux fois par jour n=282 (%)	Tasigna (nilotinib) 400 mg deux fois par jour n=281 (%)	Glivec (imatinib) 400 mg une fois par jour n=283 (%)
<b>Sur 12 mois</b>			
Réponse (IC 95 %)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Absence de réponse	19,9	22,1	35,0
Valeur du p pour taux de réponse selon test de CMH* test (versus imatinib à 400 mg une fois par jour)	<0,0001	0,0005	
<b>Sur 24 mois</b>			
Réponse (IC 95 %)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Absence de réponse	13,1	15,3	23,0
Valeur du p pour taux de réponse selon test de CMH* (versus imatinib à 400 mg une fois par jour)	0,0018	0,0160	

Sur la base des estimations de Kaplan-Meier, les proportions de patients ayant maintenu la réponse pendant 72 mois parmi les patients ayant obtenu une RCyC étaient de 99,1 % (IC à 95 % : 97,9-100 %) dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 98,7 % (IC à 95 % : 97,1-100 %) dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour, 97,0 % (IC à 95 % : 94,7-99,4 %) dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour.

La progression vers la phase accélérée (PA) ou la crise blastique (CB) sous traitement est définie comme le délai entre la date de randomisation et la première progression documentée en phase accélérée ou crise blastique ou bien le décès lié à la LMC. La progression vers la phase accélérée ou la crise blastique sous traitement a été observée chez 17 patients : 2 patients traités par nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 3 patients traités par nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 12 patients traités par imatinib à 400 mg une fois par jour. Les pourcentages estimés de patients n'ayant pas progressé vers la phase accélérée ou la crise blastique à 72 mois ont été respectivement de 99,3 %, 98,7 % et 95,2 % (HR=0,1599 et test de log-rank stratifié p = 0,0059 entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib une fois par jour, HR=0,2457 et test de log rank stratifié p = 0,0185 entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib une fois par jour). Aucun nouveau cas de progression vers la PA/CB n'a été rapporté sous traitement depuis l'analyse à 2 ans.

En incluant l'évolution clonale comme critère de progression, 25 patients avaient progressé sous traitement vers la phase accélérée ou la crise blastique à la date d'analyse (3 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 5 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 17 dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Les pourcentages estimés de patients n'ayant pas progressé vers la phase accélérée ou la crise blastique incluant l'évolution clonale à 72 mois ont été respectivement de 98,7 %, 97,9 % et 93,2 % (HR=0,1626 et test de log-rank stratifié p = 0,0009 entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib une fois par jour, HR=0,2848 et test de log-rank stratifié p = 0,0085 entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib une fois par jour).

Au total, 55 patients sont décédés pendant le traitement ou pendant le suivi après l'arrêt du traitement (21 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 11 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 23 dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Vingt-six (26) de ces 55 décès étaient liés à la LMC (6 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 4 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 16 dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Les pourcentages estimés de patients en vie à 72 mois étaient respectivement de 91,6 %, 95,8 % et 91,4 % (HR=0,8934 et test de log-rank stratifié p = 0,7085 entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib, HR=0,4632 et test de log-rank stratifié p = 0,0314 entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib). En ne prenant en compte comme événements que les décès liés à la LMC, les taux estimés de survie globale à 72 mois étaient respectivement de 97,7 %, 98,5 % et 93,9 % (HR=0,3694 et test de log-rank stratifié p = 0,0302 entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib, HR=0,2433 et test de log-rank stratifié p = 0,0061 entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib).

#### Etudes cliniques dans la LMC en phase chronique et en phase accélérée en cas de résistance ou intolérance à l'imatinib

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'efficacité a été évaluée sur 321 patients en PC et 137 patients en PA inclus dans l'étude. La durée médiane de traitement était de 561 jours pour les patients en PC et de 264 jours pour les patients en PA (voir tableau 8). 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. La dose était de 400 mg deux fois par jour et une augmentation de la posologie à 600 mg deux fois par jour était autorisée.

**Tableau 8 Durée de l'exposition à Tasigna**

	Phase chronique n=321	Phase accélérée n=137
Durée médiane de traitement (jours) (25ème-75ème percentiles)	561(196-852)	264(115-595)

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 9). La dose maximale antérieure médiane d'imatinib avait été de 600 mg/jour. La dose maximale antérieure d'imatinib était  $\geq 600$  mg/jour chez 74 % de tous les patients, avec 40 % des patients recevant des doses d'imatinib  $\geq 800$  mg/jour.

**Tableau 9 Caractéristiques de l'histoire de la LMC**

	Phase chronique (n=321)	Phase accélérée (n=137)*
Délai médian depuis le diagnostic (mois) (intervalle)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Patients résistants	226 (70 %)	109 (80 %)
Patients intolérants sans RCyM	95 (30 %)	27 (20 %)
Durée médiane du traitement par imatinib (jours) (25ème-75ème percentiles)	975 (519-1 488)	857 (424-1 497)
Traitement antérieur par hydroxyurée	83 %	91 %
Traitement antérieur par interféron	58 %	50 %
Greffe de moelle osseuse antérieure	7 %	8 %

\* Information manquante sur le statut de résistance/intolérance à l'imatinib pour un patient.

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.

#### Phase chronique

Chez les 321 patients en PC, le taux de RCyM était de 51 %. Dans la plupart des cas, la RCyM survenait rapidement, dans les 3 mois (médiane : 2,8 mois) suivant le début du traitement par Tasigna et cette réponse se maintenait. Le délai médian d'obtention de la RCyC était juste au-delà de 3 mois (médiane : 3,4 mois). Parmi les patients ayant obtenu une RCyM, 77 % (95 % CI: 70 % - 84 %) conservaient cette réponse à 24 mois. La durée médiane de la RCyM n'a pas été atteinte. Parmi les patients ayant obtenu une RCyC, 85 % (95 % CI: 78 % - 93 %) conservaient cette réponse à 24 mois. La durée médiane de la RCyC n'a pas été atteinte. Les patients ayant une RHC à l'état initial obtenaient plus rapidement une RCyM (1,9 mois *versus* 2,8 mois). Parmi 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 était de 32,8 mois. Le taux estimé de survie globale à 24 mois était de 87 % chez les patients atteints de LMC-PC.



### Phase accélérée

Chez les 137 patients en AP, le taux de RH globale confirmée était de 50 %. Dans la plupart des cas, la RH survenait rapidement avec le traitement par Tasigna (médiane : 1 mois), et cette réponse était durable (la durée médiane de RH confirmée était de 24,2 mois). Parmi les patients ayant obtenu une RH, 53 % (95 % CI: 39 % - 67 %) conservaient cette réponse à 24 mois. Le taux de RCyM était de 30 % et le délai médian d'obtention de la réponse était de 2,8 mois. Parmi les patients ayant obtenu une RCyM, 63 % (95 % CI: 45 % - 80 %) conservaient cette réponse à 24 mois. La durée médiane de RCyM était de 32,7 mois. Le taux estimé de survie globale à 24 mois était de 70 % chez les patients atteints de LMC-PA.

Le tableau 10 présente les taux de réponse pour les deux bras de traitement.

**Tableau 10 Réponse dans la LMC**

(Meilleur Taux de Réponse)	Phase Chronique			Phase Accélérée		
	Intolérants (n=95)	Résistants (n=226)	Total (n=321)	Intolérants (n=27)	Résistants (n=109)	Total* (n=137)
Réponse Hématologique (%)						
Globale (IC à 95 %)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Complète	87 (74-94)	65 (56-72)	70 <sup>1</sup> (63-76)	37	28	30
ASL	-	-	-	7	10	9
Retour en PC	-	-	-	4	13	11
Réponse Cytogénétique (%)						
Majeure (IC à 95 %)	57 (46-67)	49 (42-56)	51(46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Complète	41	35	37	22	19	20
Partielle	16	14	15	11	10	10

ASL = absence de signe de leucémie/réponse médullaire

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

\* Information manquante sur le statut de résistance/intolérance à l'imatinib pour un patient.

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 Tasigna 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. Parmi ces patients, 30 sur 36 (83 %) étaient résistants mais non intolérants au traitement. Chez les 22 patients en PC évalués concernant l'efficacité, Tasigna 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 42 % des patients en phase chronique et chez 54 % 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.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tasigna dans la population pédiatrique (de la naissance jusqu'à 18 ans) dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 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 %. La biodisponibilité absolue du nilotinib n'a pas été déterminée. Comparée à une solution buvable (pH de 1,2 à 1,3), la biodisponibilité relative du nilotinib en gélule est approximativement de 50 %. Chez des volontaires sains, en cas de prise alimentaire concomitante, la  $C_{max}$  et l'aire sous la courbe concentration sériques-temps (ASC) du nilotinib augmentent respectivement de 112 % et 82 %, par rapport à une administration à jeun. L'administration de Tassigna 30 minutes ou 2 heures après la prise d'aliments augmente la biodisponibilité du nilotinib de respectivement 29 % et 15 % (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

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). Le nilotinib inchangé représentait 69 % de la dose.

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.

### 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 systémique 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. L'exposition systémique (ASC) au nilotinib à l'état d'équilibre à une dose de 400 mg deux fois par jour était environ 13,4 % plus élevée qu'une dose de 300 mg deux fois par jour. La moyenne des valeurs hautes et basses de la concentration sur 12 mois étaient environ 15,7 % et 14,8 % plus élevée avec 400 mg deux fois par jour comparé à 300 mg deux fois par jour. 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.

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.

### Études de biodisponibilité/bioéquivalence

Une bioéquivalence a été démontrée entre l'administration unique d'une dose de 400 mg de nilotinib en utilisant deux gélules de 200 mg dont le contenu était dispersé dans une cuillère à café de compote de pommes et l'administration unique de 2 gélules intactes de 200 mg.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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 une inhibition 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 sur des périodes allant jusqu'à 39 semaines, et dans une étude spécifique de télémétrie réalisée chez le chien, 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 biochimiques 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 qui ont induit des effets hépatiques étaient inférieures à l'exposition observée chez l'homme traité à une dose de 800 mg/jour. Chez des souris et des rats traités pendant des durées allant jusqu'à 26 semaines, seuls des altérations hépatiques mineures ont été observées. Chez le rat, le chien et le singe, des augmentations le plus souvent réversibles des taux de cholestérol ont été observées.

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.

Dans l'étude de cancérogenèse de 2 ans chez le rat, l'utérus était le principal organe cible des lésions non-néoplasiques (avec dilatation, ectasie vasculaire, hyperplasie des cellules endothéliales, inflammation et/ou hyperplasie épithéliale). Aucun signe de cancérogénicité n'a été mis en évidence suite à l'administration de nilotinib à 5, 15 et 40 mg/kg/jour. L'exposition (en termes d'ASC) à la dose la plus élevée a représenté approximativement 2 à 3 fois l'exposition journalière à l'état d'équilibre (basé sur l'ASC) chez l'homme recevant 800 mg/jour de nilotinib.

Dans l'étude Tg.rasH2 de cancérogenèse de 26 semaines chez la souris, dans laquelle le nilotinib a été administré à 30, 100 et 300 mg/kg/jour, des papillomes/carcinomes cutanés ont été détectés à 300 mg/kg, ce qui représente environ 30 à 40 fois (basé sur l'ASC) l'exposition chez l'Homme à la dose maximale approuvée de 800 mg/jour (administrée sous forme de 400 mg deux fois par jour). La dose n'induisant aucun effet de type lésions néoplasiques de la peau était de 100 mg/kg/jour, ce qui représente environ 10 à 20 fois l'exposition chez l'Homme à la dose maximale approuvée de 800 mg/jour (administrée sous forme de 400 mg deux fois par jour). Les principaux organes cibles pour les lésions non néoplasiques étaient la peau (hyperplasie épidermique), les dents en croissance (dégénérescence/atrophie de l'émail des incisives supérieures et inflammation de la gencive/épithélium odontogène des incisives) et le thymus (augmentation de l'incidence et/ou de la gravité de la diminution du nombre des lymphocytes).

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, une augmentation des pertes post-implantation a été observée. Au cours des études d'embryotoxicité, 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 ont été observés. Dans une étude de développement pré- et post-natal menée chez le rat, l'exposition maternelle au nilotinib a entraîné une réduction du poids corporel associée à des modifications des paramètres du développement physique ainsi que des indices d'accouplement et de fertilité, chez la progéniture. 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.

Dans une étude de développement menée chez l'animal juvénile, le nilotinib a été administré par voie orale à des rats juvéniles dès la première semaine post partum jusqu'à l'âge adulte jeune (70 jours post partum) à des doses de 2, 6 et 20 mg/kg/jour. Au delà des paramètres standards d'étude, les évaluations des organes de référence pour le développement, les effets sur le SNC, sur l'accouplement et la fertilité ont été évalués. Basé sur la réduction du poids corporel dans les deux sexes et un retard de la séparation prépucciale chez les mâles (qui peut être associé à une perte de poids), la dose sans effet observable chez les rats juvéniles a été évaluée à 6 mg/kg/jour. Les animaux juvéniles n'ont pas présenté d'augmentation de la sensibilité au nilotinib par rapport aux animaux adultes. De plus, le profil de toxicité des rats juvéniles était comparable à celui observé chez les rats adultes.

Aucun effet n'a été observé sur le nombre/la mobilité des spermatozoïdes ou sur la fertilité chez les rats mâles et femelles, traités jusqu'à la plus haute dose testée (environ 5 fois supérieure à la posologie recommandée chez l'être humain).

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 aucun effet n'a été observé *in vivo*. En conséquence, le risque de photosensibilisation par le nilotinib chez les patients est considéré comme très faible.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Lactose monohydraté

Crospovidone

Poloxamère 188

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

#### Encre d'impression

Gomme laque (E904)

Oxyde de fer rouge (E172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 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.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/Alu et PA/Alu/PVC/Alu.

Les présentations suivantes de Tassigna sont disponibles:

- Conditionnements unitaires contenant 28 gélules dans un étui.
- Conditionnements unitaires contenant 28 gélules (7 plaquettes thermoformées journalières contenant chacune 4 gélules) ou 40 gélules (5 plaquettes thermoformées, contenant chacune 8 gélules).
- Conditionnements multiples contenant 112 gélules (4 étuis de 28).
- Conditionnements multiples contenant 112 gélules (4 boîtes de 28), 120 gélules (3 boîtes de 40) ou 392 gélules (14 boîtes de 28).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/422/001-004  
EU/1/07/422/007-008  
EU/1/07/422/011-012  
EU/1/07/422/014

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19 novembre 2007

Date de dernier renouvellement : 19 novembre 2012

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
  - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer, au lancement, que tous les prescripteurs potentiels du médicament et tous les pharmaciens qui peuvent être amenés à dispenser le médicament ont reçu le dossier d'information destiné aux professionnels de santé composé des éléments suivants :

- Brochure d'information
- Le Résumé des Caractéristiques du Produit, l'étiquetage et la notice



**La brochure d'information doit contenir les éléments clés suivants :**

- Résumé des propriétés de Tasigna, son indication thérapeutique autorisée avec le schéma posologique
- L'information sur les risques cardiaques associés à l'utilisation de Tasigna
  - Que Tasigna peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et que Tasigna doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant ou susceptibles de présenter un allongement du QTc. La prudence est requise lors de l'administration concomitante de Tasigna avec des anti-arythmiques ou d'autres médicaments pouvant induire un allongement de l'intervalle QT
  - La prudence requise chez des patients ayant des antécédents ou des facteurs de risques de maladies cardiaques coronariennes
  - Que Tasigna peut entraîner des oedèmes, une insuffisance cardiaque et un œdème pulmonaire
- Que Tasigna est métabolisé par le CYP3A4 et que les inhibiteurs ou inducteurs puissants de cette enzyme peuvent modifier significativement l'exposition à Tasigna
  - Que les inhibiteurs peuvent augmenter le risque potentiel des effets indésirables en particulier l'allongement de l'intervalle QT
  - La nécessité d'alerter les patients sur les médicaments prescrits sans ordonnance en particulier le millepertuis
- La nécessité d'informer les patients sur les effets de l'alimentation sur Tasigna
  - De ne pas manger dans les deux heures qui précèdent la prise de Tasigna et l'heure qui suit cette prise
  - La nécessité d'éviter des aliments tels que le jus de pamplemousse inhibiteur des enzymes CYP3A4.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE - CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tasigna 150 mg gélules  
Nilotinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une gélule contient 150 mg de nilotinib (sous forme de chlorhydrate monohydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose – voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélules

28 gélules  
40 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. 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.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/422/005	28 gélules
EU/1/07/422/009	40 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tasigna 150 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tasigna 150 mg gélules  
Nilotinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE – CONDITIONNEMENT MULTIPLE (Y COMPRIS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tasigna 150 mg gélules  
Nilotinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une gélule contient 150 mg de nilotinib (sous forme de chlorhydrate monohydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose – voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélules

Conditionnement multiple : 112 gélules (4 boîtes de 28).  
Conditionnement multiple : 120 gélules (3 boîtes de 40).  
Conditionnement multiple : 392 gélules (14 boîtes de 28).

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. 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.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/422/006	112 gélules
EU/1/07/422/010	120 gélules
EU/1/07/422/013	392 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tasigna 150 mg



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tasigna 150 mg gélules  
Nilotinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une gélule contient 150 mg de nilotinib (sous forme de chlorhydrate monohydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose – voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélules

28 gélules. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.  
40 gélules. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. 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.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/422/006	112 gélules
EU/1/07/422/010	120 gélules
EU/1/07/422/013	392 gélules

**13. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tasigna 150 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE - CONDITIONNEMENT UNITAIRE (ETUI)**  
**BOITE - CONDITIONNEMENT UNITAIRE (BOITE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tasigna 200 mg gélules  
Nilotinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une gélule contient 200 mg de nilotinib (sous forme de chlorhydrate monohydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose – voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélules

28 gélules

40 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. 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.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/422/001	PVC/PVDC/Alu [en étui] 28 gélules
EU/1/07/422/002	PA/Alu/PVC/Alu [en étui] 28 gélules
EU/1/07/422/007	PVC/PVDC/Alu [en boîte] 28 gélules
EU/1/07/422/011	PVC/PVDC/Alu [en boîte] 40 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tasigna 200 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tasigna 200 mg gélules  
Nilotinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE – CONDITIONNEMENT MULTIPLE (ETUI) (Y COMPRIS LA BLUE BOX)**  
**BOITE – CONDITIONNEMENT MULTIPLE (BOITE) (Y COMPRIS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tasigna 200 mg gélules  
Nilotinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une gélule contient 200 mg de nilotinib (sous forme de chlorhydrate monohydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose – voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélules

Conditionnement multiple : 112 gélules (4 étuis de 28).  
Conditionnement multiple : 112 gélules (4 boîtes de 28).  
Conditionnement multiple : 120 gélules (3 boîtes de 40).  
Conditionnement multiple : 392 gélules (14 boîtes de 28).

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. 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.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Alu [en étui] 112 gélules
EU/1/07/422/004	PA/Alu/PVC/Alu [en étui] 112 gélules
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Alu [en boîte] 112 gélules
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Alu [en boîte] 120 gélules
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Alu [en boîte] 392 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tasigna 200 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ETUI INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)**  
**BOITE INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tasigna 200 mg gélules  
Nilotinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une gélule contient 200 mg de nilotinib (sous forme de chlorhydrate monohydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose – voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélules

28 gélules. Composant d'un conditionnement multiple contenant 4 étuis. Ne peut être vendu séparément.

28 gélules. Composant d'un conditionnement multiple contenant 4 boîtes. Ne peut être vendu séparément.

40 gélules. Composant d'un conditionnement multiple contenant 3 boîtes. Ne peut être vendu séparément.

28 gélules. Composant d'un conditionnement multiple contenant 14 boîtes. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**



**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. 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.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Alu [en étui] 112 gélules
EU/1/07/422/004	PA/Alu/PVC/Alu [en étui] 112 gélules
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Alu [en boîte] 112 gélules
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Alu [en boîte] 120 gélules
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Alu [en boîte] 392 gélules

**13. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tasigna 200 mg

**B. NOTICE**

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **Tasigna 150 mg gélules** Nilotinib

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Tasigna et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tasigna
3. Comment prendre Tasigna
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Tasigna
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Tasigna et dans quel cas est-il utilisé ?**

##### **Qu'est-ce que Tasigna**

Tasigna est un médicament qui contient une substance active appelée nilotinib.

##### **Dans quel cas Tasigna est-il utilisé**

Tasigna est utilisé pour traiter un type de leucémie appelée leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive (LMC Ph-positive). La LMC est un cancer du sang où l'organisme produit trop de globules blancs anormaux.

Tasigna est utilisé chez les patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée.

##### **Comment agit Tasigna**

Chez les patients atteints de LMC, une modification de l'ADN (matériel génétique) déclenche un signal indiquant à l'organisme de produire des globules blancs anormaux. Tasigna bloque ce signal, et stoppe donc la production de ces cellules.

### **Surveillance de votre traitement par Tasigna**

Vous aurez des examens réguliers, incluant des tests sanguins, pendant le traitement. Ces examens permettent de surveiller :

- le nombre de cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes) présentes dans votre organisme, afin de voir si vous tolérez Tasigna.
- la fonction pancréatique et hépatique de votre corps pour voir comment Tasigna est toléré.
- les électrolytes dans votre corps (potassium, magnésium). Ils sont importants pour le fonctionnement de votre cœur.
- le taux de sucre et de graisses dans votre sang.

La fréquence des battements de votre cœur sera également surveillée en utilisant une machine qui mesure l'activité électrique du cœur (un examen appelé « ECG »).

Si vous avez des questions concernant la manière dont agit Tasigna ou concernant la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, veuillez consulter votre médecin.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tasigna ?**

Suivez attentivement toutes les instructions du médecin. Elles peuvent différer des informations générales mentionnées dans cette notice.

### **Ne prenez jamais Tasigna**

- si vous êtes allergique au nilotinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous pensez être allergique, parlez-en à votre médecin **avant de prendre Tasigna**.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Tasigna.

- si vous avez présenté des événements cardiovasculaires antérieurs comme une crise cardiaque, une douleur thoracique (angine de poitrine), des problèmes d'irrigation sanguine au niveau de votre cerveau (accident vasculaire cérébral) ou des problèmes de flux sanguin dans votre jambe (claudication) ou si vous présentez des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire tels qu'une pression artérielle élevée (hypertension), du diabète ou un taux de graisses anormal dans votre sang (troubles lipidiques).
- si vous avez une **affection cardiaque**, telle qu'un signal électrique anormal appelé « allongement de l'intervalle QT ».
- si vous prenez **des médicaments** affectant le rythme cardiaque (anti-arythmiques) ou le foie (voir **Autres médicaments et Tasigna**).
- si vous présentez un manque de potassium ou de magnésium.
- si vous avez une affection du foie ou du pancréas.
- si vous avez des symptômes tels qu'une tendance aux ecchymoses (bleus), une sensation de fatigue ou un essoufflement ou si vous avez présenté des infections à répétition.
- si vous avez eu une intervention chirurgicale avec l'ablation de tout l'estomac (gastrectomie totale).

Si l'une de ces situations s'applique à vous, parlez-en à votre médecin.

### Au cours du traitement avec Tasigna

- si vous vous évanouissez (perte de connaissance) ou ressentez des battements irréguliers de votre cœur pendant votre traitement par Tasigna, **prévenez immédiatement votre médecin** car cela pourrait être le signe d'un problème cardiaque sévère. L'allongement de l'intervalle QT ou des battements irréguliers de votre cœur pourrait entraîner une mort subite. Des cas peu fréquents de mort subite ont été rapportés chez des patients prenant Tasigna.
- si vous ressentez des palpitations cardiaques soudaines, une faiblesse ou une paralysie musculaire sévère, des crises convulsives ou des modifications soudaines de votre pensée ou de votre niveau de vigilance, **prévenez immédiatement votre médecin** car cela pourrait être le signe d'une dégradation rapide des cellules cancéreuses appelée syndrome de lyse tumorale. De rares cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés chez des patients traités par Tasigna.
- Si vous présentez une douleur thoracique ou un malaise, un engourdissement ou une faiblesse, des difficultés à la marche ou des difficultés à vous exprimer, une douleur, une décoloration ou une sensation de froid dans un membre, **contactez immédiatement votre médecin** car cela pourrait être le signe d'un événement cardiovasculaire. Des événements cardiovasculaires graves y compris des problèmes de flux sanguin dans les jambes (artériopathie oblitérante périphérique), une maladie cardiaque ischémique et des problèmes d'irrigation sanguine dans le cerveau (maladie cérébro-vasculaire ischémique) ont été rapportés chez des patients traités par Tasigna. Votre médecin devra évaluer le taux de graisses (lipides) et de sucre dans votre sang avant l'instauration du traitement par Tasigna ainsi que pendant le traitement par Tasigna.
- Si vous présentez un gonflement des pieds ou des mains, un gonflement généralisé ou une rapide prise de poids contactez votre médecin car cela pourrait être le signe d'une rétention hydrique sévère. Des cas peu fréquents de rétention hydrique sévère ont été rapportés chez des patients traités par Tasigna.

### Autres médicaments et Tasigna

Tasigna peut interférer avec certains autres médicaments.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut notamment :

- anti-arythmiques – médicaments utilisés pour traiter un rythme cardiaque irrégulier ;
- chloroquine, halofantrine, clarithromycine, halopéridol, méthadone, moxifloxacine - médicaments pouvant exercer un effet indésirable sur la fonction cardiaque ;
- kétoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, télithromycine – médicaments utilisés pour traiter les infections ;
- ritonavir - un médicament appartenant à la classe des « anti-protéases » pour traiter le VIH ;
- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne – médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie ;
- rifampicine – médicament utilisé pour traiter la tuberculose ;
- millepertuis - un produit à base de plantes, utilisé pour traiter la dépression et d'autres affections (également connu sous le nom d'herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*) ;
- midazolam – médicament utilisé pour soulager l'anxiété avant une intervention chirurgicale ;
- alfentanil et fentanyl – médicaments utilisés pour traiter la douleur et en tant que sédatifs avant ou pendant une intervention chirurgicale ou médicale ;
- ciclosporine, sirolimus et tacrolimus – médicaments qui suppriment la capacité « d'auto-défense » de l'organisme et son aptitude à combattre les infections, fréquemment utilisés pour éviter le rejet d'organes comme le foie, le cœur et le rein après une greffe ;
- dihydroergotamine et ergotamine – médicaments utilisés pour traiter la démence ;
- lovastatine, simvastatine – médicaments utilisés pour traiter un taux élevé de graisses dans le sang ;
- warfarine – médicament utilisé pour traiter des troubles de la coagulation sanguine (tels que des caillots sanguins ou des thromboses) ;
- astémizole, terféndine, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil ou alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine).

Il faut éviter de prendre ces médicaments pendant le traitement par Tassigna. Si vous prenez l'un d'entre eux, il est possible que votre médecin vous prescrive un autre médicament de remplacement.

Informez également votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Tassigna si vous prenez des anti-acides, qui sont des médicaments contre les brûlures d'estomac. Ces médicaments doivent être pris séparément de Tassigna :

- les anti-H2, qui diminuent la production d'acide dans l'estomac. Les anti-H2 doivent être pris approximativement 10 heures avant et 2 heures après que vous ayez pris Tassigna ;
- les anti-acides tels que ceux contenant de l'hydroxyde d'aluminium, de l'hydroxyde de magnésium et de la siméticone, qui neutralisent l'hyperacidité de l'estomac. Ces anti-acides doivent être pris approximativement 2 heures avant ou 2 heures après que vous ayez pris Tassigna.

Vous devez également prévenir votre médecin **si vous prenez déjà Tassigna** et qu'un nouveau médicament que vous ne preniez pas auparavant vous est prescrit pendant le traitement par Tassigna.

### **Tassigna avec des aliments et boissons**

**Ne prenez pas Tassigna avec des aliments.** Les aliments peuvent accentuer l'absorption de Tassigna et donc augmenter la quantité de Tassigna dans votre sang, éventuellement à un niveau nocif. Ne buvez pas de jus de pamplemousse et ne mangez pas de pamplemousses, car cela peut augmenter la quantité de Tassigna dans votre sang, éventuellement à un niveau nocif.

### **Personnes âgées (65 ans et plus)**

On peut utiliser Tassigna chez les patients âgés de 65 ans et plus, à la même dose que chez les autres adultes.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

- **L'utilisation de Tassigna est déconseillée pendant la grossesse** à moins d'une nécessité absolue. Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, parlez-en à votre médecin. Il discutera avec vous pour savoir si vous pouvez prendre Tassigna pendant votre grossesse.
- Il est conseillé **aux femmes en âge de procréer** d'utiliser une méthode contraceptive hautement efficace pendant le traitement et jusqu'à deux semaines après la fin du traitement.
- **L'allaitement est déconseillé** pendant le traitement par Tassigna. Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Après la prise de Tassigna, si vous ressentez des effets indésirables (tels que des vertiges ou des troubles de la vision) pouvant affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, vous devez vous abstenir d'effectuer ces activités tant que ces effets indésirables n'ont pas disparu.

### **Tassigna contient du lactose**

Ce médicament contient du lactose (également connu sous le nom de « sucre du lait »). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

### **3. Comment prendre Tasigna**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

#### **Quelle quantité de Tasigna prendre**

- La dose recommandée est de 600 mg par jour. On obtient cette dose en prenant deux gélules de 150 mg deux fois par jour.

Votre médecin pourra vous prescrire une plus faible dose en fonction de votre réponse au traitement.

#### **Quand prendre Tasigna**

Prenez les gélules :

- deux fois par jour (environ toutes les 12 heures) ;
- au moins 2 heures après la prise de tout aliment ;
- puis attendez 1 heure avant de manger à nouveau.

Si vous avez des questions concernant le moment où vous devez prendre Tasigna, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Le fait de prendre Tasigna à la même heure chaque jour vous aidera à ne pas oublier de prendre vos gélules.

#### **Comment prendre Tasigna**

- Avalez les gélules entières avec de l'eau.
- Ne prenez aucun aliment avec les gélules.
- N'ouvrez pas les gélules à moins que vous ne puissiez pas les avaler. Si c'est le cas, vous pouvez saupoudrer le contenu de chaque gélule dans **une** cuillère à café de compote de pommes et l'avaler immédiatement. N'utilisez pas plus d'une cuillère à café de compote de pommes pour chaque gélule et n'utilisez pas d'autres aliments que la compote de pommes.

#### **Combien de temps prendre Tasigna**

Continuez de prendre Tasigna chaque jour aussi longtemps que votre médecin vous le dit. Il s'agit d'un traitement à long terme. Votre médecin surveillera régulièrement votre état de santé afin de vérifier que le traitement exerce l'effet désiré.

Si vous avez des questions concernant la durée de votre traitement par Tasigna, parlez-en à votre médecin.

#### **Si vous avez pris plus de Tasigna que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Tasigna que vous n'auriez dû, ou si quelqu'un d'autre prend accidentellement vos gélules, consultez immédiatement un médecin ou un hôpital. Montrez l'emballage des gélules et cette notice. Un traitement médical peut s'avérer nécessaire.

#### **Si vous oubliez de prendre Tasigna**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la dose suivante comme prévu. Ne prenez pas de dose double pour compenser la gélule que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre Tasigna**

N'arrêtez pas de prendre Tasigna sauf si votre médecin vous dit de le faire. Arrêter Tasigna sans que votre médecin vous ait conseillé de le faire pourrait vous exposer à un risque d'aggravation de votre maladie qui pourrait mettre votre vie en danger. Veillez à discuter avec votre médecin, votre infirmier/ère et/ou votre pharmacien si vous envisagez d'arrêter Tasigna.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart des effets indésirables sont légers à modérés et disparaissent généralement après quelques jours à quelques semaines de traitement.

##### **Certains effets indésirables peuvent être graves.**

*Ces effets indésirables sont fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10), peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) ou ont été rapportés chez très peu de patients.*

- prise de poids rapide, gonflement des mains, des chevilles, des pieds ou du visage (signes de rétention d'eau)
- douleur au niveau du thorax, tension artérielle élevée, rythme cardiaque irrégulier, décoloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau (signes de troubles cardiaques)
- difficultés respiratoires, toux, respiration sifflante avec ou sans fièvre, gonflement des pieds ou des jambes (signes de troubles pulmonaires)
- fièvre, hématomes (« bleus ») apparaissant facilement, infections fréquentes (signes de troubles sanguins)
- vision trouble, perte de vision, saignement dans l'œil (signes de troubles oculaires)
- gonflement et douleur dans une région du corps (signes de caillot à l'intérieur d'une veine)
- douleurs abdominales, nausées, constipation, abdomen gonflé (signes de troubles gastro-intestinaux)
- douleurs abdominales hautes sévères (signe de pancréatite)
- jaunissement de la peau et des yeux, nausées, perte d'appétit, urines foncées (signes de troubles du foie)
- éruption cutanée, vésicules (« ampoules ») rouges et douloureuses, douleurs dans les articulations et les muscles (signes de troubles cutanés)
- soif excessive, débit urinaire élevé, augmentation de l'appétit avec perte de poids, fatigue (signes de taux sanguins élevés de sucre)
- nausées, essoufflement, pouls irrégulier, urine trouble, fatigue et/ou gêne articulaire associée à des résultats anormaux des tests sanguins (par exemple : hyperkaliémie, hyperuricémie, hyperphosphorémie et hypocalcémie)
- douleur, gêne, faiblesse ou crampes musculaires dans les jambes, qui pourraient être dues à une diminution du débit sanguin, ulcères sur les jambes ou les bras qui cicatrisent lentement ou pas du tout, et changement notable de la couleur (coloration bleuâtre ou pâleur) ou de la température des jambes ou des bras (froids). Ces symptômes pourraient être les signes d'une obstruction d'une artère du membre affecté (jambe ou bras) ou des extrémités (orteils ou doigts)

Si vous présentez l'un de ces symptômes, **prévenez immédiatement votre médecin.**

##### **Certains effets indésirables sont très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)**

- maux de tête
- fatigue
- douleur musculaire
- démangeaisons, éruption cutanée, urticaire
- nausées
- perte de cheveux
- taux sanguin élevé de bilirubine (fonction hépatique)
- taux sanguin élevé de lipase (fonction pancréatique)

Si vous présentez l'un de ces symptômes sous une forme sévère, parlez-en à votre médecin.



**Certains effets indésirables sont fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- diarrhées, vomissements, gêne abdominale, gêne gastrique après les repas, flatulence, gonflement ou ballonnement de l'abdomen
- douleurs osseuses, douleurs dans les articulations, spasmes musculaires, douleurs aux extrémités, douleurs dans le dos, douleur ou gêne sur le côté de l'abdomen
- irritation oculaire, gonflement, larmolement, démangeaisons ou rougeur, sécheresse oculaire (signe de trouble oculaire)
- rougeur cutanée, peau sèche, acné, verrue, diminution de la sensibilité cutanée
- perte d'appétit, trouble du goût, prise de poids
- insomnie, anxiété
- sueurs nocturnes, transpiration excessive, bouffées de chaleur
- vertiges, sensation de vertiges
- palpitations (sensation de rythme cardiaque rapide)

Si vous présentez l'un de ces symptômes sous une forme sévère, parlez-en à votre médecin.

**Certains effets indésirables sont peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- douleurs cutanées
- gonflement des paupières
- saignements de nez
- symptômes de type grippal
- picotements ou engourdissements
- troubles visuels
- sensation de modifications de la température corporelle (incluant sensations de chaleur, sensations de froid)
- plaques épaisses de peau rouge/argentée (signes de psoriasis)
- dents sensibles

Si vous présentez l'un de ces symptômes sous une forme sévère, parlez-en à votre médecin.

**Les autres effets indésirables suivants ont été rapportés chez très peu de patients traités par Tasigna :**

- perte de la mémoire, troubles de l'humeur ou humeur dépressive, manque d'énergie, sensation générale de malaise
- muguet oral, infection bactérienne de la peau
- cloque, kyste cutané, peau grasse, affinement de la peau, taches sombres de la peau, décoloration de la peau
- augmentation de la sensibilité de la peau
- saignements, gonflement des gencives ou gencives douloureuses
- nez qui coule ou bouché, éternuements
- bouche sèche, mal de gorge, aphtes
- tremblements
- douleur ou rougeur oculaire, douleur, démangeaisons au niveau des paupières
- articulations enflées et douloureuses (goutte), faiblesse musculaire, perte de connaissance
- difficulté et douleur lors de l'émission d'urine, sensation exagérée d'envie d'uriner
- mictions fréquentes, coloration anormale des urines
- hémorroïdes
- sensation de durcissement dans les seins, menstruation abondantes, gonflement des mamelons
- troubles de l'appétit, perte de poids
- maux de tête sévères s'accompagnant souvent de nausées, de vomissements et de sensibilité à la lumière
- sensation de brûlures d'estomac
- augmentation du volume des seins chez les hommes
- symptômes du syndrome des jambes sans repos (besoin irrésistible de bouger une partie du corps, en général la jambe, accompagné de sensations gênantes)

Si vous présentez l'un de ces symptômes sous une forme sévère, parlez-en à votre médecin.

Au cours du traitement par Tasigna, vous pouvez aussi présenter des résultats de tests sanguins anormaux, tels qu'un taux faible de cellules dans le sang (globules blancs, globules rouges, plaquettes), un taux élevé de lipases ou d'amylases (fonction pancréatique), un taux élevé de bilirubine (fonction hépatique), un taux élevé de créatinine (fonction rénale) ou un taux sanguin faible ou élevé d'insuline (une hormone qui régule le taux de sucre dans le sang), un taux faible ou élevé de sucre, ou un taux élevé de graisses dans le sang.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Tasigna**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez un emballage endommagé ou semblant avoir été ouvert.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Tasigna**

- La substance active est le nilotinib. Chaque gélule contient 150 mg de nilotinib (sous forme de chlorhydrate monohydraté).
- Les autres composants sont : lactose monohydraté, crospovidone, poloxamère 188, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. L'enveloppe de la gélule se compose de gélatine, de dioxyde de titane (E171), d'oxyde de fer rouge et jaune (E172), ainsi que de gomme laque et d'oxyde de fer noir (E172) pour l'encre d'impression.

### **Qu'est-ce que Tasigna et contenu de l'emballage extérieur**

Tasigna se présente sous forme de gélules. Les gélules sont de couleur rouge. Une mention noire est imprimée sur chaque gélule (« NVR/BCR »).

Tasigna se présente dans des conditionnements contenant 28 ou 40 gélules et dans des conditionnements multiples de 112 gélules (comprenant 4 boîtes, contenant chacune 28 gélules), 120 gélules (comprenant 3 boîtes, contenant chacune 40 gélules) ou 392 gélules (comprenant 14 boîtes, contenant chacune 28 gélules).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**Fabricant**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **Tasigna 200 mg gélules** Nilotinib

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Tasigna et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tasigna
3. Comment prendre Tasigna
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Tasigna
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Tasigna et dans quel cas est-il utilisé ?**

##### **Qu'est-ce que Tasigna**

Tasigna est un médicament qui contient une substance active appelée nilotinib.

##### **Dans quel cas Tasigna est-il utilisé**

Tasigna est utilisé pour traiter un type de leucémie appelée leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive (LMC Ph-positive). La LMC est un cancer du sang où l'organisme produit trop de globules blancs anormaux.

Tasigna est utilisé chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée ou chez des patients atteints de LMC dont un traitement antérieur, incluant l'imatinib n'est plus bénéfique. Il est également utilisé chez les patients ayant présenté des effets indésirables sévères au cours du traitement précédent et ne pouvant plus poursuivre ce traitement.

##### **Comment agit Tasigna**

Chez les patients atteints de LMC, une modification de l'ADN (matériel génétique) déclenche un signal indiquant à l'organisme de produire des globules blancs anormaux. Tasigna bloque ce signal, et stoppe donc la production de ces cellules.

### **Surveillance de votre traitement par Tasigna**

Vous aurez des examens réguliers, incluant des tests sanguins, pendant le traitement. Ces examens permettent de surveiller :

- le nombre de cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes) présentes dans votre organisme, afin de voir si vous tolérez Tasigna.
- la fonction pancréatique et hépatique de votre corps pour voir comment Tasigna est toléré.
- les électrolytes dans votre corps (potassium, magnésium). Ils sont importants pour le fonctionnement de votre cœur.
- le taux de sucre et de graisses dans votre sang.

La fréquence des battements de votre cœur sera également surveillée en utilisant une machine qui mesure l'activité électrique du cœur (un examen appelé « ECG »).

Si vous avez des questions concernant la manière dont agit Tasigna ou concernant la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, veuillez consulter votre médecin.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tasigna ?**

Suivez attentivement toutes les instructions du médecin. Elles peuvent différer des informations générales mentionnées dans cette notice.

### **Ne prenez jamais Tasigna**

- si vous êtes allergique au nilotinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous pensez être allergique, parlez-en à votre médecin **avant de prendre Tasigna**.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Tasigna.

- si vous avez présenté des événements cardiovasculaires antérieurs comme une crise cardiaque, une douleur thoracique (angine de poitrine), des problèmes d'irrigation sanguine au niveau de votre cerveau (accident vasculaire cérébral) ou des problèmes de flux sanguin dans votre jambe (claudication) ou si vous présentez des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire tels qu'une pression artérielle élevée (hypertension), du diabète ou un taux de graisses anormal dans votre sang (troubles lipidiques).
- si vous avez une **affection cardiaque**, telle qu'un signal électrique anormal appelé « allongement de l'intervalle QT ».
- si vous prenez **des médicaments** affectant le rythme cardiaque (anti-arythmiques) ou le foie (voir **Autres médicaments et Tasigna**).
- si vous présentez un manque de potassium ou de magnésium.
- si vous avez une affection du foie ou du pancréas.
- si vous avez des symptômes tels qu'une tendance aux ecchymoses (bleus), une sensation de fatigue ou un essoufflement ou si vous avez présenté des infections à répétition.
- si vous avez eu une intervention chirurgicale avec l'ablation de tout l'estomac (gastrectomie totale).

Si l'une de ces situations s'applique à vous, parlez-en à votre médecin.

### Au cours du traitement avec Tasigna

- si vous vous évanouissez (perte de connaissance) ou ressentez des battements irréguliers de votre cœur pendant votre traitement par Tasigna, **prévenez immédiatement votre médecin** car cela pourrait être le signe d'un problème cardiaque sévère. L'allongement de l'intervalle QT ou des battements irréguliers de votre cœur pourrait entraîner une mort subite. Des cas peu fréquents de mort subite ont été rapportés chez des patients prenant Tasigna.
- si vous ressentez des palpitations cardiaques soudaines, une faiblesse ou une paralysie musculaire sévère, des crises convulsives ou des modifications soudaines de votre pensée ou de votre niveau de vigilance, **prévenez immédiatement votre médecin** car cela pourrait être le signe d'une dégradation rapide des cellules cancéreuses appelée syndrome de lyse tumorale. De rares cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés chez des patients traités par Tasigna.
- si vous présentez une douleur thoracique ou un malaise, un engourdissement ou une faiblesse, des difficultés à la marche ou des difficultés à vous exprimer, une douleur, une décoloration ou une sensation de froid dans un membre, **contactez immédiatement votre médecin** car cela pourrait être le signe d'un événement cardiovasculaire. Des événements cardiovasculaires graves y compris des problèmes de flux sanguin dans les jambes (artériopathie oblitérante périphérique), une maladie cardiaque ischémique et des problèmes d'irrigation sanguine dans le cerveau (maladie cérébro-vasculaire ischémique) ont été rapportés chez des patients traités par Tasigna. Votre médecin devra évaluer le taux de graisses (lipides) et de sucre dans votre sang avant l'instauration du traitement par Tasigna ainsi que pendant le traitement par Tasigna.
- si vous présentez un gonflement des pieds ou des mains, un gonflement généralisé ou une rapide prise de poids contactez votre médecin car cela pourrait être le signe d'une rétention hydrique sévère. Des cas peu fréquents de rétention hydrique sévère ont été rapportés chez des patients traités par Tasigna.

### Autres médicaments et Tasigna

Tasigna peut interférer avec certains autres médicaments.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut notamment :

- anti-arythmiques – médicaments utilisés pour traiter un rythme cardiaque irrégulier ;
- chloroquine, halofantrine, clarithromycine, halopéridol, méthadone, moxifloxacine - médicaments pouvant exercer un effet indésirable sur la fonction cardiaque ;
- kétoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, télithromycine – médicaments utilisés pour traiter les infections ;
- ritonavir - un médicament appartenant à la classe des « anti-protéases » pour traiter le VIH ;
- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne – médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie ;
- rifampicine – médicament utilisé pour traiter la tuberculose ;
- millepertuis - un produit à base de plantes, utilisé pour traiter la dépression et d'autres affections (également connu sous le nom d'herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*) ;
- midazolam – médicament utilisé pour soulager l'anxiété avant une intervention chirurgicale ;
- alfentanil et fentanyl – médicaments utilisés pour traiter la douleur et en tant que sédatifs avant ou pendant une intervention chirurgicale ou médicale ;
- ciclosporine, sirolimus et tacrolimus – médicaments qui suppriment la capacité « d'auto-défense » de l'organisme et son aptitude à combattre les infections, fréquemment utilisés pour éviter le rejet d'organes comme le foie, le cœur et le rein après une greffe ;
- dihydroergotamine et ergotamine – médicaments utilisés pour traiter la démence ;
- lovastatine, simvastatine – médicaments utilisés pour traiter un taux élevé de graisses dans le sang ;
- warfarine – médicament utilisé pour traiter des troubles de la coagulation sanguine (tels que des caillots sanguins ou des thromboses) ;
- astémizole, terféndine, cisapride, pimizide, quinidine, bépridil ou alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine).

Il faut éviter de prendre ces médicaments pendant le traitement par Tassigna. Si vous prenez l'un d'entre eux, il est possible que votre médecin vous prescrive un autre médicament de remplacement.

Informez également votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Tassigna si vous prenez des anti-acides, qui sont des médicaments contre les brûlures d'estomac. Ces médicaments doivent être pris séparément de Tassigna :

- les anti-H2, qui diminuent la production d'acide dans l'estomac. Les anti-H2 doivent être pris approximativement 10 heures avant et 2 heures après que vous ayez pris Tassigna ;
- les anti-acides tels que ceux contenant de l'hydroxyde d'aluminium, de l'hydroxyde de magnésium et de la siméticone, qui neutralisent l'hyperacidité de l'estomac. Ces anti-acides doivent être pris approximativement 2 heures avant ou 2 heures après que vous ayez pris Tassigna.

Vous devez également prévenir votre médecin **si vous prenez déjà Tassigna** et qu'un nouveau médicament que vous ne preniez pas auparavant vous est prescrit pendant le traitement par Tassigna.

### **Tassigna avec des aliments et boissons**

**Ne prenez pas Tassigna avec des aliments.** Les aliments peuvent accentuer l'absorption de Tassigna et donc augmenter la quantité de Tassigna dans votre sang, éventuellement à un niveau nocif. Ne buvez pas de jus de pamplemousse et ne mangez pas de pamplemousses, car cela peut augmenter la quantité de Tassigna dans votre sang, éventuellement à un niveau nocif.

### **Personnes âgées (65 ans et plus)**

On peut utiliser Tassigna chez les patients âgés de 65 ans et plus, à la même dose que chez les autres adultes.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

- **L'utilisation de Tassigna est déconseillée pendant la grossesse** à moins d'une nécessité absolue. Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, parlez-en à votre médecin. Il discutera avec vous pour savoir si vous pouvez prendre Tassigna pendant votre grossesse.
- Il est conseillé **aux femmes en âge de procréer** d'utiliser une méthode contraceptive hautement efficace pendant le traitement et jusqu'à deux semaines après la fin du traitement.
- **L'allaitement est déconseillé** pendant le traitement par Tassigna. Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Après la prise de Tassigna, si vous ressentez des effets indésirables (tels que des vertiges ou des troubles de la vision) pouvant affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, vous devez vous abstenir d'effectuer ces activités tant que ces effets indésirables n'ont pas disparu.

### **Tassigna contient du lactose**

Ce médicament contient du lactose (également connu sous le nom de « sucre du lait »). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.



### **3. Comment prendre Tasigna**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

#### **Quelle quantité de Tasigna prendre**

- La dose recommandée est de 800 mg par jour. On obtient cette dose en prenant deux gélules de 200 mg deux fois par jour.

Votre médecin pourra vous prescrire une plus faible dose en fonction de votre réponse au traitement.

#### **Quand prendre Tasigna**

Prenez les gélules :

- deux fois par jour (environ toutes les 12 heures) ;
- au moins 2 heures après la prise de tout aliment ;
- puis attendez 1 heure avant de manger à nouveau.

Si vous avez des questions concernant le moment où vous devez prendre Tasigna, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Le fait de prendre Tasigna à la même heure chaque jour vous aidera à ne pas oublier de prendre vos gélules.

#### **Comment prendre Tasigna**

- Avalez les gélules entières avec de l'eau.
- Ne prenez aucun aliment avec les gélules.
- N'ouvrez pas les gélules à moins que vous ne puissiez pas les avaler. Si c'est le cas, vous pouvez saupoudrer le contenu de chaque gélule dans **une** cuillère à café de compote de pommes et l'avaler immédiatement. N'utilisez pas plus d'une cuillère à café de compote de pommes pour chaque gélule et n'utilisez pas d'autres aliments que la compote de pommes.

#### **Combien de temps prendre Tasigna**

Continuez de prendre Tasigna chaque jour aussi longtemps que votre médecin vous le dit. Il s'agit d'un traitement à long terme. Votre médecin surveillera régulièrement votre état de santé afin de vérifier que le traitement exerce l'effet désiré.

Si vous avez des questions concernant la durée de votre traitement par Tasigna, parlez-en à votre médecin.

#### **Si vous avez pris plus de Tasigna que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Tasigna que vous n'auriez dû, ou si quelqu'un d'autre prend accidentellement vos gélules, consultez immédiatement un médecin ou un hôpital. Montrez l'emballage des gélules et cette notice. Un traitement médical peut s'avérer nécessaire.

#### **Si vous oubliez de prendre Tasigna**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la dose suivante comme prévu. Ne prenez pas de dose double pour compenser la gélule que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre Tasigna**

N'arrêtez pas de prendre Tasigna sauf si votre médecin vous dit de le faire. Arrêter Tasigna sans que votre médecin vous ait conseillé de le faire pourrait vous exposer à un risque d'aggravation de votre maladie qui pourrait mettre votre vie en danger. Veillez à discuter avec votre médecin, votre infirmier/ère et/ou votre pharmacien si vous envisagez d'arrêter Tasigna.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart des effets indésirables sont légers à modérés et disparaissent généralement après quelques jours à quelques semaines de traitement.

##### **Certains effets indésirables peuvent être graves.**

*Ces effets indésirables sont fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10), peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) ou ont été rapportés chez très peu de patients.*

- prise de poids rapide, gonflement des mains, des chevilles, des pieds ou du visage (signes de rétention d'eau)
- douleur au niveau du thorax, tension artérielle élevée, rythme cardiaque irrégulier, décoloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau (signes de troubles cardiaques)
- difficultés respiratoires, toux, respiration sifflante avec ou sans fièvre, gonflement des pieds ou des jambes (signes de troubles pulmonaires)
- fièvre, hématomes (« bleus ») apparaissant facilement, infections fréquentes (signes de troubles sanguins)
- faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficultés d'élocution, maux de tête sévères, visualisation, sensation ou audition de choses qui n'existent pas (signes de troubles du système nerveux)
- soif, peau sèche, irritabilité, urines foncées, diminution du débit urinaire (signes de troubles des reins)
- vision trouble, perte de vision, saignement dans l'œil (signes de troubles oculaires)
- gonflement et douleur dans une région du corps (signes de caillot à l'intérieur d'une veine)
- douleurs abdominales, nausées, vomissements de sang, selles noires, constipation, abdomen gonflé (signes de troubles gastro-intestinaux)
- douleurs abdominales hautes sévères (signe de pancréatite)
- jaunissement de la peau et des yeux, nausées, perte d'appétit, urines foncées (signes de troubles du foie)
- éruption cutanée, vésicules (« ampoules ») rouges et douloureuses, douleurs dans les articulations et les muscles (signes de troubles cutanés)
- soif excessive, débit urinaire élevé, augmentation de l'appétit avec perte de poids, fatigue (signes de taux sanguins élevés de sucre)
- battements de cœur rapides, yeux gonflés, perte de poids, gonflement au niveau du cou (signe d'hyperactivité de la glande thyroïde)
- nausées, essoufflement, pouls irrégulier, urine trouble, fatigue et/ou gêne articulaire associée à des résultats anormaux des tests sanguins (par exemple : hyperkaliémie, hyperuricémie, hyperphosphorémie et hypocalcémie)
- douleur, gêne, faiblesse ou crampes musculaires dans les jambes, qui pourraient être dues à une diminution du débit sanguin, ulcères sur les jambes ou les bras qui cicatrisent lentement ou pas du tout, et changement notable de la couleur (coloration bleuâtre ou pâleur) ou de la température des jambes ou des bras (froids). Ces symptômes pourraient être les signes d'une obstruction d'une artère du membre affecté (jambe ou bras) ou des extrémités (orteils ou doigts)

Si vous présentez l'un de ces symptômes, **prévenez immédiatement votre médecin.**

**Certains effets indésirables sont très fréquents** (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- diarrhée
- maux de tête
- fatigue
- douleurs musculaires
- démangeaisons, éruption cutanée, urticaire
- nausées
- perte de cheveux
- vomissements
- taux sanguin élevé de bilirubine (fonction hépatique)
- taux sanguin élevé de lipase (fonction pancréatique)

Si vous présentez l'un de ces symptômes sous une forme sévère, parlez-en à votre médecin.

**Certains effets indésirables sont fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- gêne abdominale, gêne gastrique après les repas, flatulence, gonflement ou ballonnement de l'abdomen
- douleurs osseuses, douleurs dans les articulations, spasmes musculaires
- douleurs incluant douleurs dans le dos, douleurs dans le cou, douleurs aux extrémités, douleur et inconfort sur le côté de l'abdomen
- irritation oculaire, gonflement, larmolement, démangeaisons ou rougeur, sécheresse oculaire (signe de trouble oculaire)
- rougeur cutanée, peau sèche, acné, verrue, diminution de la sensibilité de la peau
- perte d'appétit, troubles du goût et de la sensibilité, perte ou prise de poids
- insomnie, dépression, anxiété
- sueurs nocturnes, transpiration excessive, bouffées de chaleur
- vertiges, sensation générale de malaise, sensation de vertiges
- picotements ou engourdissement
- troubles de la voix
- saignements de nez
- envie fréquente d'uriner
- palpitations (sensation de rythme cardiaque rapide)

Si vous présentez l'un de ces symptômes sous une forme sévère, parlez-en à votre médecin.

**Certains effets indésirables sont peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- augmentation de la sensibilité de la peau, douleur de la peau
- gonflement des paupières
- bouche sèche, mal de gorge, aphtes dans la bouche
- sensation de brûlures d'estomac
- douleurs au niveau des seins
- augmentation de l'appétit
- troubles de l'attention
- difficulté et douleur lors de l'émission d'urine, sensation exagérée d'envie d'uriner
- incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection
- augmentation du volume des seins chez les hommes
- symptômes de type grippal, faiblesse musculaire
- tremblements
- baisse de l'acuité visuelle
- maux de tête sévères s'accompagnant souvent de nausées, de vomissements et d'une sensibilité à la lumière
- troubles visuels
- muguet oral ou vaginal
- raideur articulaire et musculaire
- perte de connaissance
- prise de poids
- sensation de modifications de la température corporelle (incluant sensations de chaleur, frilosité)
- plaques épaisses de peau rouge/argentée (signes de psoriasis)
- dents sensibles

Si vous présentez l'un de ces symptômes sous une forme sévère, parlez-en à votre médecin.

**Les autres effets indésirables suivants ont été rapportés chez très peu de patients traités par Tasigna :**

- confusion mentale, désorientation, perte de la mémoire, troubles de l'humeur, manque d'énergie
- infection bactérienne de la peau
- cloque, kyste cutané, peau grasse, affinement de la peau, taches sombres de la peau, décoloration de la peau
- saignement, gonflement des gencives ou gencives douloureuses
- nez qui coule ou bouché, éternuements
- rougeur et/ou gonflement et possibilité de desquamation sur les mains et les plantes de pieds (appelé syndrome mains-pieds)
- sensibilité accrue des yeux ou de la peau à la lumière
- douleur ou rougeur oculaire, douleur, démangeaisons au niveau des paupières
- difficultés d'audition, douleurs au niveau des oreilles, bruit (bourdonnement) dans les oreilles
- articulations enflées et douloureuses (goutte)
- présence de sang dans les urines, coloration anormale des urines, incontinence urinaire
- hémorroïdes
- sensation de durcissement dans les seins, menstruations abondantes, gonflement des mamelons
- symptômes du syndrome des jambes sans repos (besoin irrésistible de bouger une partie du corps, en général la jambe, accompagné de sensations gênantes)

Si vous présentez l'un de ces symptômes sous une forme sévère, parlez-en à votre médecin.

Au cours du traitement par Tasigna, vous pouvez aussi présenter des résultats de tests sanguins anormaux, tels qu'un taux faible de cellules dans le sang (globules blancs, globules rouges, plaquettes), un taux élevé de lipases ou d'amylases (fonction pancréatique), un taux élevé de bilirubine (fonction hépatique), un taux élevé de créatinine (fonction rénale) ou un taux sanguin faible ou élevé d'insuline (une hormone qui régule le taux de sucre dans le sang), un taux faible ou élevé de sucre, ou un taux élevé de graisses dans le sang.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Tasigna**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez un emballage endommagé ou semblant avoir été ouvert.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Tasigna**

- La substance active est le nilotinib. Chaque gélule contient 200 mg de nilotinib (sous forme de chlorhydrate monohydraté).
- Les autres composants sont : lactose monohydraté, crospovidone, poloxamère 188, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. L'enveloppe de la gélule se compose de gélatine, de dioxyde de titane (E171), d'oxyde de fer jaune (E172), ainsi que de gomme laque (E904) et de l'oxyde de fer rouge (E172) pour l'encre d'impression.

#### **Qu'est-ce que Tasigna et contenu de l'emballage extérieur**

Tasigna se présente sous forme de gélules. Les gélules sont de couleur jaune clair. Une mention rouge est imprimée sur chaque gélule (« NVR/TKI »).

Tasigna est disponible dans des étuis contenant 28 gélules et dans des conditionnements contenant 28 ou 40 gélules.

Tasigna est également disponible en conditionnements multiples de :

- 112 gélules (4 étuis de 28).
- 112 gélules (4 boîtes de 28).
- 120 gélules (3 boîtes de 40).
- 392 gélules (14 boîtes de 28).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**Fabricant**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.