

ICLUSIG® ponatinib

INDICATION AMM

Le *ponatinib* est un agent antinéoplasique, un pan-inhibiteur puissant de la protéine-kinase BCR-ABL. Il inhibe l'activité de la tyrosine-kinase du gène ABL et du mutant ABL T315I.

ICLUSIG® est indiqué, dans le traitement de la :

- leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ; une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I
- leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), qui présentent une résistance au dasatinib ; une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies hospitalières**.

En relais de l'ATU nominative, selon les conditions définies à l'article 48 de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2014. Prise en charge par les collectivités et rétrocession avec prise en charge à 100 % par l'Assurance maladie.

Dépistage d'une infection par le VHB avant l'initiation du traitement par Iclusig®. Un hépatologue doit être consulté avant instauration du traitement chez les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (y compris ceux ayant une hépatite B active) et chez ceux dont la sérologie est devenue positive au cours du traitement. Les patients porteurs du VHB doivent être surveillés tout au long du traitement et plusieurs mois après l'arrêt d'Iclusig®. (lettre ANSM 04/2016).

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

60 comprimés dosés à **15 mg** avec l'inscription «A5»



30 comprimés dosés à **45 mg** avec l'inscription «AP4»



A conserver à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 25°C. Conserver hors de portée de s enfants.

POSOLOGIE

La posologie recommandée de *ponatinib* est de : **45 mg une fois par jour** jusqu'à progression de la maladie ou signe de toxicité inacceptable.

Des ajustements de la posologie doivent être envisagés pour la prise en charge de la toxicité liée au traitement.

Les comprimés de *ponatinib* sont à prendre *en une prise par jour au cours ou en dehors du repas*.

INTERACTIONS

En raison de son métabolisme hépatique via le **CYP3A4**, les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYT 3A4 modifient la concentration de *ponatinib*. Liste ci-dessous :

INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue	INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre
Pamplemousse (jus et pulpe) Amiodarone, quinidine, nifédipine Diltiazem, vérapamil Antifongiques azolés Macrolides Inhibiteurs de protéase	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoïdes à fortes doses

La liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie. Le *ponatinib* agit sur la concentration des substrats du CYP 3A4 (voir liste Vidal).

In vitro, le *ponatinib* est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le *ponatinib* est administré avec des substrats de la P-gp (digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine...) ou de la BCRP (méthotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine...) car cela pourrait augmenter la concentration plasmatique de ces médicaments.

Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Neutropénie, thrombopénie, anémie	La surveillance hématologique est à réaliser par un hémogramme complet, au rythme préconisé par le spécialiste	Une adaptation du traitement (réduction de posologie voire arrêt) en fonction des résultats est à voir avec le spécialiste.
Constipation	A conseiller : bonne hydratation et une activité physique régulière.	Le patient devrait boire au moins 2 litres d'eau par jour.
Perte d'appétit, nausées, vomissements	A conseiller : boisson entre les repas, plusieurs petits repas légers, aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente de la nourriture A éviter : aliments frits, gras ou épicés.	Traitement antiémétique standard éventuel. Le patient ne doit pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste en oncologie.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Hypertension	Un dépistage de l'HTA doit être réalisé avant initiation du traitement. En cours de traitement, la surveillance est nécessaire.	Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques et bêta bloquants) dès que PA>150 mm HG ou augmentation de 20 mm hg. Les patients doivent avoir une tension normale sous ponatinib.
Diarrhée	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. Un traitement préventif antidiarrhéique est envisageable.	Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale (2 litres par jour) peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée. Le QTc et les taux sériques d'électrolytes doivent être surveillés plus fréquemment.
Allongement de l'espace QT	Evaluation de l'intervalle QT avant le traitement (ECG). Surveiller périodiquement la kaliémie et la magnésémie. Correction d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie avant la mise en route du traitement.	Prudence en cas d'antécédents cardiaques, de traitements antiarythmiques ou allongeant le QT. En cas d'arythmie, arrêter le traitement et faire pratiquer un ECG de contrôle à la recherche d'un allongement de l'espace QT.
Arthralgies-myalgies	A conseiller : Boisson régulière. A éviter : gestes répétitifs et les efforts physiques importants.	Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6.
Céphalées, fatigue, œdèmes périphériques	A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche), élévation des pieds en position assise, alimentation à faible teneur en sel. A éviter : vêtements serrés.	En cas de prise de poids rapide et inattendue : mise en place d'un traitement symptomatique si nécessaire (diurétiques). Prudence en cas de conduite de véhicule
Dyspnée, toux	Bilan pulmonaire régulier. Surveillance renforcée en cas d'infections respiratoires, irradiation, chimiothérapie.	En cas de majoration de toux ou de dyspnée, voir avec le spécialiste pour un arrêt du traitement.
Anomalies hépatiques	Bilan hépatique à l'instauration du traitement puis de façon mensuelle pendant le traitement (surveillance des transaminases et hyperbilirubinémie).	Réduction de dose, interruption ou arrêt du traitement si indispensable : à voir avec le spécialiste.

D'autres effets indésirables, à titre d'éruption cutanée transitoire, de sécheresse cutanée, de pancréatite (surveillance périodique de la lipase sérique) et de troubles métaboliques (contrôle glycémie et bilan lipide) peuvent survenir au cours du traitement.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



ICLUSIG[®] se prend quotidiennement **en une prise par jour au cours ou en dehors du repas**. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire toujours au même moment de la journée et toujours au même moment par rapport au repas.



Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle.
Le patient peut rapporter les comprimés restants au **pharmacien** pour **aide dans les prises**.



Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou croqués.



A conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière hors de portée des enfants.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. **Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (ex : Millepertuis)** avec ou sans ordonnance qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.



ICLUSIG[®] ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il est recommandé d'avoir recours à une méthode efficace de contraception pendant le traitement par *ponatinib*. L'innocuité du *ponatinib* pendant l'allaitement n'a pas été établie.



A éviter : l'exposition **prolongée au soleil**. A conseiller : **protection** en cas d'exposition.



Ne pas consommer de pamplemousse ou de jus de pamplemousse au cours du traitement.



Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.



ICLUSIG[®] contient du lactose. Contacter le médecin en cas d'intolérance (ballonnements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée ou constipation, troubles de la concentration).



Contactez rapidement le médecin en cas de :
- signes infectieux, essoufflement, toux anormale.
- signes d'AVC, d'occlusion vasculaire, de thromboembolie, d'hypertension artérielle.

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL
- à l'ICO René Gauducheau Nantes