

Santé Canada affiche des alertes d'innocuité, des avis de santé publique, des communiqués de presse et d'autres avis provenant des laboratoires pharmaceutiques, à l'intention des professionnels de la santé, des consommateurs et des autres parties intéressées. Bien que Santé Canada autorise les produits thérapeutiques, celle-ci n'endosse ni le produit ni le fabricant. Toute question au sujet de l'information sur le produit doit être adressée à votre professionnel de la santé.

La présente est une copie d'une lettre de Novartis Pharma Canada inc.  
Veuillez communiquer avec Novartis pour obtenir une copie de toute référence, pièce jointe ou annexe.

**AUTORISATION AVEC CONDITIONS POUR <sup>Pr</sup>TASIGNA\*,  
GÉLULES DOSÉES À 200 MG DANS LE TRAITEMENT DE LA LMC EN PHASE CHRONIQUE  
CHEZ LES PATIENTS ADULTES PORTEURS DU CHROMOSOME PHILADELPHIE,  
RÉFRACIAIRES OU INTOLÉRANTS À AU MOINS UN TRAITEMENT ANTÉRIEUR, DONT  
L'IMATINIB**

**AVIS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**



Le 19 juillet 2010

Avis aux professionnels de la santé,

Novartis Pharma Canada inc. est heureuse d'annoncer que Santé Canada a émis un avis de conformité, en vertu de sa politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C), pour l'utilisation de TASIGNA\* (gélules de nilotinib), offert sous forme de gélules dosées à 200 mg, dans **le traitement par voie orale de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique chez les patients adultes porteurs du chromosome Philadelphie, réfractaires ou intolérants à au moins un traitement antérieur, dont l'imatinib.**

Conformément à sa politique sur les AC-C, Santé Canada a émis un AC-C pour TASIGNA\*, compte tenu des données d'efficacité et d'innocuité prometteuses de TASIGNA\* chez les patients adultes atteints de cette maladie grave, et de la nécessité de confirmer ses bienfaits par un suivi à plus long terme. Le bienfait sur la survie globale n'a pas été démontré.

Cet AC-C s'appuie sur les résultats intérimaires de l'analyse d'une étude de phase II, multicentrique et ouverte. Cette étude est toujours en cours :

- 280 patients recrutés atteints de LMC en phase chronique : 69% des patients étaient réfractaires à l'imatinib et 31% des patients étaient intolérants à cet agent
- Paramètre principal d'efficacité : taux de réponse cytogénétique majeure (non confirmée)
- Paramètre secondaire d'efficacité : taux de réponse hématologique complète (RHC) (non confirmée)
- Durée médiane du traitement était de 261 jours.
- Dose : TASIGNA\* administré sans interruption (à raison de 400 mg, 2 fois par jour, 2 heures après le repas et au moins 1 heure avant le repas suivant), sauf dans les cas où la réponse était insatisfaisante ou que la maladie continuait d'évoluer. Il était possible d'augmenter la dose pour la porter à 600 mg, 2 f.p.j.

Résultats de l'étude :

- Dose d'imatinib administrée par le passé :
  - La dose médiane la plus élevée d'imatinib était de 600 mg/jour
  - 72% des patients reçurent une dose  $\geq$  600 mg/jour
  - 40% d'entre eux reçurent une dose  $\geq$  800 mg/jour

Réponse Cytogénétique Majeure

Le taux de réponse cytogénétique majeure est défini comme l'élimination (réponse cytogénétique complète) ou une réduction significative de 0 à 35 % des métaphases Ph+ (réponse cytogénétique partielle) des cellules hématopoïétiques Ph+.

Le taux de réponse cytogénétique majeure était de 52 %

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

TASIGNA\* (gélules de nilotinib) est indiqué dans le traitement de la LMC en phase chronique chez les patients adultes porteurs du chromosome Philadelphie, réfractaires ou intolérants à au moins un traitement antérieur, dont l'imatinib.

Le bienfait sur la survie globale n'a pas été démontré.

**Le patient doit être averti de la nature de l'autorisation de commercialisation avec conditions de TASIGNA\* dans cette indication.**

### **AUTRES UTILISATIONS DE TASIGNA\***

TASIGNA\* a fait l'objet d'une autorisation de commercialisation conditionnelle pour le traitement de la LMC en phase d'accélération chez les patients adultes porteurs du chromosome Philadelphie, réfractaires ou intolérants à au moins un traitement antérieur, dont l'imatinib.

### **PHARMACOLOGIE**

TASIGNA\* est un puissant inhibiteur de l'activité tyrosine-kinase imputable à la fraction Abl de l'oncoprotéine Bcr-Abl, tant dans les lignées cellulaires que dans les cellules leucémiques primaires porteuses du chromosome Philadelphie.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**

Les importantes mises en garde et précautions relatives à TASIGNA\* sont énumérées ci-dessous. Cette liste est fondée sur la base de données intégrée sur l'innocuité de TASIGNA\*, qui regroupe 438 patients.

- Mort cardiaque subite.
- Allongement de l'intervalle QT.
- Emploi contre-indiqué chez les patients ayant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie qui ne peut être corrigée.
- Hépatotoxicité/Insuffisance hépatique (parfois mortelle).
- Pancréatite.
- Myélosuppression (thrombocytopenie, neutropénie et anémie).

TASIGNA\* doit être administré uniquement sous la supervision d'un médecin expérimenté dans les antinéoplasiques et le traitement de la leucémie myéloïde chronique.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

- 14 cas de mort cardiaque subite (fréquence : peu courante, soit 0,26 %).
- nouveaux cas de diabète (fréquence : peu courante)
- 4 cas de vasculite (dont 1 cas de vasculite cérébrale)
- 5 cas de rhabdomyolyse

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Des effets indésirables sont survenus chez la majorité des patients qui ont reçu TASIGNA\*. En raison d'effets indésirables, seize pourcent des patients atteints de LMC en phase chronique ont abandonnés le traitement.

### Les effets indésirables non hématologiques liés au traitement

- Plus fréquents: l'éruption cutanée, le prurit, les nausées, les céphalées, la fatigue, la constipation et la diarrhée
- Moins fréquents : les douleurs osseuses, l'arthralgie, les spasmes musculaires et l'œdème périphérique. La plupart de ces effets étaient légers à modérés
- Augmentation du taux de bilirubine totale (grade 3 ou 4) (9%), lipase (15%), alanine amino transférase (ALAT) chez 4% et hyperglycémie (grade 3 ou 4) (11%)

### Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques

- Grade 3 ou 4 du taux de neutropénie (28%), thrombocytopénie (28%), et d'anémie (8%).

### Événements Cardiaques

- Un intervalle QTcF > 500 ms a été observé chez 3 patients (< 1 %). L'intervalle QTcF de départ s'est allongé de plus de 60 ms chez 6 patients (1,9 %) et de plus de 30 ms chez 105 patients (33 %). Aucun épisode de torsade de pointe (transitoire ou soutenu) n'a été observé
- Épanchement pleural et péricardique, de même que des complications liées à la rétention liquidienne, sont survenus chez <1 % des patients
- Cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été observés chez <1 % des patients

### Autres Événements

Hémorragies de l'appareil digestif et du système nerveux central rapportées chez <1 % et <1 % des patients, respectivement

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Médicaments pouvant causer l'élévation de la concentration sérique de nilotinib**

TASIGNA\* est biotransformé par l'isoenzyme CYP3A4 et est aussi un substrat de la glycoprotéine P. L'administration simultanée de TASIGNA\* et de médicaments qui inhibent ou stimulent l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P devrait être évitée.

### **Médicaments qui peuvent causer la baisse de la concentration sérique de nilotinib**

La prise concomitante de doses uniques de nilotinib et d'esoméprazole a entraîné une modeste baisse de l'absorption du nilotinib. TASIGNA\* peut donc être administré en association avec l'esoméprazole ou d'autres inhibiteurs de la pompe à protons, au besoin.

### **Médicaments dont la concentration peut être modifiée par le nilotinib**

TASIGNA\* inhibe l'activité des isoenzymes CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et UGT1A1. TASIGNA\* inhibe aussi l'activité de la glycoprotéine P.

L'administration simultanée de TASIGNA\* et de substrats des isoenzymes CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et UGT1A1, ainsi que de la glycoprotéine P, peut se traduire par l'augmentation du taux de ces substrats. TASIGNA\* ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la warfarine. TASIGNA\* peut être employé en concomitance avec la warfarine sans risquer d'accroître les effets anticoagulants de cette dernière. Il est recommandé cependant de surveiller les marqueurs pharmacodynamiques de la warfarine (rapport international normalisé [RIN] ou le temps de prothrombine [TP]) après l'amorce d'un traitement par le nilotinib (au moins pendant les 2 premières semaines).

### **Antiarythmiques et autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT**

Étant donné que TASIGNA\* allonge l'intervalle QT, son administration simultanée avec des antiarythmiques et d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT devrait être évitée.

### **INTERACTION AVEC LES ALIMENTS**

L'absorption de TASIGNA\* augmente si pris avec des aliments. Il faut éviter en tout temps les produits et jus renfermant du pamplemousse, de la carambole, de la grenade, des oranges de Séville et les autres fruits similaires réputés pour inhiber l'isoenzyme CYP3A4.

### **Gastrectomie totale**

On a observé une réduction de la biodisponibilité lors de l'emploi de TASIGNA\* chez les patients ayant subi une gastrectomie totale.

### **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

La posologie recommandée s'établit à 400 mg de TASIGNA\*, pris 2 fois par jour par voie orale à intervalles d'environ 12 heures. On doit poursuivre le traitement tant que le patient ne présente pas de signes de progression de la maladie ou d'une intolérance inacceptable.

TASIGNA\* DOIT être pris à jeun. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau. Il ne faut consommer aucun aliment au moins 2 heures avant et 1 heure après l'administration de TASIGNA\*.

Pour obtenir de plus amples renseignements, consulter la monographie de produit de TASIGNA\*.

Programme ALLIANCE sur la LMC :

Créé par Novartis, le Programme ALLIANCE sur la LMC est un programme de soutien visant à informer le patient sur la LMC et à l'aider à obtenir le remboursement de TASIGNA\* lorsqu'il est prescrit conformément à l'indication figurant dans la monographie de produit. Les services offerts dans le cadre de ce programme spécial sont gratuits et tout à fait confidentiels. Pour obtenir plus d'information à ce sujet, composer le numéro sans frais 1-877-CML-ALLI (1-877-265-2554).

Novartis Pharma Canada inc.  
385, boul. Bouchard  
Dorval, Québec, H9S 1A9

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS :**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables que vous croyez associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de 3 façons :

En ligne, à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

Par téléphone, en composant le numéro sans frais :

1-866-234-2345

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :


- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
- par la poste à l'adresse :

Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Vous trouverez les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices relatives à la déclaration d'effets indésirables sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada, au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, veuillez consulter votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

Si vous avez des questions sur TASIGNA\*, veuillez communiquer avec notre service d'Information médicale, au 1-800-363-8883.



Simon J. Alexander, M.Sc., Directeur, Affaires réglementaires



Jean-Marie Leclerc, M.D., FRCP(C)  
Chef, Affaires scientifiques et Vice-président principal,  
Affaires cliniques et réglementaires

<sup>Pr</sup>TASIGNA\* (gélules de nilotinib) est une marque déposée.