



# PONATINIB

## [ICLUSIG®]

Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant BCR-ABL



## Traitement de la leucémie myéloïde chronique

Ce médicament est également utilisé dans d'autres types d'hémopathies malignes.

- Traitement en une prise par jour, tous les jours.
- À prendre avec ou sans aliment approximativement à la même heure. Une prise du traitement pendant le repas, quand elle est possible, permet d'atténuer les effets indésirables digestifs. Une prise le soir pourrait également limiter l'intensité du ressenti des effets digestifs par le patient.
- Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas écraser ou dissoudre les comprimés.

Si une dose a été oubliée, le patient ne doit pas prendre de dose double. Prendre la prochaine dose au moment habituel.

Une mauvaise observance peut nuire à l'efficacité du traitement.

- Prescription initiale hospitalière semestrielle, réservée aux spécialistes en hématologie, cancérologie et oncologie médicale.
- Dispensation en pharmacie de ville.

- Tous les effets indésirables ne sont pas décrits dans cette fiche. Une information plus complète est disponible dans les « Résumé Caractéristique Produit » (RCP), disponibles sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Plus d'informations sur les cancers, à destination des professionnels de santé et des patients sur : <http://e-cancer.fr/> rubriques « Professionnels de santé » et « Patients et proches ».
- Déclarer les effets indésirables (professionnels de santé ou patients) auprès de l'ANSM sur : <http://www.ansm.sante.fr>
- Thésaurus des interactions médicamenteuses disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

Face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un itk, les autres étiologies qu'un effet de l'itk ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux,

le traitement peut être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

## Effets hématologiques notamment en début de traitement par le ponatinib

- **PNN  $\leq$  1,0 g/l ou Plaquettes  $\leq$  50 g/l ou Hémoglobine  $\leq$  8 g/dl** : avis du médecin prescripteur (mp) référent et interruption sans délai du ponatinib.
- **Signes hémorragiques même mineurs, fièvre** : contrôle de l'hémodiagramme en urgence.

## Infections

- **Prévention** : Vaccin inactivé de la grippe saisonnière et vaccin anti-pneumocoque, en plus des vaccins recommandés en population générale (recommandations du haut conseil de la santé publique).
- **Infections sans signes de gravité** : mise en route d'un traitement adapté par le médecin traitant, sans interruption de l'ITK. Hémodiagramme en urgence.
- **Cas de réactivation du VHB**

## Hypertension artérielle

- **Élévation significative de la tension artérielle** : prise en charge de celle-ci. Prescription d'un IEC en 1<sup>re</sup> intention.

## Événements thromboemboliques notamment si présence d'autres facteurs de risque de thromboses

- **Prévention** : Prise en charge active des facteurs de risque des événements thromboemboliques artériels.
- **Complication artérielle aiguë** : hospitalisation en urgence, interruption du ponatinib et information du MP.
- **TVP, embolie pulmonaire** : prise en charge de la MTEV à démarrer en urgence. Avis du mp nécessaire pour établir l'imputabilité du ponatinib.

## Troubles de la conduction notamment si hypokaliémie, hypocalcémie ou prescription associée d'un médicament allongeant le qtc

- **Qtc > 500 ms ou allongement du QTC supérieur à 60 ms par rapport à la valeur de référence** : avis cardiologique requis selon l'appréciation du MP. L'arrêt du traitement pourra être envisagé, au cas par cas.

## Épanchements pleuraux et hypertension artérielle pulmonaire

- **Dyspnée, toux sèche, douleur thoracique** : examen clinique pulmonaire, radiographie du thorax à réaliser rapidement (recherche épanchement pleural)
- **Épanchement pleural** : éliminer une origine cardiaque par une échographie cardiaque. Avis pneumologique requis selon l'appréciation du MP.

## Rétention hydrique notamment si le patient est âgé de plus de 65 ans

- **Prise de poids associée à une rétention hydrique** : réalisation d'un examen clinique cardiopulmonaire et si besoin, instauration d'un traitement par diurétique par le médecin traitant (en tenant compte du risque d'allongement QT lié à une hypokaliémie).

## Modifications de la glycémie notamment si le patient est diabétique et dyslipidémie

- **Hyper ou hypoglycémie chez un patient diabétique** : adapter le traitement antidiabétique du patient comme nécessaire.
- **Hyperglycémie chez un patient non diabétique** : même prise en charge que les patients ne recevant pas le ponatinib.
- **Hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie** : même prise en charge que les patients ne recevant pas le ponatinib mais le choix du traitement doit tenir compte des interactions possibles avec le ponatinib.

## Éruptions cutanées

- **Éruption couvrant 10 à 30 % de la surface corporelle** : avis du MP pour éventuelle adaptation de dose.
- **Éruption cutanée avec signes de gravité ou impotence pour le patient** : arrêt immédiat du ponatinib, hospitalisation en urgence, consultation spécialisée en dermatologie.

## Effets digestifs

- **Diarrhées** : traitement antidiarrhéique et mesures hygiéno-diététiques usuelles. Pas d'arrêt du ponatinib en 1<sup>re</sup> intention.
- **Nausées et vomissements** : traitement anti-émétique en plus des mesures hygiéno-diététiques usuelles. Sétrons et dompéridone non recommandés. Risque d'hypokaliémie à prendre en compte (allongement QT).
- **Épigastalgies** : traitement antiacide à action rapide à distance de la prise du ponatinib à privilégier, en plus des mesures hygiéno-diététiques usuelles.
- **Douleurs abdominales (suspicion de pancréatite)** : contrôle des taux sériques de lipase. En cas d'élévation, le médecin prescripteur est informé et des mesures appropriées pour établir le diagnostic et exclure une pancréatite doivent être envisagées.

Face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un itk, les autres étiologies qu'un effet de l'itk ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux,

le traitement peut être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

### Anomalies biologiques notamment en début de traitement par ponatinib

- **Élévation asat et/ou alat < 5 fois les limites supérieures des normales :** réaliser une surveillance plus rapprochée.
- **Élévation asat et/ou alat  $\geq$  5 fois les limites supérieures des normales :** interruption sans délai du ponatinib et avis du mp.
- **Augmentation de la créatininémie :** l'imputabilité des co-médications est aussi à considérer (AINS, diurétiques).
- **Hypophosphatémies :** surveiller et supplémenter en vitamine d en cas d'hypophosphatémie.

### Effets musculaires

- **Crampes ou douleurs musculo-tendineuses très symptomatiques :** dosage des créatines phospho-kinases (CPK) à la recherche d'une rhabdomyolyse.
- **Crampes :** s'assurer que celles-ci ne sont pas liées à un déficit en électrolytes (potassium, magnésium). Un déficit en oligoéléments est également à explorer : une supplémentation test en oligoéléments peut être proposée dans cet objectif.

### Autres effets

- **Fatigue :** mis à part la prise en charge d'une anémie ou d'une hypothyroïdie, une activité physique adaptée peut être préconisée.
- **Œdèmes péri-orbitaires :** aucun traitement médicamenteux spécifique (y compris corticoïdes topiques) n'est recommandé.
- **Céphalées :** traitement symptomatique tenant compte des interactions médicamenteuses et poursuite du ponatinib.
- **Céphalées invalidantes et fréquentes (en dehors de migraines connues) :** avis du médecin prescripteur référent en lien avec le médecin traitant pour discuter une diminution de dose. L'adaptation de posologie si elle est possible est souvent suffisante.

# SURVEILLER VOTRE PATIENT

**À adapter au patient et à la situation, et en l'absence de recommandation particulière du médecin prescripteur**

## Examens cliniques et interrogatoire

- Surveillance du poids à chaque consultation.
- Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHB avant l'initiation d'un traitement par ponatinib. Un médecin spécialisé en hépatologie 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 et traités par ponatinib doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement et plusieurs mois après son arrêt.

## Suivi biologique

- Surveillance régulière de l'hémogramme :
  - 1 fois par semaine pendant le 1<sup>er</sup> mois ;
  - 1 fois tous les 15 jours pendant le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> mois ;
  - 1 fois tous les 3 mois par la suite.
- Surveillance régulière de : ionogramme sanguin, créatininémie et enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) à doser 1 fois par mois en début de traitement, 1 fois tous les 3 mois par la suite ; glycémie à jeun et bilan lipidique tous les 6 à 12 mois.

## Suivi cardiologique

- Surveillance de la tension artérielle à chaque consultation.
- ECG en cas de nouvelle prescription d'un médicament susceptible d'allonger le QTc (sétrons, quinolones...).
- Contrôle de la kaliémie et de la calcémie corrigée en cas de facteurs favorisant une hypokaliémie (diarrhées, vomissements, diurétique, hypokaliémiant...).

L'état des patients ayant une insuffisance cardiaque peut s'aggraver sous ponatinib du fait de ses effets hydrosodiques et métaboliques et la surveillance cardiologique doit être renforcée chez ces patients.



# DÉTECTER DES INTERACTIONS

**Pour plus d'informations, se référer aux RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Il est conseillé que le pharmacien réalise une analyse des interactions.**

## Risque d'augmentation de la toxicité

- Inhibiteurs puissants CYP3A4 (dont jus de pamplemousse, conazoles antifongiques, certains macrolides comme l'érythromycine, inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir...).

## Risque de diminution de l'efficacité

- Inducteurs puissants CYP3A4 (dont millepertuis, alcool en prise chronique, rifampicine, anticonvulsivants tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne...).

## Augmentation de la concentration de médicaments

- Substrats de la P-gp et du BCRP (méthotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine).

# INFORMER VOTRE PATIENT

## Ce qui peut gêner le patient

- Fatigue.
- Éruptions cutanées.
- Crampes musculaires et douleurs musculo-squelettiques.
- Rétention hydrique.
- Œdème périorbitaire.
- Diarrhées.

## Autosurveillance et prévention

- Suivi régulier du poids pour détecter une éventuelle rétention hydrique.
- Exposition solaire limitée et photoprotection (idéalement protection vestimentaire et port d'un chapeau, utilisation d'une crème solaire avec indice de protection élevée à appliquer toutes les deux heures).
- Application d'un émollient une à deux fois par jour en cas de peau sèche.
- Modification du régime alimentaire en prévention des effets digestifs.

## Ce que le patient doit signaler sans délai à son médecin

- Saignements mineurs (hématomes, épistaxis).
- Fièvre, frissons.
- Prise de poids anormale.
- Dyspnée, toux sèche.
- Douleurs abdominales.
- Douleurs musculaires.

Ainsi que tout autre événement grave ou particulièrement gênant.



## Grossesse et fertilité

- Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace.
- La prise de ponatinib est non recommandée au moment de la grossesse. Une fenêtre thérapeutique, décidée par l'hématologue, est possible lorsqu'une grossesse est souhaitée.
- Les effets des ITK sur la fertilité humaine ne sont pas connus.

## Allaitement

- Il doit être interrompu au cours de la prise d'Iclusig.

## Informations générales

- Le patient doit signaler la prise de ce médicament à l'ensemble des professionnels de santé qui le prennent en charge.
- L'automédication n'est pas recommandée.
- Les patients peuvent déclarer eux-mêmes un effet indésirable auprès de l'ANSM (<http://www.ansm.sante.fr>).



L'intégralité du référentiel est disponible sur le site de l'INCa

N° du médecin prescripteur :

ISBN : 978-2-37219-274-3 / ISBN NET : 978-2-37219-275-0

RÉF. FICPONATINIB17

Les médicaments de cette classe pharmacologique ne sont pas interchangeables.