

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

- Consultation dans les 15 premiers jours de traitement pour détecter précocement les effets indésirables (notamment cardiaques et pulmonaires).

Suivi biologique

- Dosage des transaminases et de la bilirubine :
 - à l'instauration du traitement ;
 - puis toutes les semaines pendant les 2 premiers mois du traitement ;
 - puis tous les mois.
- Ionogramme sanguin trimestriel (notamment kaliémie et calcémie corrigée).
- Hémogramme réalisé conjointement aux autres bilans biologiques, dans les premiers mois de traitement.

Suivi cardiologique

- ECG de référence (avant l'instauration et contrôlé dans les 15 premiers jours de traitement) puis :
 - en cas de complications cardiaques ou ajustements de dose ;
 - mensuel en cas de co-prescription d'un médicament allongeant le QTc (sétrons, quinolones, amiodarone...).
- Chez les patients ayant une cardiopathie sous-jacente :
 - bilan cardiaque et échographie cardiaque à 1 mois ;
 - puis tous les 3 mois pendant la 1^{re} année ;
 - puis régulièrement.
- Mesure de la pression artérielle et contrôle régulier de la fréquence cardiaque.

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

- Molécules torsadogènes ou susceptibles d'allonger le QTc (sétrons, quinolones...), bradycardisantes (y compris bêta-bloquants collyre), hypokaliémiantes ; inhibiteurs puissants CYP3A4 (dont jus de pamplemousse, conazoles antifongiques, certains macrolides comme l'érythromycine...).

Risque de diminution de l'efficacité

- Inducteurs puissants CYP450 (dont millepertuis, alcool en prise chronique, rifampicine, anticonvulsivants tels que carbamazépine, phénobarbital...); antiacides, contraceptifs oraux.
- Risque de diminution de l'efficacité des substrats de la P-gp (dabigatran, digoxine, colchicine, pravastatine...).

e-cancer.fr

L'intégralité des recommandations est disponible sur le site de l'INCa

N° du médecin prescripteur :



INFORMER VOTRE PATIENT

Ce qui peut gêner le patient

- Troubles ophtalmiques.
- Troubles digestifs : nausées et vomissements, diarrhées ou constipation, dyspepsie.
- Œdèmes.
- Syncope.
- Fatigue.

Autosurveillance et prévention

- Une prise du crizotinib au cours des repas diminue la fréquence des nausées et vomissements.
- Les patients doivent être alertés sur les précautions à prendre pour la conduite automobile (conduite nocturne et tunnel) et l'utilisation de machines en situation de faible luminosité.

Ce que le patient doit signaler sans délai à son médecin

- Symptômes pulmonaires : dyspnée, toux, fièvre (apparition aiguë et/ou aggravation inexpliquée).
- Symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque (dyspnée et œdèmes des membres inférieurs).
- Diarrhées et/ou vomissements sévères ou persistants.
- Symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (nausées, vomissements, fièvre, ictère et douleurs abdominales).
- Suspicion d'une pancréatite (douleur abdominale inexpliquée).
- Signes cliniques d'infection.
- Syncope.

Ainsi que tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

Grossesse et fertilité

- Pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être utilisée au cours du traitement et pendant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement. Le crizotinib est non recommandé pendant la grossesse. La fécondité masculine ou féminine pourrait être affectée par un traitement par crizotinib. Les hommes et les femmes devraient recevoir des conseils relatifs à la préservation de la fertilité avant le traitement.

Allaitement

- Les mères ne doivent pas allaiter pendant leur traitement par crizotinib.

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>).



FÉVRIER 2017

FICHE MÉDICAMENTS
INFORMER, PRÉVENIR ET GÉRER LES EFFETS INDÉSIRABLES



CRIZOTINIB

[XALKORI®]

Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant ALK

Traitement des cancers du poumon non à petites cellules avec mutations activatrices d'ALK

- Traitement en deux prises par jour, tous les jours.
- À prendre pendant ou en dehors des repas.
- Les gélules doivent être avalées entières, de préférence avec de l'eau, et ne doivent pas être écrasées, dissoutes ou ouvertes.

Si une dose a été oubliée, le patient doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit, sauf si la dose suivante doit être prise dans moins de 6 heures, auquel cas le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Il prendra la dose suivante à l'heure habituelle, sans la doubler.

En cas de vomissements, ne pas prendre de dose supplémentaire et prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

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

- Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Dispensation en pharmacie de ville.

Tous les effets indésirables ne sont pas décrits dans cette fiche. Une information plus complète est disponible sur 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 : e-cancer.fr rubriques « Professionnels de santé » et « Patients et proches »

Déclarer les effets indésirables auprès de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>)
Thésaurus des interactions médicamenteuses <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses>

GÉRER LES EFFETS INDÉSIRABLES

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.

TROUBLES VISUELS

- Troubles de la vision persistant ou s'aggravant : une autre cause qu'un effet du crizotinib doit être envisagée ; mesure de l'acuité visuelle et examen du champ visuel complété par un examen ophtalmologique à envisager.

SYNCOPE

- Consultation cardiologique préconisée ; dans l'attente, réaliser rapidement un ECG et, en l'absence d'anomalie, ne pas interrompre le crizotinib.

ALLONGEMENT DU QTc **notamment en cas de troubles ioniques ou de prescription concomitante d'un médicament allongeant le QTc.**

- QTc > 500 ms sur au moins 2 tracés : interrompre le crizotinib jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 (QTc ≤ 450 ms) ou à la valeur de base.
- QTc > 500 ms et allongement > 60 ms par rapport à ECG de base et torsades de pointes ou tachycardie ventriculaire, ou arythmie sévère : arrêt définitif du crizotinib.

BRADYCARDIE **notamment en cas de prescription concomitante d'un médicament bradycardisant.**

- Bradycardie asymptomatique : aucun ajustement posologie n'est nécessaire.
- Bradycardie symptomatique : avis cardiologique requis ; le diagnostic d'une bradycardie doit être confirmé (holter ECG) et le crizotinib doit être interrompu.

DYSFONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE **notamment si âge > 75 ans, de maladie ou de facteurs de risque cardiovasculaire.**

- Signes évocateurs d'une insuffisance cardiaque : dosage du BNP (ou NT-proBNP) pour confirmer le diagnostic et orienter le patient à un cardiologue.

PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE **notamment si atteinte interstitielle préexistante et dans les 15 premiers jours de traitement.**

- Apparition aiguë et/ou aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires : interruption du traitement et prise en charge spécialisée en pneumologie en urgence pour écarter une atteinte pulmonaire interstitielle.

TROUBLES DIGESTIFS

- Nausées et vomissements : traitement symptomatique, en plus des mesures hygiéno-diététiques ; il est conseillé de prescrire, en première intention, des agents tels que le métoclopramide ou la métopimazine. Surveillance de la kaliémie et de la calcémie corrigée à considérer.
- Diarrhées : rechercher une autre cause que le crizotinib (notamment infectieuse) ; il est préconisé de prescrire un anti-diarrhéique de type anti-sécrétoire. Surveillance de la kaliémie et de la calcémie corrigée à considérer.
- Constipation : prescription d'un laxatif n'induisant pas d'hypokaliémie (PEG/ macrogol en 1^{re} intention).
- Dyspepsie : mesures hygiéno-diététiques (adaptation du régime) ; l'utilisation d'antiacides gastriques n'est pas recommandée en 1^{re} intention et, si elle est nécessaire, doit tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avec le crizotinib.

ATTEINTES HÉPATIQUES

- Symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique : bilan hépatique.
- Élévation isolée des ASAT et/ou ALAT inférieure à 5 fois les LSN : surveillance plus rapprochée.
- Élévation isolée des ASAT et/ou ALAT supérieure à 5 fois les LSN : interruption sans délai du traitement et avis du médecin prescripteur.
- Élévation concomitante des enzymes hépatiques et de la bilirubine : interruption provisoire ou arrêt définitif à envisager.

PANCRÉATITE

- Douleurs abdominales (suspicion de pancréatite) : dosage de la lipase sérique.

TROUBLES ÉLECTROLYTIQUES

- La cause de ces anomalies biologiques doit être recherchée ; en pratique, elles sont souvent liées à des épisodes de diarrhées.

ANÉMIES, NEUTROPÉNIES, LEUCOPÉNIES

- Fièvre ou signes cliniques d'infection : contrôle de l'hémogramme en urgence.
- PNN $\leq 1,0$ Giga/L (1 000 par mm³) : interruption immédiate du traitement et avis du médecin prescripteur.
- Hémoglobine ≤ 8 g/dL : interruption immédiate du traitement et avis du médecin prescripteur.

HYPOGONADISME (effet potentiel)

- Fatigue, baisse de la libido, voire dépression : HYPOGONADISME à évoquer ; un dosage matinal de la testostérone sérique peut être réalisé pour identifier les patients devant recevoir une supplémentation.

ŒDÈMES, **notamment chez les femmes et en cas de facteurs favorisants (dont hypo-albuminémie).**

- En cas d'œdèmes, il est nécessaire d'éliminer une origine cardiaque. La prise en charge repose ensuite sur les mesures hygiéno-diététiques. Les diurétiques ne sont pas recommandés en 1^{re} intention en raison du risque associé de troubles ioniques et d'allongement du QTc.

FATIGUE

- Poursuite du crizotinib à la même dose ; mis à part la prise en charge des autres causes (anémie, chute de la testostéronémie), une activité physique adaptée peut être préconisée.