

Guide d'information à destination du pharmacien d'officine

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM
Juillet 2024 - V3

Prise en charge des patients traités par



Inlyta[®]
axitinib Comprimés

*Traitement des patients adultes
atteints de cancer du rein
avancé (RCC) après échec
d'un traitement antérieur
par sunitinib ou cytokine¹*

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Document s'inscrivant dans le cadre d'un Plan de Gestion de Risque.

Veillez à consulter le document de réduction de risque, avant de prescrire, délivrer ou administrer Inlyta[®] et à remettre aux patients les documents qui leur sont destinés.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit INLYTA[®].



Ce livret contient des informations pratiques destinées à vous aider dans le suivi et la surveillance de vos patients traités par INLYTA®.

Vous y trouverez la liste des effets indésirables les plus fréquemment observés, ainsi que des éléments de surveillance permettant une prise en charge des patients sous INLYTA®.

Pour certains de vos patients, une autre prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire.

► Qu'est-ce que c'est ?	4	◀
► Quelle est son indication ?	4	◀
► Comment se déroule le traitement ?	5	◀
► Quelles sont les principales interactions (médicamenteuses ou autres) et précautions d'utilisation ?	6-7	◀
► Quelle surveillance ?	8	◀
► Quels sont les principaux effets indésirables ?	9	◀
► Quelle conduite à tenir au cours du suivi des patients ?	12-19	◀

QU'EST-CE QUE C'EST ? ⁽¹⁾

INLYTA® est un agent antinéoplasique, inhibiteur de protéines kinases qui s'administre par voie orale et dont l'action consiste à bloquer les Récepteurs Tyrosine Kinase (RTK). INLYTA® inhibe de façon puissante et sélective les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3), récepteurs impliqués dans l'angiogenèse pathologique, la croissance tumorale et la progression métastatique des cancers.

QUELLE EST SON INDICATION ? ⁽¹⁾

INLYTA® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine.

Ce traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Une surveillance particulière avant l'instauration du traitement et périodiquement pendant toute la durée de celui-ci est nécessaire.

COMMENT SE DÉROULE LE TRAITEMENT ? ⁽¹⁾

La dose d'INLYTA® recommandée est de 5 mg deux fois par jour, à intervalles d'environ 12 heures, au cours ou en dehors d'un repas. Une augmentation ou une diminution de la dose est recommandée selon la tolérance individuelle, l'état clinique du patient, et la co-administration éventuelle d'autres traitements. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ne pouvant être prise en charge par des traitements symptomatiques. Une interruption temporaire ou définitive du traitement pourrait être nécessaire si besoin.

En cas de vomissement ou d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire. La dose prescrite suivante doit être prise au moment habituel.

Le traitement par INLYTA® doit être interrompu au moins 24 heures avant une intervention chirurgicale programmée. La décision de reprendre le traitement par INLYTA® après chirurgie doit se baser sur l'appréciation clinique de la cicatrisation adéquate de la plaie.

QUELLES SONT LES PRINCIPALES INTERACTIONS (MÉDICAMENTEUSES OU AUTRES) ET PRÉCAUTIONS D'UTILISATION ? ⁽¹⁾

► Médicaments et autres produits pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'INLYTA® (inhibiteurs du cytochrome CYP3A4/5)

- Kétoconazole
- Itraconazole
- Clarithromycine
- Érythromycine
- Atazanavir
- Indinavir
- Saquinavir
- Télithromycine
- Jus de pamplemousse
- Néfazodone
- Nelfinavir
- Ritonavir

► Médicaments et autres produits pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'INLYTA® (inducteurs du cytochrome CYP3A4/5)

- Rifampicine
- Dexaméthasone
- Phénytoïne
- Carbamazépine
- Rifabutine
- Rifapentine
- Phénobarbital
- Millepertuis (hypericum perforatum)

Il est également important que vous demandiez à votre patient s'il a récemment pris d'autres médicaments, y compris ceux en vente libre, ou des produits à base de plante (par exemple : millepertuis...)

► INLYTA® ne doit pas être utilisé

- Chez l'enfant
- Pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement
- Pendant l'allaitement

► Contre-indications

- Hypersensibilité à l'axitinib ou à l'un des excipients

Liste des excipients

Noyau	Pelliculage
► Cellulose microcristalline ► Lactose monohydraté ► Croscarmellose sodique ► Stéarate de magnésium	► Hypromellose ► Dioxyde de titane (E171) ► Lactose monohydraté ► Triacétine (E1518) ► Oxyde de fer rouge (E172)

QUELLE SURVEILLANCE ?⁽¹⁾

Seul un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux peut initier le traitement par INLYTA® et adapter la posologie.

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ne pouvant être prise en charge par des traitements symptomatiques ou des ajustements de doses.

Avant d'initier le traitement, le médecin spécialiste informe le patient sur sa maladie, son traitement et les effets indésirables possibles et lui prescrit plusieurs examens afin d'évaluer son état général⁽²⁾.

Au cours du traitement, des événements spécifiques doivent faire l'objet d'une surveillance et ce périodiquement pendant toute la durée du traitement. Les examens recommandés sont les suivants⁽¹⁾:

- Contrôle de la pression artérielle
- Contrôle de la fonction thyroïdienne
- Contrôle de l'hémoglobine ou l'hématocrite
- Recherche des symptômes de perforation gastro-intestinale ou de fistule
- Recherche des signes ou des symptômes de SEPR (Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible)
- Recherche d'une protéinurie
- Contrôle de la fonction hépatique
- Contrôle des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque

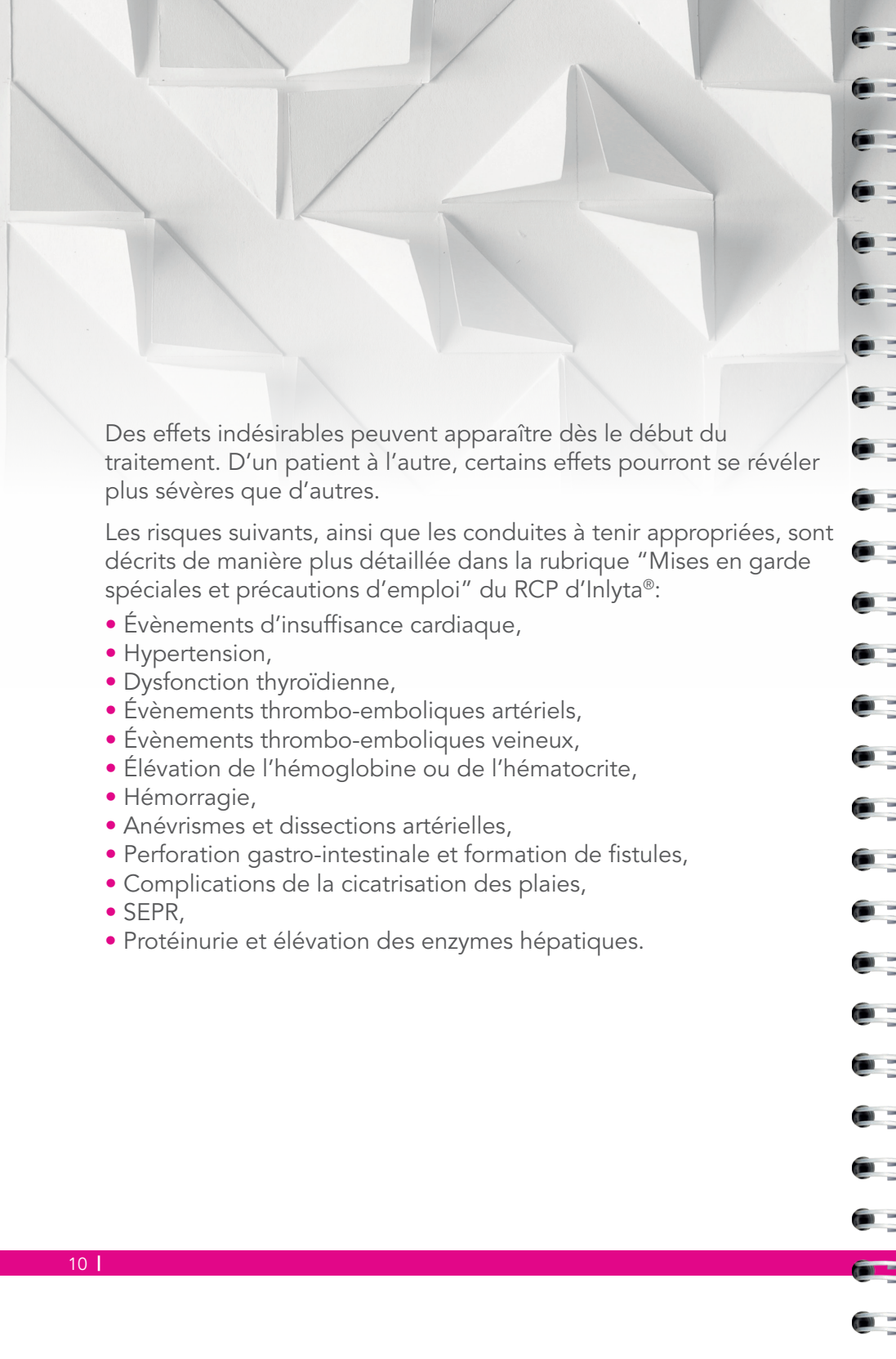
Selon les résultats de ces examens, il sera nécessaire d'informer le médecin spécialiste afin qu'il puisse adapter le traitement et prendre les mesures nécessaires.

QUELS SONT LES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES ?⁽¹⁾

Comme avec tout médicament, des effets indésirables ou des réactions non souhaitées peuvent survenir au cours du traitement par INLYTA®.

Les effets indésirables connus et les plus fréquemment rapportés sous INLYTA® (chez plus de 20% des patients) sont :

- Diarrhée
- Hypertension
- Fatigue
- Diminution de l'appétit
- Nausées
- Diminution du poids
- Dysphonie
- Syndrome d'érythrodyesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied ou SMP)
- Hémorragie
- Hypothyroïdie
- Vomissement
- Protéinurie
- Toux
- Constipation



Des effets indésirables peuvent apparaître dès le début du traitement. D'un patient à l'autre, certains effets pourront se révéler plus sévères que d'autres.

Les risques suivants, ainsi que les conduites à tenir appropriées, sont décrits de manière plus détaillée dans la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP d'Inlyta®:

- Évènements d'insuffisance cardiaque,
- Hypertension,
- Dysfonction thyroïdienne,
- Évènements thrombo-emboliques artériels,
- Évènements thrombo-emboliques veineux,
- Élévation de l'hémoglobine ou de l'hématocrite,
- Hémorragie,
- Anévrismes et dissections artérielles,
- Perforation gastro-intestinale et formation de fistules,
- Complications de la cicatrisation des plaies,
- SEPR,
- Protéinurie et élévation des enzymes hépatiques.



QUELLE CONDUITE À TENIR DANS LE SUIVI DES PATIENTS ?

► En cas de diarrhée

Le traitement par INLYTA® peut dans certains cas induire des diarrhées (émission de plus de 3 selles non moulées par jour). ⁽²⁾

Conduite à tenir	Conseils pratiques au patient
► Conseiller au patient d'adapter son régime alimentaire ⁽³⁾ ► Mettre en place un traitement médical anti-diarrhéique ⁽³⁾	► Recommander de boire au moins 2 litres de liquide par jour (eau, thé, tisane, eau de riz, bouillon de légumes, jus de carottes ou boisson gazeuse à température ambiante), en alternant des solutions faiblement sucrées et faiblement salées ^(2, 4) ► Conseiller une alimentation pauvre en fibres (riz, pâtes, pommes de terre) et éviter les aliments/boissons qui majorent la diarrhée (café, fruits, légumes crus, laitages, aliments gras et épicés, céréales, pain complet) ^(2, 4) ► Éviter les repas riches en graisses ⁽³⁾

► En cas d'hypertension

Conduite à tenir	Conseils pratiques au patient
► Contrôler la pression artérielle et surveiller l'apparition de signes cliniques d'hypertension (maux de tête, bourdonnement d'oreille, troubles de la vision) ^(3, 5) ► En présence de symptômes, ou en cas de PAS > 150 mmHg ou de PAD > 100 mmHg, référer le patient à son médecin généraliste ou oncologue afin qu'il puisse initier un traitement anti-hypertenseur et/ou adapter le traitement si besoin ^(5, 6)	► Conseiller au patient de mesurer régulièrement voire quotidiennement sa tension artérielle ⁽⁵⁾ ► Conseiller des mesures hygiéno-diététiques pour limiter l'hypertension ou l'aggravation de son hypertension ^(3, 7) : faire de l'exercice, contrôler son poids, boire de l'alcool avec modération, limiter la consommation de sel

► En cas de fatigue

De nombreux facteurs traitables et non traitables peuvent contribuer à la fatigue des patients atteints de cancer du rein métastatique traités (douleur, stress émotionnel, anémie, troubles du sommeil, dénutrition, carence en vitamines ou folates, dépression, trouble de la fonction thyroïdienne ...).⁽⁸⁾

Conduite à tenir	Conseils pratiques au patient
► En cas de fatigue persistante, recommander au patient d'en informer son oncologue ou médecin généraliste, des examens complémentaires pour en détecter la cause devront être menés ► En cas de symptômes ou de signes cliniques d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie, conseiller au patient d'en parler à son médecin généraliste ou à son oncologue référent pour être pris en charge par un traitement médical approprié⁽³⁾	► Encourager le patient à accepter de l'aide⁽³⁾ ► Conseiller au patient d'avoir une bonne hygiène de vie^(3,9,15) - avoir une alimentation équilibrée et boire beaucoup d'eau (au moins 2 L/jour) - faire un peu d'exercice : marche, yoga... - se relaxer autant que possible : musique, lecture... ► Conseiller au patient^(8,9) - d'anticiper les moments de fatigue et prévoir des moments de repos après, - alterner activité physique et repos - faire des siestes autant que le besoin s'en fait sentir

► En cas de dysphonie

Conduite à tenir	Conseils pratiques au patient
► Interroger le patient et surveiller l'apparition de modifications de la voix ⁽¹⁰⁾	► Encourager le patient à boire et sucer des pastilles ⁽³⁾ ► Si la dysphonie persiste au-delà de 3 mois, conseiller au patient d'en parler à son médecin généraliste ou à son oncologue pour être référé à un ORL ⁽¹⁰⁾

► En cas de nausées et vomissements

Les nausées ne sont pas systématiquement accompagnées de vomissements.

Conduite à tenir	Conseils pratiques au patient
► Conseiller au patient d'adapter son régime alimentaire ⁽⁴⁾ ► Mettre en place un traitement médical anti-nauséeux ou/et antiémétique ⁽⁴⁾	► Privilégier les aliments froids ou tièdes qui sont moins odorants que les aliments chauds ⁽⁴⁾ ► Éviter les aliments lourds difficiles à digérer comme les aliments frits, gras ou épicés ⁽⁴⁾ ► Privilégier plusieurs petits repas, plutôt que deux repas traditionnels plus longs à digérer et manger lentement afin de faciliter la digestion ⁽⁴⁾ ► Éviter de boire pendant les repas, mais boire plutôt avant ou après. Les boissons gazeuses fraîches, à base de cola notamment, aident parfois à diminuer les nausées ⁽⁴⁾ ► Éviter le tabac ⁽⁴⁾ ► En cas de vomissements, se rincer la bouche avec de l'eau froide et attendre 1 à 2 heures avant de manger ⁽⁴⁾

► En cas de diminution de l'appétit ou perte de poids

Conduite à tenir	Conseils pratiques au patient
► Fournir au patient des informations sur les aliments les plus caloriques⁽³⁾ ► Conseiller au patient de rencontrer un(e) nutritionniste⁽³⁾	► Recommander de manger souvent en petite quantité⁽³⁾ ► Recommander de surveiller son poids⁽¹¹⁾

► En cas de syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied, SMP)

Des rougeurs puis une sensibilité douloureuse et une desquamation de la peau peuvent apparaître au niveau des mains et des pieds chez les patients traités par INLYTA®.⁽¹²⁾

Conduite à tenir	Conseils pratiques au patient
► Informer le patient du fait qu'il doit signaler les signes cutanés avant que ceux-ci ne s'aggravent à son oncologue, son médecin généraliste ou à son dermatologue⁽¹²⁾ ► Orienter le patient vers un podologue si besoin⁽¹²⁾ ► En cas d'hyperkératose⁽¹²⁾ : conseiller des soins de pédicure, exfoliants topiques, crème grasse	► Encourager le patient à réaliser des soins de manucure et de pédicure avant et pendant le traitement^(6,12) ► Conseiller au patient⁽¹²⁾ - d'utiliser des savons et shampoings doux sans parfums, une crème hydratante afin de prévenir la déshydratation et soulager efficacement - d'éviter les expositions solaires sans crème protectrice - d'éviter les vêtements serrés et les frottements vestimentaires ► En cas de peau sèche, conseiller l'utilisation d'un savon doux, lotions hydratantes, émollients contenant 5 à 10% d'urée^(12, 13)

► En cas de constipation

Conduite à tenir	Conseils pratiques au patient
► Conseiller au patient d'adapter son régime alimentaire ⁽¹⁴⁾	► Recommander de boire au moins 2 litres d'eau par jour ⁽¹⁴⁾ ► Recommander de privilégier une alimentation riche en fibres comme les fruits, les légumes frais et les compotes de pruneaux ⁽¹⁴⁾ ► Recommander la consommation de céréales et de pain complet ⁽¹⁴⁾ ► Conseiller au patient de faire de l'exercice de façon régulière ⁽¹⁴⁾ ► Un verre d'eau glacée au réveil ou un jus de fruits peut être également conseillé ⁽¹⁴⁾

► En cas de protéinurie

Conduite à tenir	Conseils pratiques au patient
► En cas de protéinurie positive à la bandelette urinaire (BU), faire un dosage pondéral et prendre l'avis d'un néphrologue si elle est $> 1\text{g}$ ⁽⁶⁾	► Conseiller au patient l'arrêt du tabac et une restriction alimentaire en sel ⁽⁶⁾

► En cas d'hémorragies

Conduite à tenir	Conseils pratiques au patient
► INLYTA® ne doit pas être administré chez les patients atteints de métastases cérébrales non traitées ou ayant présenté une hémorragie gastro-intestinale active récente ► En cas d'hémorragie nécessitant une intervention médicale, interrompre temporairement l'administration d'INLYTA®	► Informer le patient que le risque hémorragique est un effet secondaire très fréquent du traitement par INLYTA® ► Informer le patient d'avertir immédiatement son médecin s'il présente l'un des symptômes suivants ou un problème de saignement important au cours de son traitement par INLYTA® : - selles noires, - toux qui ramène du sang ou crachat sanglant, - modification de votre état mental⁽¹⁾

► En cas d'anévrismes et de dissections artérielles

Conduite à tenir	Conseils pratiques au patient
► L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant l'instauration d'INLYTA®, ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que de l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme	► Informer le patient d'avertir son médecin avant l'instauration du traitement par INLYTA® s'il présente des facteurs de risque tels que de l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme

► En cas d'hypothyroïdie

Conduite à tenir	Conseils pratiques au patient
► Traiter l'hypothyroïdie conformément à la pratique médicale standard afin de maintenir un état euthyroïdien ⁽¹⁾ ► Evaluer la fonction thyroïdienne de façon plus reserrée si le patient présente une asthénie sévère ou une réduction de 20% de l'index de Karnofsky ⁽⁸⁾ ► Un bilan thyroïdien est recommandé à l'instauration du traitement et à chaque cycle ^(1,8)	► Conseiller au patient de signaler à son médecin tout état de fatigue ⁽⁸⁾

► Principaux signes d'alerte nécessitant une prise en charge rapide par un médecin spécialiste ⁽¹⁾

- Maux de tête, sensation de vertige, palpitations, bourdonnements d'oreille
- Essoufflement de manière continue ou en présence d'une douleur thoracique inhabituelle, douleurs au bras, au dos et au cou
- Signes de déshydratation liés à une diarrhée associée ou non à des vomissements
- Fièvre > 38°C, sueur, frisson, signes d'anémie
- Signes d'anomalie de la fonction hépatique, de la fonction thyroïdienne
- Présence de protéines dans les urines
- Maux de ventre intenses
- Hémorragie (selles noires, toux ou crachat sanglant, modification de l'état mental)
- Œdème réversible du cerveau (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible) : maux de tête, confusion, convulsions (crises épileptiques) ou trouble de la vision avec ou sans tension artérielle élevée
- Insuffisance cardiaque (gonflement de l'abdomen, des jambes ou des chevilles, essoufflement, veines du cou saillantes)
- Hypertension sévère ou persistante
- Signes d'appels en faveur d'évènements artériels ou veineux thromboemboliques à type de douleurs, oedème, chaleur ou refroidissement
- Toux.

► Pharmacovigilance

- Comment effectuer une notification :

- Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

OU

- Département de pharmacovigilance Pfizer :

Email : FRA.AEReporting@pfizer.com

Téléphone : 01 58 07 33 89

Fax : 01 72 26 57 70

Pour une information complète sur INLYTA[®], suivez ce lien :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

ou scannez le code ci-dessous.



Les données personnelles vous concernant sont collectées et traitées par Pfizer, responsable de traitement, afin de gérer ses relations avec vous et remplir ses obligations légales (notamment publication au titre de la transparence et loi anti-cadeaux) ou répondre à ses intérêts légitimes tels que mener à bien les opérations liées à ses activités et lui permettre de communiquer avec vous. Conformément à la réglementation applicable en matière de données à caractère personnel, vous disposez notamment d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et d'effacement dans certains cas, de vos données que vous pouvez exercer à l'adresse suivante : <https://www.pfizer.fr/contact> ou par courrier à : Pfizer Direction juridique 23-25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris. Vous pouvez consulter la notice d'information sur les données personnelles à l'intention des professionnels de santé disponible à l'adresse <https://privacycenter.pfizer.com/fr/hcp> . Vous pouvez contacter le délégué à la protection des données de Pfizer en écrivant à privacy.officer@pfizer.com. Vous pouvez nous faire part de votre appréciation sur la qualité de l'interaction avec le collaborateur Pfizer à l'adresse email suivante : PharmacienResponsable@pfizer.com.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Résumé des Caractéristiques du Produit INLYTA®.
2. Davin J-L *et al.* Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires digestifs. Bull Cancer 2011;98:S69-S78.
3. Wood LS *et al.* Maximizing clinical outcomes with axitinib therapy in advanced renal cell carcinoma through proactive side-effect management. Comm Oncol 2012;9:46-55.
4. INCa. Patients et proches. Qualité de vie Nausées, vomissements, diarrhées et problèmes de bouche. Disponible sur le site de l'INCa. Consulté le 31 mars 2020.
5. Izzedine H *et al.* Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires néphrologiques. Bulletin du Cancer 2011;98 (Suppl3):S7-17.
6. Cohen RB & Oudard S. Antiangiogenic therapy for advanced renal cell carcinoma: management of treatment-related toxicities. Invest New Drugs 2012 Oct;30(5):2066-79. Epub 2012 Feb 12.
7. PNNS – Hypertension artérielle, alimentation et mode de vie. États des lieux et pistes pratiques. Septembre 2006.
8. Massard C *et al.* Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires iatrogéniques. Bull Cancer 2011;98:S79-S94.
9. INCa – FNCLCC 2005 - Fatigue et cancer.
10. Schwartz SR *et al.* Clinical practice guideline: Hoarseness (Dysphonia) 2009;141:S1-S31.
11. INCa – PNNS 2015 – Nutrition & Cancers. Alimentation, consommation d'alcool, activité physique et poids.
12. Robert C & Gimel P. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires dermatologiques. Bull Cancer 2011;98:S35-S46.
13. Robert C *et al.* Cutaneous side effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. Lancet Oncol 2005;6(7):491-500.
14. INCa. Effets indésirables possibles - Diarrhées et constipation. Disponible sur le site de l'INCa. Consulté le 31 mars 2020.
15. INCa - Cancer info 2013 - Les traitements du cancer du rein.



Traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC)
après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine¹

- **Dose recommandée :**
5 mg deux fois/jour
- **Prise par voie orale deux fois par jour,**
à intervalle d'environ 12 heures, au
cours ou en dehors d'un repas

