Suivi des patients sous thérapie orale en onco-hématologie : RUXOLITINIB

Les professionnels de 1er recours trouveront dans cette fiche une aide au dépistage précoce des effets indésirables potentiels (EI), des propositions de gestion de ces EI, et les principales interactions médicamenteuses à prendre en compte.

ATTENTION : Cette fiche est un outil d'aide à la pratique mis à disposition à titre indicatif. Elle ne remplace en aucun cas un avis médical ou/et pharmaceutique spécialisé.

SOMMAIRE

I Informations générales
II Surveillance particulière
III Interactions
IV Fertilité Grossesse & Allaitement
V Effets indésirables potentiels

I Informations générales

- **Mode d'action :** inhibiteur de tyrosine kinase ciblant JAK.
- Posologie adaptée par le médecin prescripteur - Ne jamais arrêter le traitement ni modifier le rythme d'administration sans l'avis du prescripteur.
- Prise par voie orale, si possible pendant les repas (peut atténuer les effets indésirables digestifs), approximativement à la même heure.
- Si une prise a été oubliée, ou en cas de vomissement, ne pas prendre une nouvelle dose, mais attendre la prochaine prise selon la prescription habituelle.

II Surveillance particulière

SURVEILLANCE CLINIQUE

- Poids (prise rapide de poids évocatrice de rétention hydrique).
- En cas d'arrêt du traitement : effet rebond (les symptômes liés à la maladie peuvent réapparaître sur une période d'environ 1 semaine).

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

- **HÉMOGRAMME :** 1 fois/semaine le 1er mois, 1 fois/15 jours les 2ème et 3ème mois, 1 fois/3 mois ensuite.
- **BILAN LIPIDIQUE RÉGULIER** recherche éventuelle dyslipidémie.
- **KALIÉMIE** (en cas de diarrhée sévère). Prise de poids : rétention hydrique, contrôle régulier lipidémie.
- **CONTRÔLE ALAT/ASAT** (hépatotoxicité fréquente) : si > 5N, contrôle à 72H, et si > 5N et hyperbilirubinémie : **Appel onco-hématologue pour avis.**

SURVEILLANCE RENFORCÉE

- **SI PATHOLOGIE HEPATIQUE** (élimination hépatique), **RENALE ou CARDIAQUE** : possible majoration de l'atteinte rénale ou des effets cardio-vasculaires.
- **SI ÂGE > 60 ANS** (risque de majoration des effets indésirables graves, notamment cardiaques) (cf alerte ANSM toxicité cardiovasculaire : www.ansm.santé.fr).

L'état des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque peut s'aggraver sous ruxolitinib du fait de ses effets métaboliques : la surveillance cardiaque doit être renforcée chez ces patients. Attention aux effets de l'anémie et de la diarrhée.

VACCINATIONS : les vaccinations prophylactiques sont décidées par l'onco-hématologue référent.

III Interactions

ATTENTION LISTE NON EXHAUSTIVE
En cas de doute consulter le thésaurus des interactions médicamenteuses ANSM

MÉDICAMENTS

- **MAJORATION POSSIBLE DES EFFETS INDÉSIRABLES (CYTOPÉNIE), la dose de ruxolitinib doit être diminuée de 50 %** (administration en 2 x/jour, surveillance NFS renforcée) :
  - **Certains inhibiteurs de protéase, antifongiques azolés, antibiotiques macrolides, fluconazole.**
- **RISQUE D'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE** (augmentation de la dose possible, adaptation en fonction de la tolérance et de l'efficacité) :
  - **Antiépileptiques, antibiotiques** (rifampicine, rifabutine), Autres: éfavirenz, bosentan, **dexaméthasone.**
- **MAJORATION POSSIBLE DES EFFETS INDÉSIRABLES (CYTOPÉNIE),** aucune adaptation posologique n'est recommandée, surveillance NFS régulière)
  - **Antihypertenseurs** (amiodarone, vérapamil, diltiazem), **anti H2** (cimétidine), **antibiotiques** (érythromycine, ciprofloxacine), **inhibiteurs de protéase** (amprénavir, atazanavir)
- **RENFORCEMENT DE LA SURVEILLANCE :**
  - dabigatran, ciclosporine, rosuvastatine, et potentiellement la **digoxine**

ALIMENTATION, HYGIÈNE DE VIE ET PHYTOTHÉRAPIE, ASSOCIATIONS DÉCONSEILLÉES :

- **Jus de pamplemousse, agrumes.**
- **Certaines plantes** (dont le **millepertuis**) **peuvent interagir avec ce traitement** ; évaluer l'impact sur la base de données HEDRINE (agrée HAS).
- **Tabac.**

IV Fertilité Grossesse & Allaitement

- Les effets du ruxolitinib sur la **FERTILITÉ** humaine sont inconnus.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une **CONTRACEPTION EFFICACE**. Les hommes traités doivent utiliser des **PRÉSERVATIFS**.
- La prise de ruxolitinib est **contre-indiquée pendant la grossesse.**
- Les femmes traitées ne doivent **PAS ALLAITER**.

V Effets indésirables potentiels (liste non exhaustive)

PRÉVENTION SURVEILLANCE
- Éducation des patients et de l'entourage à signaler toute apparition ou aggravation de nouveaux symptômes.
- Examen clinique régulier adapté à chacun des effets décrits (hématologiques, cardio-respiratoires, neurologiques, cutanés, etc.).

EFFETS INDÉSIRABLES
- Une information plus complète est disponible sur la base de données publique des médicaments Résumé Caractéristique Produit (RCP).
- Pour déclarer les effets indésirables : www.ansm.sante.fr

CONDUITE À TENIR
- Les conseils proposés dans cette fiche n'ont pas vocation à se substituer à ceux de l'équipe référente de votre patient.

TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE

Trombopénie et hémorragie

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- **Attention aux associations médicamenteuses** anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, AINS, etc.

EFFETS INDÉSIRALES

THROMBOPÉNIE - *Très fréquent*
Risque hémorragique potentiel - Examen clinique complet
Grade 1 : **Plq 75 à 99 G/l**
Grade 2 : **Plq 50 à 75 G/l**
Grade 3 : **Plq 25 à 50 G/l**
Grade 4 : **Plq < 25 G/l - RISQUE VITAL** ⚠
⚠ **Injection intramusculaire.**

CONDUITE À TENIR

- **Grades 1 et 2 :** surveillance renforcée.
- **Grade 3 : Appel onco-hématologue pour CAT pour adaptation/arrêt du traitement,** et d'éventuels AVK / antiagrégant associés si Plq < 30 g/l.
- **Grade 4 : RISQUE VITAL** ⚠ **ALERTE IMMÉDIATE ONCO-HÉMATOLOGUE, en cas d'impossibilité, TRANSFERT SAU. Arrêt du traitement.**

EFFETS INDÉSIRALES

HÉMORRAGIE - *Fréquent*
HÉMOGRAMME EN URGENCE même si hémorragie minime.
- Le plus souvent hémorragies mineures (épistaxis, ecchymoses, hémorragies conjonctivales).
- **Hémorragies majeures** (digestives, cérébrales) ou **bulles hémorragiques : URGENCE MÉDICALE** ⚠ *Moins fréquent*

CONDUITE À TENIR

- **Si thrombopénie :** cf conduite à tenir ci-dessus.
- **Si hémorragie majeure APPEL IMMÉDIAT SAMU et ALERTE ONCO-HÉMATOLOGUE. Arrêt du traitement.**

Neutropénie, fièvre

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- Respecter les principes de base d'une bonne hygiène de vie générale et bucco-dentaire, tout en essayant de maintenir une vie active, la plus "normale" possible (précautions renforcées au cours des 3 premiers mois ou en période de neutropénie).
- **Facteurs de risque :** âge > 65 ans, ATCD d'épisodes fébriles, comorbidités rendant la prescription d'antibiotiques compliquée, traitements antérieurs.
- Prise de température en cas de frissons ou de sensation de chaleur.

EFFETS INDÉSIRALES

NEUTROPÉNIE - *Très fréquent*
Risque infectieux potentiel.
Examen clinique complet.
Grade 1 : **PNN 1,5 à 1,9 G/l**
Grade 2 : **PNN 1,0 à 1,4 G/l**
Grade 3 : **PNN 0,5 à 0,9 G/l**
Grade 4 : **PNN < 0,5 G/l**

CONDUITE À TENIR

SI PAS DE FIÈVRE
- **Grades 1 et 2 :** surveillance clinique, recherche de signes infectieux.
- **Grades 3 et 4 : Appel immédiat onco-hématologue pour CAT,** (arrêt du traitement, recherche de foyers infectieux, traitement probabiliste).

SI FIÈVRE cf conduite à tenir ci-dessous.

EFFETS INDÉSIRALES

FIÈVRE > 38°C - *Fréquent*
HÉMOGRAMME EN URGENCE

CONDUITE À TENIR

SI FIÈVRE + NEUTROPÉNIE grade 3 ou 4 (ou si grade inférieur avec syndrome infectieux marqué) : **URGENCE MÉDICALE.** ⚠
- **Risque infectieux majeur :** infections respiratoires hautes, gastro entérites, pneumopathies, grippe, sepsis, infections virales (zona, herpès) et fongiques, cas de réactivation virale VHB.

ALERTE IMMÉDIATE ONCO-HÉMATOLOGUE, en cas d'impossibilité, TRANSFERT SAU.

SI FIÈVRE + NEUTROPÉNIE grade 1 ou 2.
- **Bilan infectieux. Appel onco-hématologue pour valider le choix du traitement anti-infectieux et l'arrêt temporaire du traitement.**
- Surveiller l'**HÉMOGRAMME.**
- **Attention au paracétamol** (toxicité hépatique potentielle).

Si FIÈVRE ISOLÉE SANS NEUTROPÉNIE.
- **Bilan infectieux.**

Anémie

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- Recherche régulière de signes évocateurs d'anémie, informer les patients et leur entourage.
- **Surveillance renforcée pour patients > 65 ans,** ou si atteinte rénale ou cardiaque pré existante.

EFFETS INDÉSIRALES

ANÉMIE - *Très fréquent*
Grade 1 : **10 ≤ Hb < N (en g/dl)**
Grade 2 : **8 ≤ Hb <10**
Grade 3 : **Hb < 8**
Grade 4 : **Hb < 6,5 - RISQUE VITAL** ⚠
- **Risque d'aggravation d'une cardiopathie pré existante ou induite,** décompensation rénale, respiratoire, AVC ischémique, etc.

CONDUITE À TENIR

- **Grades 1 et 2 :** Surveillance renforcée (vérifier l'absence de saignement et évaluer la tolérance clinique), EPO.
- **Grades 3 et 4** (ou Hb < 10 G/dl si ATCD cardiaques et/ou respiratoires) :
ALERTE IMMÉDIATE ONCO-HÉMATOLOGUE
- **Grade 3 :** Transfusion en fonction de tolérance.
- **Grade 4 : RISQUE VITAL** ⚠ **Transfusion en urgence.**
TRANSFERT SAU.

TOXICITÉ CARDIOVASCULAIRE ET RESPIRATOIRE

Dyspnée ou/et toux isolées

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- Surveillance cardiopulmonaire régulière.

EFFETS INDÉSIRALES

DYSPNÉE OU/ET TOUX ISOLÉES - *Fréquent*
- **Diagnostic différentiel :** éliminer cause cardiaque ou pulmonaire, anémie, etc.
- Anémie : cf conduite à tenir "anémie"
- Pneumopathie infectieuse : cf conduite à tenir "fièvre"
- Autres causes : épanchement pleural ou péricardique, pneumopathie interstitielle.

CONDUITE À TENIR

- Contrôle hémogramme et peptide B (BNP) en urgence (anémie et neutropénie).
- **Si atteinte cardiaque : Appel onco-hématologue pour avis.**
- Si absence anémie ou surcharge clinique : même CAT que pour un patient dyspnéique sans ruxolitinib.

Rétention hydrique

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- Prise rapide de poids à surveiller.
- **Surveillance accrue si :** âge > 65 ans, ATCD cardiaques, pulmonaires.

EFFETS INDÉSIRALES

RÉTENTION HYDRIQUE - *Fréquent*
- **Vérifier l'absence de signes d'épanchement pleural ou péricardique.**

CONDUITE À TENIR

- **Examen clinique cardiovasculaire, Avis de l'onco-hématologue pour instauration d'un traitement par diurétiques si besoin.**

Toxicité cardiaque

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- Surveillance cardiopulmonaire régulière.

EFFETS INDÉSIRALES

TOXICITÉ CARDIAQUE - *Fréquent*
- Attention aux traitements pouvant allonger le QT.

CONDUITE À TENIR

- **Si atteinte cardiaque : Appel onco-hématologue pour avis.**
- Avis cardiologue préconisé : ECG.

TOXICITÉ NEUROLOGIQUE

Céphalées, vertiges

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- Attention aux signes évocateurs cognitifs, neurologiques ou psychiatriques même minimes (information patients + observations de l'entourage).
- Les symptômes peuvent être différés par rapport à la chimiothérapie.

EFFETS INDÉSIRALES

CÉPHALÉES - *Très fréquent*
VERTIGES - *Très fréquent*

CONDUITE À TENIR

- **Même sans signes de gravité : contrôle hémogramme en urgence et Appel onco-hématologue pour CAT.**
- Vertiges d'origine périphérique : Demander avis ORL
- **Signes neuroméningés, +/- signes de focalisation neurologique, +/- vertiges d'origine centrale, +/- céphalée inhabituelle : APPEL IMMEDIAT SAMU et ALERTE ONCO-HÉMATOLOGUE.**

TOXICITÉ DIGESTIVE

Diarrhée

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- **Mesures générales :** règles hygiéno-diététiques.
- Boire + entre les repas, fractionner les repas, privilégier les aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente, pauvres en fibres (bananes, riz), manger lentement, éviter les aliments frits/gras/épicés, trop chauds/glacés, lait/alcool/café.
- **voir rubrique dédiée SOINS DE SUPPORT/ NUTRITION sur le site** proinfoscancer.org

EFFETS INDÉSIRALES

DIARRHÉE - *Fréquent*
Grade 1 : **< 4 selles/j**
Grade 2 : **4 à 6 selles/j, et/ou diarrhée nocturne**
Grade 3 : **> 6 selles/j et/ou signes fonctionnels**
Grade 4 : **Conséquences vitales**
- Risque de déshydratation (majoré après 70 ans), hypokaliémie (possible retentissement cardiaque)...

CONDUITE À TENIR

- **Grades 1 et 2 :** réhydratation, cola sans bulles, mesures diététiques, contrôle ionogramme et créatinémie, traitement symptomatique.
- **Grades 3 et 4 :** contrôle ionogramme + créatinémie en urgence, recherche signes de déshydratation intra et extra cellulaire,
ALERTE IMMÉDIATE ONCO-HÉMATOLOGUE, en cas d'impossibilité, TRANSFERT SAU.

TOXICITÉ CUTANÉE

Toxicité cutanée

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- Limiter l'exposition au soleil, utiliser une protection solaire (vêtements, chapeau, écran à indice élevé).

EFFETS INDÉSIRALES

TOXICITÉ CUTANÉE - *Peu fréquent*
Risque de tumeur cutanée

CONDUITE À TENIR

- Examen périodique de la peau chez les patients présentant un risque accru de cancer cutané.

AUTRES TOXICITÉS

Fatigue

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- Alterner repos et activité physique adaptée (APA).

EFFETS INDÉSIRALES

FATIGUE - *Très fréquent*

CONDUITE À TENIR

- Eliminer une cause spécifique : anémie, etc.
- Contrôle hémogramme et TSH : si normaux, prise en charge non spécifique, type maintien APA.

Pour plus d'informations sur les soins de support, consulter le site oncopacacorse.org

© RRC OncoPaca-Corse 2021
FBP Onco-hématologie - ruxolitinib
DPI : Base de données publique Transparence Santé (sante.gouv.fr)

Réseau Régional de Cancérologie OncoPaca-Corse
Hôpitaux Sud, 270 Bd Ste Marguerite, 13009 Marseille
Tél. 04 91 74 49 56/58 - www.oncopacacorse.org