

DÉTECTER DES INTERACTIONS

Pour plus d'informations, se référer aux RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

Interactions pharmacocinétiques

- La trifluridine est un substrat des transporteurs nucléosidiques CNT1, ENT1 et ENT2. La prudence est requise lors de l'utilisation des médicaments interagissant avec ces transporteurs.
- Le chlorhydrate de tipiracil est un substrat des transporteurs OCT2 et MATE1. La concentration plasmatique de la trifluridine/tipiracil peut être augmentée si elle est administrée en association avec des inhibiteurs de l'OCT2 ou du MATE1.

Interactions pharmacodynamiques

- La prudence est requise lors de l'utilisation de médicaments qui sont substrats vis-à-vis de la thymidine kinase humaine, comme par exemple la zidovudine. Ces médicaments, s'ils sont utilisés de façon concomitante avec Lonsurf®, peuvent entrer en compétition avec la trifluridine lors de leur réaction d'activation par phosphorylation via la thymidine kinase. Par conséquent, lors de l'utilisation concomitante de médicaments antiviraux substrats de la thymidine kinase humaine, il faut surveiller une éventuelle diminution de l'efficacité de l'agent antiviral et envisager une alternative thérapeutique antivirale en ayant recours à des médicaments qui ne sont pas substrats de la thymidine kinase humaine, comme la lamivudine, la didanosine et l'abacavir.
- On ignore si trifluridine/tipiracil peut réduire l'efficacité des traitements contraceptifs hormonaux. De ce fait, les patientes ayant recours à une contraception hormonale doivent également recourir à une méthode de contraception mécanique.



INFORMER VOTRE PATIENT

Ce que le patient doit signaler sans délai à son médecin

- Symptômes évocateurs d'une neutropénie fébrile - infection (exemples : température auriculaire > 38.3°C ou < 36°C, ou égale à 38°C deux fois à 1 heure d'intervalle, frissons, sueurs, grave détérioration de l'état général ou signe d'appel infectieux).
- La neutropénie fébrile, qui est une situation d'urgence thérapeutique.
- Tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

Contraception, grossesse et fertilité

- Se référer au RCP du médicament.
- La trifluridine/tipiracil est susceptible de provoquer des lésions fœtales lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Toute grossesse doit être évitée pendant le traitement et lors des 6 mois après la dernière prise.
- Les femmes en âges de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace (contraception hormonale et mécanique) pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt. L'effet de trifluridine/tipiracil en termes de réduction d'efficacité des traitements contraceptifs hormonaux n'étant actuellement pas connu, les femmes utilisant une contraception hormonale doivent également avoir recours à une méthode contraceptive mécanique.
- Les patients masculins ayant une partenaire en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt.

Informations générales

- Le patient doit signaler la prise de médicaments à l'ensemble des professionnels de santé.
- L'automédication n'est pas recommandée.

PRÉVENIR ET GÉRER LES EFFETS INDÉSIRABLES

JANVIER 2022



TRIFLURIDINE/TIPIRACIL [LONSURF®]

Antimétabolite

Traitement des cancers colorectaux et gastriques

- Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau dans l'heure qui suit la fin des repas du matin et du soir.

Si une dose est omise, ne pas prendre de double dose pour compenser la dose oubliée.

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

FICHE MÉDICAMENTS

- Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale et de cancérologie
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
- 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 : <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/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

e-cancer.fr

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

N° du médecin prescripteur :

PRÉVENIR ET GÉRER LES EFFETS INDÉSIRABLES

Face à un événement indésirable survenant sous trifluridine-tipiracil, les étiologies autres qu'un effet de celui-ci, ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient, sont 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.

Anémie

- Informer les patients des symptômes évocateurs : fatigue, essoufflement à l'effort, palpitations, pâleur.
- Identifier et traiter toute autre cause possible : carence en fer, déficit en vitamine B9 ou B12, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse...
- Traitement à envisager par l'équipe hospitalière si taux Hb < 10 g/dL : facteurs de croissance érythropoïétiques avec ou sans supplémentation en fer, transfusion sanguine. Objectif : atteindre un taux d'Hb entre 10 et 12 g/dL.

Neutropénie fébrile - fièvre ET taux de PNN < 0,5 G/L ou taux de globules blancs < 1 G/L = SITUATION D'URGENCE THÉRAPEUTIQUE

- Informer les patients :
 - prévention par hygiène rigoureuse, limitation contacts rapprochés avec les personnes infectées, port d'un masque chirurgical si lieux d'affluence ;
 - prise de température si sensation de sueurs ou frissons.
- Des médicaments peuvent masquer la fièvre : anti-inflammatoires, paracétamol...
- Si température auriculaire > 38.3°C ou < 36°C, ou = 38°C deux fois à 1 heure d'intervalle : contacter d'urgence l'équipe hospitalière pour prévoir une NFS et un éventuel traitement antibiotique probabiliste large spectre.

Thrombopénie - bulles hémorragiques = SITUATION D'URGENCE THÉRAPEUTIQUE

- Informer les patients :
 - symptômes évocateurs : bulles hémorragiques intra-buccales, purpura, gingivorragie, rectorragie, hématomes ;
 - utiliser rasoir électrique et brosse à dents souple, éviter les activités à risque de saignement et la prise d'AINS.
- Injections intramusculaires formellement contre-indiquées.
- Si syndrome hémorragique cutané et a fortiori muqueux : information sans délai de l'équipe soignante hospitalière.
- Transfusion plaquettaire possible selon situation clinique et comorbidités.

Nausées et vomissements

- Informer les patients des mesures hygiéno-diététiques : éviter le tabac, boire avant ou après les repas, privilégier les boissons gazeuses fraîches, faire plusieurs petits repas, privilégier les aliments froids ou tièdes, éviter les repas lourds.
- Suivre poids, état d'hydratation, troubles hydroélectrolytiques, lésions buccales.
- Traitement : sétrons et corticoïdes peuvent être utilisés (anti-D2 : pas à privilégier en 1^{re} intention).
- Si vomissements non contrôlés et persistants -dégradation de l'état général- complications : contact indispensable avec l'équipe soignante hospitalière.

Diarrhées

- Déterminer le grade de la diarrhée. Exclure une cause infectieuse.
 - Diarrhée non-compiquée (= grade 1-2 sans complication) : mesures hygiéno-diététiques (réhydratation, modifications du régime alimentaire) +/- traitement médicamenteux (solutés de réhydratation oraux, diosmectite¹, racécadotril). Lopéramide : 2^e intention, uniquement en l'absence d'infection.
 - Diarrhée compliquée : interrompre le traitement pour résolution des symptômes.
 - Diarrhée sanglante, persistante, fébrile ou compliquée : adresser le patient à l'équipe soignante hospitalière.
 - Suivre le poids et l'état d'hydratation du patient. Le bilan électrolytique (notamment la kaliémie) et un suivi de la créatinine peuvent être nécessaires.
- ¹ mars 2019 : l'ANSM a recommandé de ne plus administrer de diosmectite aux enfants de moins de 2 ans. Consulter le site de l'ANSM.

Constipation

- Informer les patients des mesures hygiéno-diététiques : augmenter l'apport hydrique, privilégier une alimentation riche en fibres, encourager l'activité physique régulière et adaptée.
- Prévenir la constipation dans le cas de certaines prescriptions médicamenteuses (opioïdes dont morphiniques ou sétrons en particulier).
- Médicaments à privilégier : laxatifs osmotiques en 1^{re} intention et les laxatifs stimulants en 2^e intention.
- Rectum plein ou fécalome : suppositoires et lavements = traitements privilégiés en 1^{re} intention. Si thrombopénie ou neutropénie : voie orale à privilégier.
- Éviter paraffine et autres laxatifs lubrifiants par voie orale chez les patients alités ou avec troubles de la déglutition.
- Constipation persistante : adresser le patient auprès de l'équipe soignante hospitalière.

Toxicité hépatique

- Informer les patients des risques liés aux substances toxiques pour le foie.
- Conduite à tenir : adresser le patient auprès de l'équipe soignante hospitalière.

Toxicité cardiaque

- Informer les patients des symptômes évocateurs : palpitations, malaise, œdèmes, gêne respiratoire, essoufflement, douleur thoracique
- Toxicité cardiaque : adresser le patient à l'équipe soignante hospitalière. Chimiothérapie : peut être suspendue en attente de l'avis de l'équipe hospitalière.

Atteinte du système nerveux central (SNC)

- Informer les patients des symptômes évocateurs neuropathie périphérique : dysesthésie, fourmillements, perte de sensibilité ou de force, décharges électriques, sensation de froid ou de brûlure.
- Toxicité du SNC : adresser le patient à l'équipe soignante hospitalière.
- Les symptômes peuvent être différés par rapport à la prise de la chimiothérapie, et régresser de façon spontanée.

Anxiété et dépression

- Informer les patients :
 - des manifestations possibles : irritation, repli, troubles du sommeil, conduites addictives.
 - des techniques de réduction du stress : soutien psychologique, activité physique adaptée.
- de l'accès à un soutien : groupes dirigés par des professionnels, associations de patients.
- Traitement anxiolytique ou antidépresseur pharmacologique : peut être envisagé.
- L'avis d'un psychiatre peut être demandé.

Fatigue

- À rechercher à chaque consultation médicale.
- Facteurs contributifs : comorbidités, douleur, dépression et anxiété, anémie, infection, déficit en vitamines, déséquilibre des électrolytes, dénutrition, perturbation du sommeil.
- Conseils pour les patients : activité physique régulière adaptée, prioriser ses activités, prévoir ses activités aux moments de pics d'énergie, limiter les siestes à une heure, varier les loisirs, éviter les écrans dans l'heure qui précède l'endormissement.

Douleur

- Évaluation de la douleur : échelle visuelle analogique ou numérique. Échelles spécifiques selon âge des patients, physiopathologie, ou situations particulières.
- Douleur liée à la chimiothérapie : adresser le patient à l'équipe soignante hospitalière.

PRÉVENIR ET GÉRER LES EFFETS INDÉSIRABLES

Face à un événement indésirable survenant sous trifluridine-tipiracil, les étiologies autres qu'un effet de celui-ci, ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient, sont 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.

Toxicité cutanée

- Informer les patients : adapter son hygiène cutanée, se protéger du froid/soleil.
- Dépister les éventuelles lésions cutanées suspectes.
- Avis spécialisé d'un dermatologue possible.

Toxicités des phanères - informer les patients

- Alopecie : peut apparaître tardivement et progressivement. Prévoir des accessoires capillaires (foulards, bandeaux), prothèse capillaire. Couper les cheveux courts avant le traitement. Lavage des cheveux à l'eau tiède avec shampooing doux en petite quantité, utiliser une brosse douce, éviter les sources de chaleur.
- Perte de cheveux totale : entretenir le cuir chevelu avec shampooing ou savon surgras, crème émolliente.
- Toxicité unguéale : couper les ongles courts en évitant les cuticules, hydrater le pourtour des ongles, protéger les mains avec des gants (ménage, jardinage...).

Inflammation des muqueuses buccales - informer les patients

- Éviter tabac, alcool, aliments chauds, durs, acides, épicés.
- Contrôle quotidien de la muqueuse buccale, brossage des dents à la brosse souple, bains de bouche sans alcool réguliers. Examens dentaires réguliers.
- Sécheresse buccale : boire, utiliser un spray humidificateur, lubrifier les lèvres.
- Stomatites : bains de bouche au bicarbonate de sodium, utilisation locale d'anesthésiques, d'antalgiques (voie générale possible) et de corticoïdes.

Toxicité rénale

- Informer les patients des symptômes évocateurs à surveiller : œdèmes, hématurie, dysurie.
- Conduite à tenir : adresser le patient à l'équipe soignante hospitalière.