SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE ONCOLIEN®

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

PEMIGATINIB - PEMAZYRE®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Inhibiteur tyrosine kinase FGFR1, FGFR2, FGFR3	4,5 mg, 9 mg, 13,5 mg	

Indications AMM

- **Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique** de l'adulte avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2), en monothérapie après une première ligne de traitement.

D'autres indications hors AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors du repas	
J1 à J14, reprise à J22	

- Posologie : **13,5 mg x 1 par jour** pendant 14 jours puis 7 jours de pause.
- Paliers de réduction de dose :
  - 9 mg par jour pendant 14 jours puis 7 jours de pause
  - 4,5 mg par jour pendant 14 jours puis 7 jours de pause
- Adaptation posologique jusqu'à 4,5 mg/jour en fonction de la tolérance (dont une diminution de l'acuité visuelle, une hyperphosphatémie), en cas d'association à un **inhibiteur puissants du CYP3A4** (voir interactions) ou en cas d' **insuffisance rénale sévère** ou **hépatique sévère**
- En cas d'oubli : prendre la prise oubliée **si retard < 4h**
- En cas de de vomissements : ne pas prendre de prise supplémentaire, attendre la prise suivante.
- Comprimés **à avaler entiers** avec un verre d'eau, sans être coupés, broyés, dispersés ou mâchés
- Comprimés à prendre à heure fixe, **pendant ou en dehors d'un repas**
- Conservation < 25 °C, ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier.

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible en **pharmacie de ville**
- **Prescription hospitalière** réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Médicament nécessitant une **surveillance particulière** pendant le traitement

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
TROUBLES DIGESTIFS			

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Diarrhées	TRES FREQUENT	1 à 3	Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane. Eviter fruits, légumes crus, laitages, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques.
Constipation	TRES FREQUENT	1 à 2	Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
Nausées	TRES FREQUENT	1 à 3	Surveillance de la perte de poids. Alimentation : 1) fragmentée en plusieurs repas légers 2) liquide et froide 3) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Stomatite	TRES FREQUENT	1 à 3	Alimentation adaptée en évitant les aliments acides, qui collent et très salés. En prévention, utilisation d'une brosse à dent souple, d'un bain de bouche avec bicarbonate de sodium sans adjonction d'autres produits et éviter les bains de bouches avec menthol. En curatif, prescription possible de bains de bouche avec bicarbonate et antifongique, et de topiques anesthésiants
Secheresse buccale	TRES FREQUENT	1 à 2	Prescription possible de salive artificielle.
Anorexie	TRES FREQUENT	1 à 3	Privilégier une alimentation plaisir, mettre en place des collations, surveillance du poids.
Troubles généraux			
Fatigue	TRES FREQUENT	1 à 3	Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager.
TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES			
Douleurs musculo-squelettiques, arthralgies	TRES FREQUENT	1 à 3	Prescription possible d'antalgiques
TROUBLES CUTANES			
Onycholyse, décoloration des ongles	TRES FREQUENT	1 à 3	Traumatismes à éviter, coupure des ongles droits et pas trop courts. Utilisation d'un agent hydratant et/ou de crèmes cicatrisantes sur les mains et pieds. Application d'un vernis à base de silicium. Traitement possible par antiseptique et corticoïdes locaux.
Secheresse cutanée	TRES FREQUENT	1 à 3	Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total.
Syndrome main-pied	TRES FREQUENT	1 à 3	Utilisation d'un agent hydratant et/ou de crèmes cicatrisantes sur les mains et pieds. Prescription possible de crèmes kératolytique à l'urée ou à l'acide salicylique dans les formes hyperkératosiques. Prescription possible de dermocorticoïdes dans les formes inflammatoires. Utilisation possible de semelles orthopédiques +/- orthèses siliconées.
Alopécie	TRES FREQUENT	1 à 2	
Pilosité anormale	FREQUENT	1 à 2	
Troubles oculaires			

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Secheresse occulaire	TRES FREQUENT	1 à 3	Utilisation possible de larmes artificielles ou collyre anti-inflammatoire. Consultation ophtalmologiste si troubles persistants.
Décollement séreux de la rétine, kératite ponctuée, vision floue, trichiasis	FREQUENT	1 à 3	Consultation ophtamologique. En cas de diminution modérée de l'acuité visuelle avec limitation des activités instrumentales quotidiennes : arrêt jusqu'à résolution puis reprise au palier de dose inférieur. En cas de diminution marquée de l'acuité visuelle avec limitation des activités quotidienne : arrêt jusqu'à résolution et reprise à 4,5 mg/jour. Si récidive envisager un arrêt définitif.
TROUBLES DU SYSTEME NERVEUX			
Dysgueusie	TRES FREQUENT	1 à 2	Alimentation tiède ou froide, ustensile de cuisine métallique à éviter.
Perturbation bilan biologique			
Créatininémie augmentée	TRES FREQUENT	1 à 3	Surveillance mensuelle créatininémie.
Hyperphosphatémie, hypophosphatémie	TRES FREQUENT	1 à 3	Surveillance de la phosphatémie à J14 puis une fois par mois, toutes les semaines si hyperphosphatémie. En cas de recours aux médicaments hypophosphorémiants, risque de diarrhées associée Adaptation posologique en cas d'hyperphosphatémie : ▪ **> 5,5 mg/dL ? 7 mg/dL** : poursuite Pemigatinib à la même dose ▪ **> 7 mg/dL ? 10 mg/dL** : • Poursuite Pemigatinib à la même dose + traitement par chélateurs de phosphates (phosphatémie hebdomadaire) jusqu'à un taux < 7 mg/dL. • Si taux toujours entre 7 et 10 mg/dL 2 semaines après le début du traitement par chélateurs de phosphates : suspendre Pémigatinib. Reprendre Pemigatinib à la même dose lorsque taux < 7 mg/dL. • Si nouvelle hyperphosphatémie > 7 mg/dL, réduire la dose de pemigatinib d'un palier. ▪ **> 10 mg/dL :** • Poursuite Pemigatinib à la même dose + traitement par chélateurs de phosphates (phosphatémie hebdomadaire) jusqu'à un taux < 7 mg/dL. • Si taux > 10 mg/dL 1 semaine après le début du traitement par chélateurs de phosphates : suspendre Pémigatinib. Reprendre Pemigatinib au palier de dose inférieur lorsque le taux < 7 mg/dL. • Arrêt définitif si hyperphosphatémie > 10 mg/dL après 2 réductions de dose.
Hyponatrémie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance mensuelle du ionogramme.

Pour toute information complémentaire concernant les effets indésirables et leur gestion, consulter les « recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale » de l'Institut National du Cancer

Populations particulières et recommandations

- **Insuffisance hépatique** : Aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Adaptaiton posolgique d'un palier chez le patient insuffisant hépatique sévère.
- **Insuffisance rénale** : Aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée, ou de patient en hémodialyse Adaptation posologique d'un palier chez l'insuffisant rénal sévère non dialysé.

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

- **Patients âgés** : Aucune adaptation posologique pour les patients âgés de 65 ans ou plus.

Bilan biologique

Surveillance de la phosphatémie à J14 puis une fois par mois. Surveillance hebdomadaire si hyperphosphatémie. Surveillance du ionogramme, créatininémie.

Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes pendant le traitement et 1 semaine après. Un test de grossesse doit être effectué avant l'initiation du traitement. Allaitement contre-indiqué pendant le traitement et 1 semaine après.

Surveillance clinique

Surveillance ophtalmologique avant le traitement, tous les 2 mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois. Consultation en urgence en cas de symptômes visuels.

Métabolismes et transporteurs

	3A4/5	P-gp	BCRP	2B6	OCT2	MATE1	OATP1B3
Substrat							
Inducteur							
Inhibiteur							

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Interactions médicamenteuses majeures

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les inhibiteurs du CYP 3A4 : **augmentation des concentrations plasmatique du pemigatinib pouvant majorer les effets indésirables**.

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil ; **Antifongiques azolés** : fluconazole, itraconazole, kétonazole, posaconazole, voriconazole ; **Antibiotiques macrolides** : clarithromycine, télithromycine, erythromycine (sauf spiramycine) ; **Antirétroviraux inhibiteurs de protéase** : ritonavir, lopinavir, darunavir, atazanavir, fosamprenavir ; **Autre** : Cimétidine	**Conseil(s) :** Un inhibiteur puissant du CYP3A4 (itraconazole) a augmenté de 88 % l'ASC du pemigatinib. Impact clinique non évalué. Augmentation de l'ASC du pemigatinib comprise entre 50 et 80% avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4. En cas d'association avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 : **adaptation posologique d'un palier de dose.**

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 : **diminution des concentrations plasmatiques du pemigatinib pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone **Antibiotiques** : rifampicine, rifabutine **Autres** : efavirenz, bosentan, dexaméthasone	**Conseil(s) :** Un inducteur puissant du CYP3A4 (rifampicine 600 mg une fois par jour) a réduit de 85 % l'ASC du pemigatinib. Diminution de l'ASC du pemigatinib d'au moins 50% avec les inducteurs modérés du CYP3A4. Association à éviter. Contre-indication du milleprtuis en association avec le pemigatinib.

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les anti-acides : **dimunition de la résorption digestive du pemigatinib, pouvant amener à un risqaue d'échec thérapeutique**

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Anti-H2 : cimétidine, ranitidine ; **IPP** : es/omeprazole, pantoprazole, lansoprazole ; **Pansements gastro-intestinaux**	**Conseil(s) :** **Association à éviter. exposition diminuée** chez plus d'un tiers des patients ayant reçu des IPPs. Aucun impact clinique sur l'xposition du pemigatinib n'a été démontré.

EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

Avec les substrats du CYP2B6 : **risque de diminution de l'efficacité des médicaments métabolisés par le CYP2B6**

Cyclophosphamide, ifosfamide, méthadone, éfavirenz, névirapine, clopidogrel, prasugrel, sertraline, tamoxifène	**Conseil(s) :** Surveillance clinique

EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

Avec les substrats de la P-gp : **augmentation des concentrations plasmatique des substrats pouvant majorer les effets indésirables**.

Digoxine, dabigatran, colchicine	**Conseil(s) :** Espacer la prise d'au moins 6 heures avant ou après l'administration d'un substrat de la P-gp ayant un indice thérapeutique étroit.

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Inhibiteurs du CYP 3A4 : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Ginseng, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge.

Inducteurs du CYP 3A4 : millepertuis, ail, aubépine, échinacée, kava kava, menthe verte, sauge

Inhibiteur de P-gp : Pamplemousse, pomelo, thé

Inducteur de P-gp : Millepertuis

Risque d'hyperphosphatémie : Aliments riches en phosphate ou compléments alimentaires enrichis en phosphate (consommation quotidienne entre 600 et 800 mg/jour). Consulter le site de l'ANSES pour avoir la teneur en phosphore des aliments.

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com