




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

AFATINIB - GIOTRIF®

Présentation

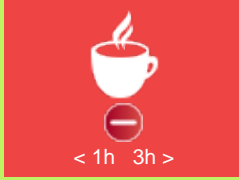



Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Thérapie ciblée Inhibiteur de protéine kinase Anti – EGFR	20mg 30mg 40mg 50 mg	

Indications AMM

En monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti-EGFR atteints d'un **cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)** localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR

D'autres indications hors-AMM peuvent parfois être proposées.

Posologie - Mode d'administration

une prise par 24h, à heure fixe, en dehors des repas			
En continu			

Posologie : 40mg x 1 /jour

Adaptations des doses possibles de 20mg x1 /jour à 50 mg x1 /jour maximum en fonction de la tolérance

En cas d'oubli d'une dose : prendre la dose si retard < 8h

En cas de vomissement : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante

Comprimés à avaler entiers avec un verre d'eau. Comprimés pouvant être dispersés en cas de difficulté de déglutition dans environ 100 ml d'eau plate (aucun autre liquide ne doit être utilisé) sans être écrasé, puis agité de temps à autre pendant 15 min au maximum, jusqu'à ce qu'il se soit dispersé en très petites particules. La dispersion doit être bue immédiatement. Le verre doit être rincé avec environ 100 ml d'eau, qui doivent également être bus. La dispersion peut également être administrée au moyen d'une sonde gastrique.

Comprimés à prendre à heure fixe, à distance des repas : 1 heure avant ou 3 heures après les repas. Risque de diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique

Ne pas prendre avec un repas riche en graisses qui diminue la concentration d'afatinib.

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
Métabolique			



Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Diminution de l'appétit	TRES FREQUENT	1 - 2	Surveillance de la perte de poids
Déshydratation, hypokaliémie	FREQUENT		Surveillance régulière de la kaliémie, hydratation abondante
Gastro-intestinales			
Diarrhée	TRES FREQUENT	1 - 3	Hydratation adéquate et Prescription de traitements anti-diarrhéiques dès les premiers signes surtout en début de traitement Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool
Nausées, vomissements	TRES FREQUENT	1 - 2	Surveillance de la perte de poids. Alimentation : i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Stomatite	TRES FREQUENT	1 - 2	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
Cutanée			
Éruption cutanée, dermatite acnéiforme, prurit, sécheresse cutanée	TRES FREQUENT	1 - 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. Prescription possible d'antibiotiques ou de corticoïdes topiques, prescription possible de cycline, d'antihistaminique ou de corticoïde par voie orale.
Syndrome d'érythro-dysesthésie palmoplantaire,	FREQUENT		Utilisation d'un agent hydratant et/ou de crèmes cicatrisantes sur les mains et pieds. Prescription possible de crèmes kératolytiques 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
Troubles unguéaux : Paronychie (infection de l'ongle, infection du lit unguéal.)	TRES FREQUENT	1 - 3	Traumatismes à éviter, coupure des ongles droits et pas trop courts. Prescription possible d'antiseptiques et de corticoïdes locaux
Ophthalmologique			
Conjonctivite, sécheresse oculaire	FREQUENT		Utilisation possible de larmes artificielles ou collyre anti-inflammatoire Consultation ophtalmologiste si troubles persistants (inflammation oculaire, larmolement, sensibilité à la lumière, vision floue, douleur oculaire et/ou yeux rouges) Port de lentilles de contact à éviter
Kératite	RARE		
Hépatique			
Augmentation de ASAT et ALAT	FREQUENT		Surveillance par un bilan hépatique régulier
Rénale			
.	FREQUENT		Surveillance de la fonction rénale régulière
ORL			
Epistaxis	TRES FREQUENT		
Rhinorrhée	FREQUENT		



Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Pulmonaire			
Pneumopathie interstitielle	RARE		Surveillance toux, dyspnée et fièvre, consultation médicale urgente si majoration des symptômes ou apparition brutale. Arrêt traitement en cas d'apparition des symptômes de pneumopathie interstitielle dans l'attente de l'évaluation diagnostique.
Générale			
Perte de poids	FREQUENCE INDETERMINEE		Surveillance clinique du poids. Rendez-vous nutritionniste. Prescription possible de compléments alimentaires.

Les effets indésirables symptomatiques (par exemple, diarrhée sévère/persistante ou effets indésirables cutanés) peuvent être pris en charge efficacement par une interruption du traitement et des réductions de dose ou par l'arrêt du traitement par afatinib (voir RCP). **Cette dose ne devra pas être réaugmentée après réduction.** 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 : Métabolisation hépatique mineure. Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère et modérée. En l'absence de donnée, non recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale : Elimination rénale mineure. Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale légère, ou modérée. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

Patients âgés : Adaptation de la posologie chez le sujet âgé en fonction de la tolérance

Population pédiatrique : Aucune donnée disponible

Poids : Modification des concentrations plasmatiques aux poids extrêmes (< 42 kg et > 95 kg), surveillance chez ces patients.

Sexe : Augmentation des concentrations plasmatiques chez les femmes, adaptation posologique selon la tolérance.

Surveillance clinique : FEVG régulier (à l'instauration, 1 mois après, puis tous les 3 mois la première année, puis plus espacé la deuxième année) en cas de facteurs de risque cardiaque et de pathologies susceptibles de modifier la FEVG ou de cardiopathie sous jacente (avec le FEVG < 50%). Surveillance clinique dans les 15 premiers jours pour détecter la survenue d'effets indésirables cutanée et pulmonaire. (source : Inca)



Bilan biologique

Bilan hépatique et rénal réguliers, kaliémie



Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la fin du traitement. Allaitement contre-indiqué

Métabolismes et transporteurs

	P-gp	BCRP
Substrat		
Inducteur		
Inhibiteur		
	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant	
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré	

Interactions médicamenteuses majeures

Avec les inhibiteurs puissants de la P-gp et BCRP : **Augmentation des concentrations plasmatiques de l'afatinib, pouvant majorer les effets indésirables**



<p>[P-gp - BCRP] Cardiovasculaires : Amiodarone, diltiazem, verapamil, propranolol, nicardipine , nimodipine</p> <p>[P-gp – BCRP] Antibiotiques : Fluconazole, kétoconazole, itraconazole, kétoconazole, érythromycine, quinidine</p> <p>[P-gp – BCRP] Antiviraux : Indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir</p> <p>[P-gp] Antidépresseurs : fluoxétine, paroxétine, sertraline</p> <p>[P-gp – BCRP] : atorvastatine, ciclosporine, oméprazole, tacrolimus , tamoxifène</p>	<p>Conseil(s) : Conseil : Précaution d'emploi, surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association. Adaptation des modalités d'administration en cas d'association : Respecter un intervalle de 6 heures (si administration biquotidienne des inhibiteurs) ou de 12 heures (si administration quotidienne des inhibiteurs)</p>
---	---

Avec les inducteurs de la P-gp : **Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

<p>Rifampicine, rifabutine, carbamazépine, névirapine, phénytoïne, primidone, phénobarbital</p>	<p>Conseil(s) : Conseil : Précaution d'emploi, surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association.</p>
---	--

Avec les substrats de la P-gp : **Modification des concentrations plasmatiques d'autres substrats de la P-gp**

<p><i>Peu probable au vu des données cliniques.</i></p>	<p>Conseil(s) :</p>
---	----------------------------

Avec les substrats de BCRP: **Augmentation possible (données in vitro) de la biodisponibilité des substrats pouvant majorer les effets indésirables**

<p>Anticancéreux : Methotrexate, mitoxantrone, imatinib, irinotecan, lapatinib, topotecan</p> <p>Autres : Rosuvastatine, sulfasalazine, pantoprazole, cimétidine</p>	<p>Conseil(s) : Conseil : Précaution d'emploi, Surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association.</p>
--	--

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.

Inducteur de la P-gp : Millepertuis, Yohimbine

