



ITK
EGFR



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

- Thérapeutique ciblée : **inhibiteur de l'activité tyrosine kinase (ITK) du récepteur EGFR** (récepteur du facteur de croissance épidermique). Afatinib est considéré comme un ITK-EGFR de 2^{ème} génération car il agit aussi sur d'autres récepteurs de la famille HER (HER2, HER4) et non exclusivement sur EGFR (HER1).
- Indications : pour le traitement en monothérapie 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 ou des mutations activatrices de l'EGFR et des patients adultes ayant un CBNPC de type épidermoïde, localement avancé ou métastatique, progressant sous ou après chimiothérapie à base de platine

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

- Quatre présentations sont disponibles :
 - comprimé, blanc /jaune, rond dosé à **20 mg**
 - comprimé, bleu foncé, rond dosé à **30 mg**
 - comprimé, bleu clair, rond dosé à **40 mg**
 - comprimé, bleu foncé, ovale dosé à **50 mg**
- Boîte de 28 comprimés
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale et de cancérologie
- Etablir le statut mutationnel de l'EGFR avant toute initiation
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville 

Posologie usuelle recommandée : **40 mg /jour, une fois par jour**, en continu.

Poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Adaptations possibles :

- augmentation de la dose envisageable jusqu'à 50 mg/jour au maximum chez les patients qui tolèrent une dose de 40 mg/jour pendant le 1^{er} cycle de traitement (21 jours pour les CBNPC avec mutation de l'EGFR et 28 jours pour les CBNPC de type épidermoïde)
- si toxicité de grade ≥ 3 ou de toxicité de grade 2 intolérable ou prolongée (§ 4.2 RCP), interrompre le traitement jusqu'au retour à un grade 0/1 et reprendre le traitement avec une réduction de dose par palier de 10 mg.

- IR **légère, modérée ou sévère** : aucune adaptation de la dose initiale. Surveiller les patients avec une IR sévère et ajustement si dose non tolérée
- CLCR < 15 mL/min ou dialyse: non recommandé
- IH **légère ou modérée** : aucune adaptation
- IH **sévère** : non recommandé



Modalités de prise : 1 prise par jour à heure fixe

Ne rien manger au moins 3h avant et jusqu'à 1h après la prise

Comprimés à avaler en entiers, sans être écrasés (dispersion possible cf. fiche patient)

- En cas d'oubli et dose suivante prévue dans un délai > 8h** : prendre la dose manquée et poursuivre le traitement habituellement. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- En cas d'oubli d'une prise et dose suivante prévue dans les 8 prochaines heures** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose, poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles le lendemain. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ Fonction rénale	⇒ Surveillance régulière (protéinurie, créatininémie), notamment par l'aide de bandelettes urinaires chez les patients avec une maladie rénale préexistante
◆ Fonction hépatique	⇒ Surveillance régulière (ALAT, ASAT, gamma GT et bilirubine) chez les patients avec une maladie hépatique préexistante. Interrompre le traitement en cas d'aggravation de la fonction hépatique.
◆ Fonction cardiaque	⇒ Chez les patients à risque de modification de la FEVG et chez les patients avec des facteurs de risque cardiaque, surveillance cardiaque incluant la mesure de la FEVG avant et pendant le traitement.
◆ Intolérance ou allergie	⇒ Traitement non recommandé si maladie rare héréditaire telle qu'une intolérance au galactose, un déficit sévère en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose
◆ Contraception	⇒ Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 1 mois après la dernière prise.
◆ Grossesse/ Allaitement	⇒ Traitement contre-indiqué pendant la grossesse. Interrompre l'allaitement pendant tout le traitement.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse / CAT
Précaution d'emploi	Inhibiteurs puissants de la P-gp <i>Ritonavir, nelfinavir, ciclosporine A, kétoconazole, itraconazole, érythromycine, vérapamil, quinidine, amiodarone, tacrolimus....</i>	↗ C° de l'afatinib (toxicité) → respecter un intervalle de 6 heures ou 12 heures par rapport à la prise d'afatinib
	Inducteurs puissants de la P-gp <i>Rifampicine, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, millepertuis....</i>	↘ C° de l'afatinib (inefficacité) → surveillance clinique pendant l'association et 1 à 2 semaines après leur arrêt
	Substrats de la BCRP <i>Rosuvastatine, sulfasalazine,</i>	↗ de la biodisponibilité des substrats de la BCRP
	Résines chélatrices (colestyramine, sévélamer...), antiacides gastriques, topiques gastro-intestinaux	↘ Absorption intestinale (inefficacité) ; respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
A prendre en compte	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

P-gp : glycoprotéine-P ; BCRP : protéine de résistance du cancer du sein



Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication

D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Dermatologique	
Eruption cutanée, dermatite acnéiforme, prurit, sécheresse cutanée	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Topique émollient ± kératolytiques ± antalgiques ± dermocorticoïdes ± traitement des surinfections selon la sévérité ⁴ . Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension selon sévérité (voir § 4.2 du RCP).
syndrome main-pied	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). 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. Soins de pédicurie.
Paronychie	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de persistance ou d'infection, le patient doit contacter son spécialiste en oncologie pour une thérapeutique adaptée.
Gastro-intestinale	
Diarrhée	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique et réhydratation selon sévérité ± anti-infectieux selon étiologie ⁴ . Avis spécialiste pour adaptation/arrêt si <u>grade 2</u> non toléré ou prolongé ou <u>grade ≥ 3</u> (+ 7 selles/j par rapport à l'état habituel ; voir § 4.2 du RCP). Importance de la prise en charge proactive au cours des 6 1 ^{ères} semaines de traitement : débiter un anti-diarrhéique + hydratation efficace dès les 1 ^{ers} signes de diarrhée et le poursuivre jusqu'à ce que les selles liquides cessent pendant 12h.
Nausées, vomissements, perte d'appétit, dysgueusie	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique et réhydratation selon sévérité (voir fiche gestion des EI ⁴). Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade 2</u> non toléré ou prolongé ou <u>grade ≥ 3</u> (≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation)
Oculaire	
Inflammation oculaire, larmoiement, conjonctivite, photosensibilité, vision floue, douleur et/ou yeux rouges	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Un patient présentant des symptômes aigus ou s'aggravant doit être adressé rapidement à un spécialiste en ophtalmologie. Si un diagnostic de kératite ulcéreuse est confirmé, le traitement doit être réévalué. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de kératite, kératite ulcéreuse ou sécheresse oculaire. Éviter le port de lentilles de contact.
Musculo-squelettique	
Spasmes musculaires	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6.
Respiratoire	
Toux, Dyspnée, Fièvre	Si apparition aiguë et/ou aggravation inexpiquée de symptômes pulmonaires, des examens approfondis doivent être pratiqués afin de rechercher une éventuelle affection pulmonaire interstitielle (radiographie)
Troubles généraux	
Stomatite, ulcération buccale	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Antalgiques, bains de bouche ± anti-infectieux selon gravité ⁵ . Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade 2</u> non toléré ou prolongé ou <u>grade ≥ 3</u> (ulcères ; alimentation uniquement liquide possible ; douleur sévère ; ulcérations confluentes, hémorragie au contact, incapacité à s'alimenter/s'hydrater de manière correcte ; voir § 4.2 du RCP).
Epistaxis	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Avis médical en cas d'écoulement persistant au-delà de 15 min de compression des narines ou en cas d'altération de l'état général (pâleur, tachycardie, sueurs, hypotension).



D'autres EI peuvent survenir : Signes d'infection (abcès, toux, fièvre, frisson, maux de gorge, brûlures urinaires), perforations intestinales, anomalies hépatiques, déshydratation, hypokaliémie... (liste non exhaustive, voir RCP).

Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 10/02/2022) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](#) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](#)