



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS ATU 1,2

- Thérapeutique ciblée : **inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) sélectif des récepteurs KIT et PDGFRA** (platelet-derived growth factor receptor alpha) **exprimant des mutations** présentes dans les **tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)**. Ces mutations participent au mécanisme de résistance aux ITK utilisés dans le traitement des GIST.
- Indication – critère d'octroi de l'ATU nominative²** : traitement des patients avec GIST inopérable ou métastatique, et ayant déjà reçu au moins 3 lignes de traitement par ITK (dont l'Imatinib) ou qui présentent une mutation de l'exon 18 du gène PDGFRA, et non éligibles à un essai clinique actuellement en cours en France.

ITK
KIT,
PDGFRA



PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES 1 - 3

- Comprimés dosés à 100 mg (en flacons de 30).
- Comprimés pelliculés ronds, blancs, avec inscriptions bleues : « BLU » d'un côté et « 100 » de l'autre.
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION

- Prescription hospitalière (ATU) réservée aux spécialistes en oncologie médicale ou cancérologie.
- Surveillance particulière pendant le traitement.

H Dispensation en pharmacie à usage intérieure (rétrocession) sur commande après autorisation de l'ANSM.

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE¹

Posologie initiale : 300 mg (3 comprimé dosés à 100mg) une fois par jour en continu.

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

Adaptation possible par palier de 100 mg en fonction de la tolérance individuelle :

Dose minimale = 100 mg / j

Dose maximale = 400 mg / j

Suspension en cas d'EI > grade 2.

Reprise possible après résolution.

IH ou IR	Légères à modérées	Pas d'adaptation
	Sévères	Prudence, pas de données



1 prise / jour le matin de préférence à la même heure, en dehors des repas (au moins 1 h avant ou 2 h après la prise de nourriture)

Oubli depuis moins de 16 h : prendre immédiatement la dose oubliée et poursuivre le traitement habituellement

Oubli depuis plus de 16 h : ne pas prendre la dose oubliée, poursuivre le traitement à l'heure habituelle le lendemain

Vomissement => ne pas prendre de dose supplémentaire, poursuivre le traitement à l'heure habituelle le lendemain

Oublis et ou vomissements à noter dans le carnet de suivi⁵

SURVEILLANCES 1,3

◆ Statut PDGFRA	◆ Recommandé avant l'initiation
◆ NFS, iono, fonctions rénale et hépatique	◆ Avant puis régulièrement et selon clinique
◆ Fonction thyroïdienne	
◆ Effets sur le système nerveux central (SNC) (troubles cognitifs, du sommeil, de la parole, vertiges, hallucinations)	◆ Surveillance clinique pendant le traitement et jusqu'à 30 jours après la dernière prise Tests cognitifs recommandés avant l'initiation puis régulièrement et selon clinique
◆ Fonction gastro-intestinale (nausées, vomissements, diarrhées, constipation)	◆ Avant puis régulièrement et selon clinique
◆ Tension artérielle	
◆ Grossesse	◆ Test de grossesse recommandé avant l'initiation Contraception efficace pendant le traitement puis jusqu'à 6 semaines après la dernière prise

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse / CAT
Contre-indication	Millepertuis	↘ concentrations plasmatiques (C°) des ITK (inefficacité)
Association déconseillée	Inhibiteurs du CYP3A4 <i>Inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés, pamplemousse...</i>	↗ C° avapritinib (toxicité) => si association inévitable, diminuer la posologie de départ à 100 mg / jour + surveillance
	Inducteurs du CYP3A4 <i>carbamazépine, rifampicine, phénytoïne...</i>	↘ C° avapritinib (inefficacité) => surveillance si association inévitable
	Autres thérapies antinéoplasiques ou radiothérapie	Il est recommandé d'attendre attendre au moins 2 semaines ou 5 demi-vies
A prendre en compte	Anti-sécrétoires anti-H2 et IPP	Risque de ↘ biodisponibilité des ITK car absorption digestive pH-dépendante Les antiacides ne doivent pas être pris dans les 3-4 heures avant ou après l'administration d'avapritinib
	Substrats CYP2C9, CYP3A4 et BCRP avec MTE <i>fentanyl, warfarine, statine, immunosuppresseur, phénytoïne, ergotamine, quinidine...</i>	Possible altération de l'exposition et/ou la distribution de ces substrats
	Phytothérapie, tisanes	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (exemple : Hedrine) => Contacter votre OMEDIT ou votre CRPV si besoin

BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; IPP : Inhibiteurs de pompes à protons ; P-gp : glycoprotéine-P ; MTE : marge thérapeutique étroite



Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive)

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1, 3, 5

Toxicité & fréquence	Prévention et conduite à tenir	
Hématologique		
Anémie, neutropénie, thrombopénie	Très fréquent	Surveillance biologique et clinique. Grade 3 ou 4 : Suspension du traitement jusqu'à régression de l'effet. Reprise du traitement à la même dose ou à une dose réduite (avis spécialiste).
Saignements intracrâniens	Fréquent	Consultation en urgence en cas céphalée, trouble de la vision. Grade 1 ou 2 : suspension du traitement jusqu'à régression, reprise à dose réduite (avis spécialiste). Récurrence ou grade 3 ou 2 : arrêt définitif.
Gastro-intestinale		
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Très fréquent	Fractionner l'alimentation, boissons entre les repas, éviter les aliments frits, gras ou épicés... Si vomissement : ne pas reprendre ni doubler la prise suivante. Traitement antiémétique et réhydratation selon la sévérité (voir fiche gestion des EI 5). Grade ≥ 2 (>1 vomissement/j, ↘ apports alimentaires) : avis spécialiste pour adaptation/arrêt.
Diarrhées	Très fréquent	Bonne hydratation (≥ 2L /j), privilégier une alimentation pauvre en fibre (féculents, carotte, banane...), éviter certains aliments (café, boissons glacées, laitages, alcool, fruits-légumes crus, céréales, gras, épices...). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité +/- anti-infectieux selon étiologie ⁵ . Grade ≥ 2 : avis spécialiste pour adaptation ou interruption (voir RCP).
Système nerveux central		
Troubles cognitifs, du sommeil, de l'humeur, vertiges, céphalées	Très fréquent	Surveillance clinique. Grade 2 ou 3 : suspension du traitement jusqu'à résolution, reprise à la même dose ou à dose réduite (avis spécialiste) Grade 4 : arrêt définitif.
Dermatologique		
Rash	Très fréquent	Savon doux sans parfum, photoprotection, hydratation cutanée... Emollients +/- antalgiques +/- dermocorticoïdes +/- traitement des surinfections selon la sévérité ⁵ . Grade ≥ 2 : avis spécialiste pour adaptation ou interruption (voir § 4.2 du RCP).
Syndrome Mains-Pieds	Fréquent	Savon doux sans parfum, hydratation cutanée plusieurs fois par jour, éviter soleil et exposition à la chaleur, vêtements et chaussures trop serrées, travaux irritants pour les mains et pansements adhésifs. Prise en charge selon la forme et le grade : tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher sans frotter, topiques émollients et/ou kératolytiques +/- antalgiques +/- dermocorticoïdes. Grade ≥ 2 : avis spécialiste pour adaptation ou interruption (voir § 4.2 du RCP).
Généraux		
Œdèmes, fatigue, fièvre		Règles hygiéno-diététiques, temps de repos dans la journée, activité physique même modérée. Élévation des pieds en position assise, alimentation à faible teneur en sel, éviter les vêtements serrés. Traitement symptomatique (diurétique) en cas de prise de poids rapide et inattendue. Grade ≥ 3 : avis spécialiste pour adaptation ou interruption (voir RCP).



D'autres EI peuvent survenir : constipation, hypertension, infections, dyspnée, altération du bilan biologique, alopecie, changement de couleur des poils... (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 27/07/2020) : 1 – [RCP \(FDA\)](#) ; 2 – [Référentiel des ATU nominatives ANSM](#) ; 3 - Documentation fournie par le laboratoire ; 4 - [Thésaurus IM de l'ANSM 09/2019](#) ; 5 - 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