Riprétinib QINLOCK®

Fiche Professionnels de santé
V2, décembre 2024

Mécanisme d'action et indications AMM [1]

ITK
KIT, PDFGRA



- Thérapie ciblée : **inhibiteur de tyrosine kinase** → maintient la kinase à l'état inactif, inhibant la signalisation en aval et la prolifération des cellules cancéreuses.
- Indication : traitement des patients adultes atteints d'une **tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée**, **ayant reçu au préalable** un traitement par **au moins trois inhibiteurs de la kinase, dont l'imatinib.**

Présentation et caractéristiques [1]



- Comprimé ovale, blanc à blanc-cassé, portant l'inscription « DC1 » sur une face ; dosé à **50 mg**
- Flacon de 90 cp avec fermeture de sécurité enfant
- Conservation à température ambiante.
- Ne pas déconditionner dans un pilulier.

Prescription et dispensation [2]

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville

Posologie & modalités de prise [1]

Posologie usuelle recommandée : **150 mg/jour** (soit 3 comprimés de 50 mg), en une seule prise quotidienne ; traitement en continu. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.
Adaptations possibles (cf. § 4.2 RCP) : la dose réduite recommandée en cas d'effets indésirables est de 100 mg/jour.

- IR **légère ou modérée** : aucun ajustement posologique
- IR **sévère** (Cl < 30 mL/min) : absence de données

- IH **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique
- IH **sévère** : absence de données, surveillance étroite

Modalités de prise : 1 prise/jour
à heure fixe, pendant ou en dehors du repas
Comprimés à avaler entiers avec un verre d'eau

- **En cas d'oubli d'une prise de moins de 8h** : prendre la dose manquée. **En cas d'oubli d'une prise de plus de 8h** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi[4].
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi[4].

Surveillances spécifiques [1]

Tension artérielle	Surveillance régulière. Si hypertension de grade 3 (***PA systolique ≥ 160 mmHg ou PA diastolique ≥ 100 mmHg, nécessitant un traitement médical ou un traitement plus intensif que celui précédemment prescrit***) : suspension de traitement jusqu'à ce que les symptômes aient disparu et que la tension artérielle soit stabilisée. Arrêt définitif du traitement si hypertension de grade 4 (***mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence***)
Fonction cardiaque	Surveillance régulière par échocardiogramme ou ventriculographie isotopique. Arrêt définitif du traitement en cas de dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche de grade 3 (***↘ symptomatique de la fraction d'éjection répondant au traitement***) ou grade 4 (***insuffisance cardiaque réfractaire ou mal contrôlée due à une ↘ de la fraction d'éjection***)
Dermatologique	Cas de carcinome épidermoïde cutané et de mélanome rapportés. Surveillance régulière tout au long du traitement. Risques de complications de cicatrisation des plaies. Suspension du traitement au moins 3 jours avant et après intervention chirurgicale mineure et au moins 5 jours avant et après intervention majeure. Reprise du traitement selon jugement de la cicatrisation des plaies. Potentiel phototoxique du riprétinib : conseiller au patient d'éviter/réduire au minimum toute exposition à la lumière directe du soleil, aux lampes UV et autres sources de rayonnement UV.
Contraception	Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant la semaine suivant la dernière prise. En cas d'utilisation de contraceptifs hormonaux systémiques, utiliser en complément une méthode de contraception barrière.
Grossesse Allaitement	Traitement déconseillé pendant la grossesse ; l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement et pendant au moins une semaine après la dernière prise.

©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES [1,3]

Voie métabolique principale : CYP3A4/5

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Association déconseillée	**Inhibiteurs puissants du CYP3A ou de la P-gp** *Chardon-Marie, clarithromycine, inhibiteurs de protéase, orange de Séville, pamplemousse, posaconazole, réglisse*	↗ Concentration (C°) plasmatique du riprétinib (**toxicité**). Administration avec prudence et sous surveillance. La consommation de jus de pamplemousse n'est pas recommandée.
	Inducteurs puissants ou modérés du CYP3A *Carbamazépine, millepertuis, phénytoïne, rifampicine*	↘ C° plasmatique du riprétinib (**inefficacité**). Si l'administration concomitante avec un inducteur puissant ne peut être évitée : porter la posologie de 150 mg 1 fois/jour à 150 mg 2 fois/jour (selon ce schéma, si oubli d'une dose dans un délai ≤ 4h : prendre la dose oubliée dès que possible ; si oubli d'une dose dans un délai ≥ 4h : ne pas prendre la dose oubliée et poursuivre le schéma posologique). Surveiller la réponse clinique et la tolérance.
Précaution d'emploi	**Inhibiteurs de la BCRP** *Ciclosporine, eltrombopag*	↗ C° plasmatique du riprétinib et de son métabolite actif (**toxicité**). Utiliser avec prudence.
	Substrats de la P-gp *Dabigatran, digoxine*	↗ C° plasmatique du substrat associé (**toxicité**). Utiliser avec prudence.
	Substrats du BCRP *(irinotécan, rosuvastatine, sulfasalazine)* **et de la MATE-1** *(metformine)*	Risque d'↗ C° plasmatique du substrat associé (**toxicité**). Aucune étude clinique menée
A prendre en compte	**Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles**	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; MATE-1 : multidrug and toxin extrusion-1 ; P-gp : glycoprotéine-P

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
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Alopécie	Conseils hygiéniques (voir fiche patient)
Affections gastro-intestinales	
Effets digestifs : constipation, diarrhée, nausées, vomissements	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de **constipation** : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récidives). Surveillance du transit. Avis spécialiste grade ≥ 3 (***constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne***). En cas de **diarrhée** : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée[4]). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***augmentation de plus de 7 selles/j par rapport à l'état habituel***) + surveillance (NFS, fièvre). En cas de **nausées/vomissements** : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements[4]). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation***).
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Arthralgie et myalgie	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité (usage local ± par voie orale). En cas de courbatures, masser la zone douloureuse avec une crème antalgique chauffante ; possibilité d'associer un antalgique par voie orale. En cas de contractures/crampes, masser la zone douloureuse avec une crème myorelaxante ; possibilité d'associer un décontractant musculaire par voie orale. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (***douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne***).
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Dyspnée, toux	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et radiologiques adaptées. Avis spécialiste pour suspension si dyspnée de grade ≥ 3 (***essoufflement au repos***) ou toux de grade ≥ 3 (***symptômes sévères, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne***).
Affections cutanées	
Syndrome mains-pieds	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement selon les formes (modérées, hyperkératosique ou inflammatoire ; voir fiche d'aide à la prise en charge du syndrome mains-pieds[4]). Avis spécialiste pour suspension si grade ≥ 2 (***modifications cutanées type exfoliation, bulles, saignement ou hyperkératose, avec douleur ; interférant avec les activités instrumentales***).
Affections vasculaires	
Hypertension artérielle	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance ; automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 100***).
Troubles généraux	
Céphalées, fatigue	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). **Céphalées** : traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***douleur sévère interférant avec les activités de la vie quotidienne***). **Fatigue :** surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne***)
Œdèmes périphériques	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de prise de poids rapide et inattendue, la mise en place d'un traitement symptomatique peut être nécessaire (diurétiques). Avis spécialiste pour suspension si grade ≥ 3 (***écart > 30% en volume entre les membres, déviation macroscopique des contours anatomiques habituels, interférence avec les activités élémentaires***).

D'autres EI peuvent survenir : spasmes musculaires, sècheresse cutanée, ↗ de la lipase, perte de poids…(liste non exhaustive, voir RCP).

Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre CRPV et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 04/12/2024) : 1 - RCP ; 2 - RSP ANSM ; 3 - Thésaurus IM de l'ANSM 06/2024 ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omedit-fiches-cancer.fr