



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATION AAP POST AMM¹

ITK
KIT, PDGFR α ,
PDGFR β , TIE2,
VEGFR2 et BRAF



- Thérapie ciblée : **inhibiteur de la protéine kinase** → empêche la croissance et la propagation des cellules cancéreuses en bloquant une enzyme qui stimule la croissance cellulaire.
- 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.**

D'autres indications hors AMM peuvent être proposées

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

- Comprimé ovale, blanc à blanc-cassé, portant l'inscription « DC1 » sur une face
- Flacon de 90 comprimés
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services de cancérologie/oncologie médicale
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies hospitalières (rétrocession) **H**

POSITOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ¹

Posologie usuelle recommandée : **150 mg/jour** (soit 3 comprimés de 50 mg), en une seule prise quotidienne, en continu

Adaptations possibles selon tolérance (voir § 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** (CLcr < 30mL/min) : absence de données
- IH **légère** : aucun ajustement posologique
- IH **modérée ou 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 suivi⁴.
- 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 suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ NFS, plaquettes	◆ Surveillance régulière avant chaque cure.
◆ Tension artérielle	◆ Surveillance régulière. Suspension de traitement si grade 3 (hypertension niveau 2 : PA systolique ≥ 160 mmHg ou PA diastolique ≥ 100 mmHg) . 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 (MUGA). Arrêt du traitement en cas de dysfonctionnement ventriculaire systolique gauche de grade 3 (diminution symptomatique de la fraction d'éjection répondant au traitement)
◆ Dermatologique	◆ Risque d'apparition de carcinome épidermoïde cutané (CEC). Surveillance dermatologique régulière tout au long du traitement. Risque d'EI sur la cicatrisation des plaies. Suspension du traitement pendant au moins 3 jours avant et après une intervention chirurgicale mineure et au moins 5 jours après une intervention majeure. Reprise en fonction de la cicatrisation
◆ Contraception	◆ Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins une semaine après la dernière dose de riprétinib. En cas d'utilisation de contraceptifs hormonaux systémiques, utiliser une méthode de contraception barrière supplémentaire
◆ 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

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Association déconseillée	Inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de la P-gp <i>Clarithromycine, inhibiteurs de protéase, itraconazole, pamplemousse, posaconazole, voriconazole</i>	↗ Concentration (C°) plasmatique du ripretinib (toxicité). Administration avec prudence et sous surveillance
	Inducteurs puissants du CYP3A4 <i>Carbamazépine, millepertuis, phénytoïne, rifampicine</i>	↘ C° plasmatique du ripretinib (inefficacité). Si administration concomitante : augmentation de la fréquence d'administration. Si inducteur puissant : augmenter la posologie à 150 mg deux fois/jour (si oubli d'une dose ≤ 4h suivant l'heure habituelle: prendre la dose oubliée dès que possible ; si oubli d'une dose ≥ 4h suivant l'heure habituelle : ne pas prendre la dose oubliée. Poursuivre le schéma habituel)
Précaution d'emploi	Inhibiteurs de la BCRP <i>Cyclosporine A, eltrombopag</i>	↗ Concentration (C°) plasmatique du ripretinib (toxicité).
	Substrats de la P-gp <i>digoxine, dabigatran etexilate</i>	↗ des concentrations plasmatiques du substrat associé (toxicité)
	Substrats du BCRP (Rosuvastatine, sulfasalazine, irinotécan) et de la MATE-1 (Metformine)	↗ des concentrations plasmatique du substrat associé (toxicité)
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 ; 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	
Diarrhée	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). 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 pour suspension si <u>grade ≥ 3</u> (augmentation de plus de 7 selles/j par rapport à l'état habituel) ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre).
Nausées, vomissements	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique (forme lyoc ou suppositoire) ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 3</u> (≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation , voir § 4.2 du RCP).
Constipation	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récurrences). Surveillance du transit. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 3</u> (constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) ; voir § 4.2 du RCP).
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Arthralgie	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité (antalgique par voie orale ± usage local). Avis spécialiste pour suspension si <u>grade ≥ 2</u> (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales).
Myalgie	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité (usage local ± par voie orale). <u>En cas de courbatures</u> , masser la zone douloureuse avec une crème antalgique chauffante ; possibilité d'associer un antalgique par voie orale. <u>En cas de contractures/crampes</u> , masser la zone douloureuse avec une crème myorelaxante ; possibilité d'associer un décontractant musculaire par voie orale. Avis spécialiste pour suspension si <u>grade ≥ 2</u> (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 <u>grade ≥ 3</u> (essoufflement au repos) ou toux de <u>grade ≥ 3</u> (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 <u>grade ≥ 2</u> (modifications cutanées type exfoliation, bulles, saignement ou hyperkératose, avec douleur ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne).
Troubles généraux	
Céphalées	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Avis spécialiste pour suspension si <u>grade ≥ 3</u> (douleur sévère interférant avec les activités 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 <u>grade ≥ 3</u> (écart > 30% en volume entre les membres, déviation macroscopique des contours anatomiques habituels, interférence avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) ; voir § 4.2 du RCP).

D'autres EI peuvent survenir : fatigue, spasmes musculaires, peau sèche, augmentation 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 06/03/2023) : 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](#)