



## MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS ATU 1,2

- Thérapeutique ciblée : **inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) sélectif des récepteurs KIT (mutation D816V) et PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alpha) (mutation D842V) 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 cohorte<sup>2</sup>** : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de GIST inopérables ou métastatiques présentant une mutation D842V du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes alpha (PDGFRA), et non éligibles à un essai clinique en France.

ITK  
KIT,  
PDGFRA



## PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES 1,2

- 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 demande d'accès au traitement auprès du laboratoire<sup>2</sup>.

### POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE<sup>1</sup>

Posologie initiale : 300 mg (3 comprimé dosés à 100 mg) 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 jusqu'à une dose minimale de 100 mg / j (voir § 4.2 RCP).

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 suivi<sup>5</sup>

## SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES 1,2

- ◆ NFS, bilan de coagulation, ionogramme,
- ◆ Fonction rénale,
- ◆ Fonction hépatiques (*transaminases, bilirubine sérique*)

⇒ Tous les mois et selon clinique

- ◆ Effets sur le système nerveux central (SNC) (*troubles cognitifs, du sommeil, de la parole, vertiges, hallucinations*)
- ◆ Imagerie cérébrale (*si suspicion d'hémorragie intracrânienne*)

⇒ - Surveillance clinique pendant le traitement et jusqu'à 30 jours après la dernière prise  
- Tests cognitifs (FACT-COG et MoCA) selon le PUT<sup>2</sup>  
FACT-COG : FACT-Fonction Cognitive ; MoCA : Montreal cognitive assessment

- ◆ Fonction gastro-intestinale (*nausées, vomissements, diarrhées, constipation*)

- ◆ Tension artérielle
- ◆ ECG (*troubles du rythme ou de la conduction*)

⇒ Régulièrement et selon clinique  
Prudence avec les médicaments torsadogènes

- ◆ Poids (*risque d'œdèmes, surtout chez patients de 65 ans et plus*)

- ◆ Grossesse

⇒ Contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 4 semaines après la dernière prise

# PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES <sup>1, 3</sup>

Voie métabolique principale : CYP3A4  
 Agit sur les concentrations des substrats du CYP2C9, CYP3A, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, BSEP,

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse / CAT
<b>Contre-indication</b>	<b>Millepertuis</b>	↘ concentrations plasmatiques (C°) des ITK ( <b>inefficacité</b> )
<b>Association déconseillée</b>	<b>Inhibiteurs du CYP3A4</b> <i>Inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés, pamplemousse...</i>	↗ C° avapritinib ( <b>toxicité</b> ) => si association inévitable, diminuer la posologie de départ à 100 mg / jour + surveillance
	<b>Inducteurs du CYP3A4</b> <i>carbamazépine, rifampicine, phénytoïne...</i>	↘ C° avapritinib ( <b>inefficacité</b> ) => surveillance si association inévitable
<b>A prendre en compte</b>	<b>Anti-sécrétoires anti-H2 et IPP</b>	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
	<b>Substrats CYP2C9, CYP3A, BCRP, P-gp, MATE1 et MATE2-K avec MTE</b> <i>fentanyl, warfarine, statine, immunosuppresseur, phénytoïne, ergotamine, quinidine...</i>	Possible altération de l'exposition et/ou la distribution de ces substrats
	<b>Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles</b>	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (exemple : Hedrine)

BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; IPP : Inhibiteurs de pompes à protons ; P-gp : glycoprotéine-P ; MTE : marge thérapeutique étroite ; BSEP : bile salt export pump ; MATE : multidrug and toxic compound extrusion



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

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

## GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) <sup>1, 4</sup>

Toxicité	Conduite à tenir
<b>Hématologique</b>	
Anémie, neutropénie	Surveillance clinique et biologique adaptée (cf. page 1). <b>Grade 3 ou 4 (Hb &lt; 8 g/dL, PNN &lt; 1 G/L, plaquettes &lt; 50 G/L)</b> => suspension du traitement jusqu'à régression de l'effet. Reprise du traitement à la même dose ou à une dose réduite (avis spécialiste).
Thrombopénie, hémorragies	<b>Céphalées, troubles de la vision</b> : consultation en urgence. <b>Saignements intracrâniens</b> : arrêt immédiat et définitif quelque soit le grade.
<b>Gastro-intestinale</b>	
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient) ; Traitement antiémétique et réhydratation selon la sévérité (voir fiche gestion des EI <sup>4</sup> ). <b>Grade ≥ 3 (≥ 6 vomissements/j, apports alimentaires et hydriques insuffisants, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation)</b> : avis spécialiste pour interruption/adaptation (voir § 4 2 RCP).
Diarrhées, douleurs abdominales	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient) ; Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité +/- anti-infectieux selon étiologie <sup>4</sup> . <b>Grade ≥ 3 (+ 7 selles /j, incontinence...)</b> : avis spécialiste pour interruption/adaptation (voir § 4 2 RCP).
<b>Système nerveux central</b>	
Troubles cognitifs, du sommeil, de l'humeur, vertiges, céphalées	Surveillance clinique adaptée (cf. page 1). <b>Grade 2 ou 3 (modérés ou sévères)</b> : suspension du traitement jusqu'à résolution, reprise à la même dose ou à dose réduite (avis spécialiste). <b>Grade 4 (intervention urgente requise)</b> : arrêt définitif (voir § 4 2 RCP), recherche saignements intracrâniens.
<b>Dermatologique</b>	
Eruption cutanée	Emollients +/- antalgiques +/- dermocorticoïdes +/- traitement des surinfections selon la sévérité <sup>4</sup> . <b>Grade ≥ 3 (&gt; 30% de la surface corporelle ; impact / activités élémentaires de la vie quotidienne ; surinfection nécessitant une antibiothérapie)</b> : avis spécialiste pour interruption/adaptation (voir § 4.2 du RCP).
Syndrome Mains-Pieds	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient) ; Prise en charge selon la forme et le grade : tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher sans frotter, topiques émoullissants et/ou kératolytiques +/- antalgiques +/- dermocorticoïdes. <b>Grade ≥ 3 (modifications cutanées sévères + douleur ; impact / activités élémentaires de la vie quotidienne)</b> : avis spécialiste pour interruption/adaptation (voir § 4.2 du RCP).
<b>Généraux</b>	
Œdèmes, fatigue, fièvre	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient) Traitement symptomatique (diurétique) en cas de prise de poids rapide et inattendue. <b>Grade ≥ 3 (Écart &gt; 30 % en volume entre les membres ; déviation macroscopique des contours anatomiques habituels ; impact / activités élémentaires de la vie quotidienne)</b> : avis spécialiste pour interruption/adaptation (voir § 4.2 du RCP).



D'autres EI peuvent survenir : constipation, hypertension, allongement QT, 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.

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

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 27/01/2021) : 1 – [RCP](#) ; 2 – [Protocole d'utilisation thérapeutique 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](#)