

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 419, cod (L01EX19): DCI RIPRETINIBUM

I. Indicații: GIST (face obiectul unui contract cost volum)

Ripretinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) în stadiu avansat, care au făcut tratament anterior cu trei sau mai mulți inhibitori de kinaze, inclusiv cu imatinib.

II. Criterii de includere:

- Pacienți cu diagnostic de GIST în stadiu avansat, care au progresat în urma tratamentului cu imatinib, sunitinib și regorafenib sau care au intoleranță la oricare dintre aceste tratamente.
- ECOG 0-2.

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Doze si mod de administrare:

Doza recomandată este de 150 mg ripretinib (trei comprimate de 50 mg), administrată o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente.

Comprimatele trebuie luate în fiecare zi la aceeași oră, cu sau fără alimente. Medicii prescriptori trebuie să instruiască pacienții să înghită comprimatele întregi și să nu le mestece, divizeze sau sfărâme. Pacienții nu trebuie să ingereze comprimatele dacă acestea sunt sparte, crăpate sau dacă nu sunt intacte, deoarece efectele potențiale ale acestor modificări nu au fost evaluate.

Dacă pacientul uită să ia o doză de Ripretinib în decurs de 8 ore de la momentul administrării obișnuite, acesta trebuie instruit să o ia cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la momentul programat obișnuit.

Dacă pacientul uită o doză cu mai mult de 8 ore față de ora la care este luată de obicei, acesta trebuie instruit să nu ia doza omisă și doar să reia schema terapeutică obișnuită cu administrare în ziua următoare.

În cazul în care apar vărsături după administrarea Ripretinib, pacientul nu trebuie să ia o doză de substituție și trebuie să reia schema terapeutică în ziua următoare, la ora obișnuită.

V. Modificările dozei:

Pot fi necesare întreruperi ale administrării dozei sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală.

Doza redusă recomandată în caz de reacții adverse este de 100 mg, administrată oral, o dată pe zi. Tratamentul cu Ripretinib trebuie oprit definitiv la pacienții care nu pot tolera doza de 100 mg administrată o dată pe zi pe cale orală.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sindromul de eritrodizestezie palmo-plantară (SEPP)

SEPP a apărut la pacienții tratați cu ripretinib. În funcție de severitate, administrarea ripretinibului trebuie întreruptă și apoi reluată la aceeași doză sau la doză redusă.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a fost observată în asociere cu utilizarea de ripretinib. Tratamentul cu ripretinib nu trebuie inițiat decât dacă tensiunea arterială este reglată în mod corespunzător. Tensiunea arterială trebuie monitorizată, după cum este indicat din punct de vedere clinic.

În funcție de severitate, administrarea ripretinibului trebuie întreruptă și apoi reluată la aceeași doză sau la doză redusă sau tratamentul trebuie oprit definitiv.

Insuficiență cardiacă

Insuficiența cardiacă (inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă acută, insuficiență ventriculară stângă acută și disfuncție diastolică) a fost observată în asociere cu utilizarea de ripretinib.

Fracția de ejeție trebuie evaluată prin ecocardiogramă sau scanare cu interval de achiziție multiplu (MUGA) înainte de inițierea tratamentului cu ripretinib, precum și în timpul tratamentului, în funcție de indicațiile clinice.

Administrarea de ripretinib trebuie oprită definitiv în caz de disfuncție sistolică a ventriculului stâng de gradul 3 sau 4.

Siguranța ripretinibului nu a fost evaluată la pacienți cu o fracție de ejeție ventriculară stângă la momentul inițial sub 50%.

Malignități cutanate

Carcinomul cutanat cu celule scuamoase (CCS) și melanomul au fost raportate la pacienții tratați cu ripretinib.

La inițierea tratamentului cu ripretinib și în mod regulat în timpul tratamentului, trebuie efectuate evaluări dermatologice.

Leziunile cutanate suspecte trebuie tratate prin rezecție și evaluare dermatologică.

Tratamentul cu ripretinib trebuie continuat la aceeași doză.

Complicații ale cicatrizării plăgilor

Nu s-au efectuat studii oficiale pentru a evalua efectul ripretinibului asupra cicatrizării plăgilor. Pot apărea complicații care afectează cicatrizarea plăgilor la pacienții tratați cu medicamente care inhibă calea de semnalizare a factorului de creștere endotelial vascular (FCEV). Prin urmare, ripretinibul are potențialul de a afecta negativ procesul de cicatrizare a plăgilor.

Tratamentul cu ripretinib trebuie întrerupt cu cel puțin 3 zile înainte de și după operații chirurgicale minore și cu cel puțin 5 zile înainte de și după operații chirurgicale majore.

Ulterior, după operația chirurgicală, tratamentul cu ripretinib poate fi reluat, în funcție de evaluarea clinică a cicatrizării adecvate a plăgii.

Fototoxicitate

Ripretinibul prezintă un potențial de fototoxicitate.

Se recomandă ca pacienților să li se sugereze să evite sau să reducă la minimum expunerea la lumina directă a soarelui, la lămpi solare și la alte surse de radiații ultraviolete, din cauza riscului de fototoxicitate asociat cu utilizarea de ripretinib. Pacienții trebuie instruiți să

folosească măsuri precum îmbrăcăminte de protecție (mâneci lungi și pălărie) și creme cu protecție solară cu factor de protecție mare.

Inhibitori și inductori ai CYP3A

Ripretinibul este un substrat al CYP3A.

Administrarea concomitentă a ripretinibului cu inhibitorul puternic al CYP3A și al glicoproteinei P (gp-P) itraconazol a determinat creșterea expunerii plasmatice la ripretinib.

Se recomandă precauție la administrarea ripretinibului concomitent cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A și ai P-gp.

Administrarea concomitentă a ripretinibului cu rifampicina, un inductor puternic al CYP3A, a determinat scăderea expunerii plasmatice la ripretinib. Prin urmare, trebuie evitată administrarea cronică de inductori puternici sau moderați ai CYP3A concomitent cu ripretinib.

Intoleranță la lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

În studiile clinice nu s-au observat diferențe relevante clinic între pacienții vârstnici (cu vârsta > 65 de ani) și cei mai tineri (cu vârsta ≤ 65 și ≥ 18 ani).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Sunt disponibile doar date clinice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă [clearance-ul creatininei (Cl_{cr}) <30 ml/min].

Nu s-a stabilit o doză recomandată de Ripretinib la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu s-a stabilit o doză recomandată de Ripretinib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”