



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

ITK  
RET

- Thérapie ciblée : **inhibiteur du récepteur à tyrosine kinase (ITK) RET** (réarrangé pendant la transfection) impliqué dans la croissance tumorale, la néoangiogenèse pathologique et la progression métastatique du cancer.
- Indications : en monothérapie dans le traitement
  - des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un **cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé** présentant une mutation du gène RET
  - des patients adultes atteints d'un **cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé** présentant une fusion du gène RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET
  - des patients adultes atteints d'un **cancer de la thyroïde avancé** présentant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib [*Pas de prise en charge définie à ce jour*]
  - des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un **CMT avancé** présentant une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique **après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib** [*Continuité de traitement*]

## PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES 1



- Gélule grise opaque, dosée à **40 mg**, avec les mentions « Lilly », « 3977 » et « 40 mg »
- Gélule bleue opaque, dosée à **80 mg**, avec les mentions « Lilly », « 2980 » et « 80 mg »
- Boîte de 56 gélules en plaquettes thermoformées

- Conservation à température ambiante,
- Ne pas déconditionner dans un pilulier.

## PRESCRIPTION ET DISPENSATION 2

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale et de cancérologie.
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville (AMM) ou pharmacies hospitalières (*Continuité de traitement*)  

Posologie usuelle recommandée : - poids < 50 kg : **240 mg/jour**, en 2 doses séparées, **120 mg/prise, 2 prises/jour**  
- poids ≥ 50 kg : **320 mg/jour**, en 2 doses séparées, **160 mg/prise, 2 prises/jour**

Traitement en continu jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Adaptations possibles (voir § 4.2 RCP) : interruption de traitement et/ou réduction de dose selon la tolérance

Modification de la dose	Adultes et adolescents < 50kg	Adultes et adolescents ≥ 50kg
1 <sup>ère</sup> réduction de dose	80 mg deux fois par jour	120 mg deux fois par jour
2 <sup>ème</sup> réduction de dose	40 mg deux fois par jour	80 mg deux fois par jour
3 <sup>ème</sup> réduction de dose	Non applicable	40 mg deux fois par jour

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE 1



- IR **légère, modérée** ou **sévère** : aucun ajustement posologique



- IH **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique
- IH **sévère** : diminuer la posologie à 80 mg/prise, 2 prises/jour

Modalités de prise : 2 prises/jour

à heures fixes, pendant ou en dehors des repas

- En cas d'oubli** : 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<sup>4</sup>.
- 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<sup>4</sup>.

## SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES 1

◆ Fonction cardiaque ( <i>tension artérielle, intervalle QT</i> )	Surveillance régulière de la tension artérielle. ➡ Risque d'allongement de l'intervalle QT : surveillance de l'ECG et dosage des électrolytes sériques 1 semaine après le début du traitement, puis au moins une fois par mois pendant les 6 premiers mois et si cliniquement indiqué.
◆ Fonction hépatique (ALAT, ASAT)	➡ Surveillance biologique toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement, tous les mois pendant les 3 mois de traitement suivants et si cliniquement indiqué.
◆ Fonction pulmonaire	➡ Surveillance de l'apparition de symptômes évocateurs de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ou de pneumopathie inflammatoire (dyspnée, toux, fièvre...)
◆ Contraception	➡ Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et durant au moins la semaine qui suit la dernière prise.
◆ Grossesse/Allaitement	➡ Traitement non recommandé pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement et durant la semaine qui suit la dernière prise.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Association déconseillée	<b>Inducteurs puissants du CYP3A4</b> Carbamazépine, millepertuis, phénytoïne, rifampicine...	↘ Concentration (C°) plasmatique du selpercatinib ( <b>inefficacité</b> )
	<b>Substrats du CYP2C8</b> Buprénorphine, montélukast, répaglinide...	↗ C° plasmatique des substrats ( <b>toxicité</b> )
	<b>Substrats du CYP3A4</b> Avanafil, buspirone, darunavir, ébastine, midazolam, naloxéol, simvastatine...	↗ C° plasmatique des substrats ( <b>toxicité</b> )
Précaution d'emploi	<b>Inhibiteurs puissants du CYP3A4</b> Clarithromycine, inhibiteurs de protéase, pamplemousse, posaconazole	↗ C° plasmatique du selpercatinib ( <b>toxicité</b> ) → Réduire la dose de selpercatinib de 50 % en cas de co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A
	<b>Substrats de P-gp</b> Atorvastatine, bisoprolol, ciclosporine, colchicine, dabigatran, digoxine	↗ C° plasmatique des substrats ( <b>toxicité</b> ) → Prudence en cas d'association inévitable, en particulier pour les substrats avec une MTE
A prendre en compte	<b>Antisécrétoires antihistaminiques H2</b> (cimétidine), IPP	Risque de ↘ biodisponibilité du selpercatinib (absorption pH-dépendante ; <b>inefficacité</b> ) → Administrer le selpercatinib au moins 2 heures avant ou 10 heures après la prise d'un anti-H2. Prendre le selpercatinib au cours d'un repas, en cas d'utilisation concomitante avec un IPP.
	<b>Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles</b>	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : <b>HEDRINE</b> )

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; MTE : marge thérapeutique étroite ; 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
<b>Affections cardiaques</b>	
Allongement QT	Surveillance régulière du ionogramme sanguin (K <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> et Ca <sup>2+</sup> corrigée), en particulier si facteur de risque d'hypokaliémie (diarrhée, vomissements, diurétique hypokaliémiant coprescrit...). Correction des déséquilibres électrolytiques. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 3</b> ( <b>QTc ≥ 501 ms sur au moins 2 ECG différents</b> ) ; voir § 4.2 du RCP). Conseils hygiéno-diététiques en cas de palpitations (voir fiche patient).
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Eruption cutanée	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émoullit ± traitement des surinfections selon la sévérité.
<b>Affections du système nerveux</b>	
Céphalées, fatigue	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). <b>Céphalées</b> : traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 3</b> ( <b>douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne</b> ) ; voir § 4.2 du RCP). <b>Fatigue</b> : surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 3</b> ( <b>fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne</b> ) ; voir § 4.2 du RCP).
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Effets digestifs : constipation, diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit, douleurs abdominales	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). <b>En cas de constipation</b> : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récidives). Surveillance du transit. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 3</b> ( <b>constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne</b> ) ; voir § 4.2 du RCP). <b>En cas de diarrhée</b> : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 3</b> ( <b>augmentation de 7 selles ou plus/j par rapport à l'état habituel</b> ) ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre). <b>En cas de nausées/vomissements</b> : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 3</b> ( <b>≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation</b> ) ; voir § 4.2 du RCP).
<b>Affections vasculaires</b>	
Hémorragie	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Avis médical en cas de saignement important.
Hypertension artérielle	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance ; automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 3</b> ( <b>PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 100 mmHg ; nécessitant un traitement médical</b> ) ; voir § 4.2 du RCP).
<b>Troubles généraux</b>	
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 si <b>grade ≥ 3</b> ( <b>écart &gt; 30% en volume entre les membres, déviation macroscopique des contours anatomiques habituels, interférence avec les activités élémentaires de la vie quotidienne</b> ) ; voir § 4.2 du RCP).
<b>Investigations</b>	
Élévation des ALAT et ASAT	Surveillance biologique adaptée (voir page 1). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 3</b> ( <b>ALAT et/ou ASAT &gt; 5-20 x LSN ou &gt; 5 x LSN pendant plus de 2 semaines</b> ) ; voir § 4.2 du RCP).



D'autres EI peuvent survenir : hypersensibilité, pneumopathie, sécheresse buccale, thrombocytopénie, vertiges... (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 09/12/2024) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 08/2023](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omedit-fiches-cancer.fr](http://www.omedit-fiches-cancer.fr)