



RIBOCICLIB [KISQALI®]

Inhibiteur des kinases cycline-dépendantes 4 et 6 (CDK4 et 6)



Traitement du cancer du sein

- Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas. Ils ne doivent pas être mâchés, écrasés ni coupés avant l'ingestion. Aucun comprimé ne doit être avalé s'il est cassé, fendu ou dégradé de toute autre manière.
- Le traitement par ribociclib doit être administré de façon cyclique selon un schéma 3/1 comprenant 21 jours consécutifs de traitement suivis par 7 jours sans traitement.

En cas d'oubli ou de vomissements, prendre la dose normale suivante à l'heure habituelle. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose omise.

Une mauvaise observance peut nuire à l'efficacité du traitement.

Ribociclib est indiqué en association avec une hormonothérapie : les effets indésirables pouvant être causés par ces médicaments doivent également être considérés.

- Prescription hospitalière réservée aux spécialistes et services en cancérologie et oncologie médicale
- Dispensation en pharmacie de ville

- Tous les effets indésirables ne sont pas décrits dans cette fiche. Une information plus complète est disponible dans les « Résumé Caractéristique Produit » (RCP), disponibles sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Plus d'informations sur les cancers, à destination des professionnels de santé et des patients sur : <http://e-cancer.fr/> rubriques « Professionnels de santé » et « Patients et proches ».
Déclarer les effets indésirables (professionnels de santé ou patients) auprès de l'ANSM sur : <http://www.anism.sante.fr>.
- Thésaurus des interactions médicamenteuses disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

Face à un événement indésirable survenant sous ribociclib, les étiologies autres qu'un effet de celui-ci ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont à considérer. En cas d'événement indésirable grave qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être

suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Neutropénie très fréquemment observée et pouvant être de grade 3 ou 4

- Vérifier le statut vaccinal des patients en se référant aux recommandations vaccinales en vigueur adaptées aux patients atteints de cancers¹.
- Pas de prophylaxie anti-infectieuse systématique recommandée.
- Si neutropénie de grade 3 ou 4 (PNN <1000/mm³) : réduction de dose, report du début du cycle ou interruption du ribociclib à envisager par l'équipe hospitalière.

Neutropénie fébrile peu fréquente en pratique clinique – fièvre ET taux de PNN < 500/mm³ ou < 1 000/mm³ et attendu < 500/mm³

dans les 48 h = **SITUATION D'URGENCE THÉRAPEUTIQUE**

- Informer les patients des symptômes évocateurs : fièvre, hypothermie, frissons, sueurs, grave détérioration de l'état général ou symptômes locaux évocateurs d'une infection.
- Inviter les patients à prendre leur température si sensation de sueurs ou frissons et les informer que certains médicaments peuvent masquer la fièvre (ex. : anti-inflammatoires, paracétamol, corticoïdes).
- Si température > 38,3 °C ou < 36 °C, ou = 38 °C 2 fois à 1 h d'intervalle : contacter d'urgence l'équipe hospitalière pour prévoir une NFS, l'arrêt momentané du traitement par ribociclib et l'initiation d'un éventuel traitement antibiotique probabiliste large spectre.

Anémie

- Informer les patients des symptômes évocateurs de l'anémie : fatigue, essoufflement à l'effort, palpitations, pâleur, étourdissements, vertiges.
- Identifier et traiter toute autre cause possible (carentielle, hormonale, hémolytique, dysplasique, etc.).
- Si anémie de grade 3 ou 4 (taux Hb < 8 g/dL) : réduction de dose, report du début du cycle ou interruption du ribociclib à envisager par l'équipe hospitalière.
- Si taux Hb < 10 g/dL : traitement à envisager par l'équipe hospitalière. Objectif : atteindre un taux d'Hb entre 10 et 12 g/dL.

Thrombopénie peu fréquente en pratique clinique - bulles hémorragiques = **SITUATION D'URGENCE THÉRAPEUTIQUE**

- Informer les patients des symptômes évocateurs : bulles hémorragiques intrabucales, purpura, gingivorragie, rectorragie, hématomes, épistaxis, hématurie.
- Si thrombopénie de grade 1 et plus : minimiser les pratiques qui pourraient induire des saignements.
- Si thrombopénie de grade 3 ou 4 (numération plaquettaire < 50 000/mm³) : réduction de dose, report du début du cycle ou interruption du ribociclib à envisager par l'équipe hospitalière.
- Si syndrome hémorragique cutané et *a fortiori* muqueux : information sans délai de l'équipe hospitalière.

Allongement de l'intervalle QT et troubles électrolytiques

- Éviter la co-administration de ribociclib avec des médicaments ayant un potentiel d'allongement de l'intervalle QT connu.
- Contrôle des électrolytes sériques par l'équipe hospitalière avant et pendant le traitement et correction de toute anomalie.
- ECG avec mesure de l'intervalle QTcF avant le début du traitement, à J14 environ du 1^{er} cycle, au début du 2nd cycle puis si cliniquement indiqué ou augmentation de la dose.
- Information à donner aux patients : éviter de s'automédicamenter, informer tous les professionnels de santé pour éviter les interactions médicamenteuses, symptômes cliniques nécessitant une consultation médicale (syncope, lipothymie, perte de connaissance, malaise, palpitations).
- Si QTcF est > 480 ms : contacter l'équipe hospitalière pour arrêt du traitement par ribociclib.

Diarrhée

- Informer les patients de la survenue très fréquente de cet effet indésirable et de la nécessité de signaler rapidement toute modification de leur transit intestinal.
- Conseiller de restreindre les aliments facilitateurs du transit : café, boissons glacées, lait, céréales, alcool, jus de fruits, fruits et légumes crus.
- Déterminer le grade de la diarrhée. Exclure une cause infectieuse.
- Suivre le poids et l'état d'hydratation du patient. Le bilan électrolytique (notamment la kaliémie) et un suivi de la créatinine peuvent être nécessaires.
- **Diarrhée non compliquée** (grade 1-2 sans complication) : mesures hygiéno-diététiques (réhydratation, régime sans résidu) ; traitement médicamenteux (diosmectite, racécadotril, lopéramide) +/- solutés de réhydratation oraux (non remboursés).
- L'utilisation de microorganismes anti-diarrhéiques (type *saccharomyces boulardii*) est contre-indiquée chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central ou immunodéficients.
- **Diarrhée compliquée** (grade ≥ 3 ou compliquée par crampes abdominales moyennes à sévères, nausées/vomissements, altération du performance status, fièvre, sepsis, neutropénie, saignements ou déshydratation) : adresser le patient à l'équipe hospitalière.

Nausées – Vomissements principalement en début de traitement, peu observés en pratique clinique

- Pas de nécessité d'instaurer un traitement prophylactique systémique.
- Évaluer régulièrement la survenue de nausées/vomissements et le cas échéant suivre le poids et l'état d'hydratation.
- Si nausées/vomissements : informer les patients des mesures hygiéno-diététiques telles que privilégier les aliments froids/tièdes, éviter les repas lourds, faire plusieurs petits repas, boire avant ou après les repas, privilégier les boissons gazeuses fraîches, éviter le tabac, adapter si besoin l'heure de prise du médicament, maintenir une position assise pendant 30 min après le repas.
- Traitement : métopimazine, métoclopramide. Sétron à discuter en 2^{de} ligne (pas de données spécifiques dans cette situation).
- Contacter l'équipe hospitalière si vomissements non contrôlés et persistants – dégradation de l'état général – complications.

1. Pour plus d'informations, se référer aux recommandations vaccinales en vigueur notamment celles chez les personnes immunodéprimées ou aspléniques sur le site du Haut Conseil de la santé publique : <https://www.hcsp.fr>.

Face à un événement indésirable survenant sous ribociclib, les étiologies autres qu'un effet de celui-ci ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont à considérer. En cas d'événement indésirable grave qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être

suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Stomatite

- En prévention, recommander les soins buccodentaires standards : bilan dentaire et examens réguliers, brossage régulier des dents avec brosse souple et dentifrice au fluor sans menthol, nettoyage régulier des appareils dentaires amovibles. Éviter : sodium lauryl sulfate, bains de bouche avec alcool, antifongiques ou antiseptiques (en l'absence d'infection documentée), alcool et tabac.
- Adapter le traitement au grade de la stomatite :
 - proposer une adaptation de l'alimentation en fonction de la gêne fonctionnelle ;
 - si asymptomatique ou symptômes légers (grades 1 et 2) : bain de bouche au bicarbonate de sodium ;
 - si douleur (grade 2) : corticoïdes locaux en l'absence de surinfection en bain de bouche (ex. : prednisolone ou dexaméthasone) ou gel/crème (ex. : clobétasol 0,05 %), antalgiques ;
 - si douleur sévère (grade 3) : adresser le patient à l'équipe hospitalière pour suspension du traitement.
- Si suspicion de surinfection : prélèvements à visée microbiologique et si besoin traitements antifongiques, antiviraux ou antibiothérapies selon le cas.

Toxicités hépatiques – En pratique clinique, les hépatotoxicités de grade 3 ont été plus fréquemment rapportées avec ribociclib qu'avec palbociclib et abémaciclib.

- Chez l'insuffisant hépatique, une surveillance de la fonction hépatique doit être effectuée par l'équipe hospitalière ainsi qu'une adaptation de la posologie.
- Si toxicité hépatique : adresser le patient à l'équipe hospitalière.

Alopécie pouvant être induite par l'hormonothérapie associée mais effet pouvant être potentialisé par l'inhibiteur de CDK4 et 6

- Proposer un accompagnement et des soins de support par une socio-esthétique.
- Éliminer une autre cause associée (carence martiale, dysthyroïdie) ou la présence d'une alopécie persistante sous-jacente.
- Un traitement topique de support par minoxidil à 2 %, 1 ml deux fois par jour, peut être proposé en l'absence de contre-indications.
- Les patients peuvent aussi être orientés vers un dermatologue.

Sècheresse cutanée et Prurit

- Informers les patients des mesures préventives : soins dermocosmétiques adaptés, application journalière d'émollient sur peau humide, privilégier les douches aux bains chauds, sécher la peau sans frotter, utiliser une protection solaire adaptée, éviter les vêtements serrés et préférer les vêtements en coton et fibre naturelle.
- Sècheresse cutanée et/ou prurit léger ou localisé (grade 1) : utiliser une crème émolliente sans parfum ;
- Prurit de grade ≥ 2 : dermocorticoïde fort (ex. : bétaméthasone) +/- anti-H1 *per os* non associé à un allongement du QT.
- Prurit de grade ≥ 3 : un avis dermatologique est nécessaire.

Exanthème maculo-papuleux et réactions cutanées graves dont Syndrome de Steven-Johnson et nécrolyse épidermique toxique

- Grade 1 ou 2 : traitement par émollients et dermocorticoïdes si besoin.
- Devant toute éruption cutanée notamment si elle est étendue (> 30 % de la surface corporelle), rechercher les signes de gravité généraux, dermatologiques et biologiques nécessitant l'arrêt immédiat du traitement et l'orientation du patient en urgence vers un spécialiste et/ou une hospitalisation. Informer l'oncologue référent.

Autre toxicité dermatologique : vitiligo

- Informers les patients de la potentielle survenue d'une dépigmentation de la peau et de la nécessité de contacter un dermatologue pour diagnostic initial.

Toxicités pulmonaires : pneumopathie

- Informers les patients de signaler sans délai l'apparition aiguë et/ou l'aggravation inexplicite de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre).
- Adresser sans délai le patient à l'équipe hospitalière.

Fatigue

- Rechercher systématiquement la fatigue lors des consultations et le cas échéant évaluer son intensité et rechercher des facteurs contributifs pouvant être traités (comorbidités, douleur, dépression, anxiété, anémie, infection, hypothyroïdie, dénutrition, déficit en vitamines, déséquilibre électrolytique, perturbation du sommeil, etc.).
- Conseils à donner aux patients : pratiquer une activité physique adaptée régulière (peut être prescrite et prise en charge financièrement), organiser et adapter leurs activités, se divertir, éviter les écrans dans l'heure qui précède l'endormissement.

Augmentation de la créatinine sérique

- Peuvent ne pas refléter une véritable baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) ou une insuffisance rénale.
- Si augmentation pendant le traitement : effectuer une évaluation plus approfondie afin d'exclure une insuffisance rénale.

DÉTECTER DES INTERACTIONS

Pour plus d'informations, se référer aux RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

Le ribociclib est principalement métabolisé par le CYP3A4.

Effets d'autres substances actives sur ribociclib

- L'utilisation concomitante de ribociclib et d'**inhibiteurs puissants** du **CYP3A4** doit être évitée. Si cette co-administration ne peut être évitée, la dose de ribociclib doit être réduite conformément aux recommandations du RCP et une surveillance étroite de la survenue d'une toxicité doit être réalisée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients traités avec des inhibiteurs du CYP3A4 modérés ou faibles.
- L'utilisation concomitante d'**inducteurs puissants** du **CYP3A4** doit également être évitée en raison du risque de diminution de l'efficacité du ribociclib. L'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A4 peut également conduire à un risque de manque d'efficacité.

Effets des aliments sur ribociclib

Ce médicament ne doit pas être pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

Effets du ribociclib sur d'autres substances actives

- Le ribociclib est un **inhibiteur modéré (à 400 mg) à puissant (à 600 mg)** du **CYP3A4**. Une attention particulière est recommandée lors de l'administration concomitante avec des substrats sensibles du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite.
- Les études *in vitro* ont montré que le ribociclib a un **potentiel d'inhibition** des activités des transporteurs **P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 et BSEP**. Une attention particulière et une surveillance de l'apparition de toxicité sont recommandées lors d'utilisation concomitante avec des substrats sensibles de ces transporteurs ayant une marge thérapeutique étroite.



INFORMER VOTRE PATIENT

Les comprimés de ribociclib (KISQALI®) contiennent de la **lécithine de soja**, ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'arachide ou au soja.

Ce que le patient doit signaler sans délai à son médecin

- Symptômes évocateurs d'une neutropénie fébrile (température > 38,3 °C ou < 36 °C, ou égale à 38 °C deux fois à 1 h d'intervalle, frissons, sueurs, grave détérioration de l'état général ou signes d'appel infectieux).
- Apparition aiguë et/ou aggravation inexplicée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre).
- Tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

Contraception, grossesse et fertilité

- Se référer au RCP du médicament.
- Le ribociclib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.
- Chez les femmes en âge de procréer, prescrire une contraception non hormonale et efficace (dispositif intra-utérin au cuivre + préservatif ou contraception définitive) au cours du traitement et pendant au moins 3 semaines après l'arrêt du traitement.

Informations générales

- Le patient doit signaler la prise de médicaments à l'ensemble des professionnels de santé qui l'accompagnent.
- L'automédication n'est pas recommandée.



L'intégralité du référentiel est disponible sur le site de l'INCa

N° du médecin prescripteur :

ISBN : 978-2-37219-918-6 / ISBN NET : 978-2-37219-919-3

RÉF. FICRIBOCICLIB22

Les médicaments de cette classe pharmacologique ne sont pas interchangeables.