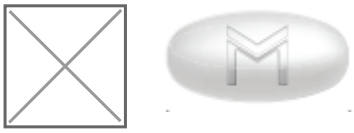
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE ONCOLIEN®

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

ADAGRASIB - Adagrasib (KRAZATI)®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Inhibiteur de RAS GTPase	200 mg	

Indications AMM

Autorisation d'Accès compassionnel (arrêt des AAC le 15/03/25)

Patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec mutation KRAS G12C présentant une progression de leur maladie :

- précédemment traités en situation métastatique par l'ensemble des traitements disponibles comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF ainsi qu'un traitement par trifluridine/tipiracil ou par régorafénib,
- ou qui ne sont pas éligibles à ces traitements.

Les patients présentant des tumeurs avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) doivent avoir reçu un traitement antérieur par inhibiteur de point de contrôle, ou ne pas être éligibles à ces traitements.

Les patients présentant des tumeurs considérées comme porteuses de la mutation BRAF V600E doivent avoir reçu un traitement antérieur par encorafénib et cétuximab, ou ne pas être éligibles à ces traitements.

Cancer bronchique non à petites cellules avancé ou métastatique :

- en présence d'une mutation de KRAS p.G12C
- ayant échappé à une seconde ligne de traitement par docetaxel
- ou non éligible à un traitement par docetaxel

Pour les autres indications justifier la demande.

Posologie - Mode d'administration

Deux prises par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors des repas	
	

- Posologie (seul ou en association au cétuximab) : **600 mg** (3 comprimés de 200 mg) **deux fois par jour**
- Adaptation de dose possible jusqu'à 600mg/j en fonction de la tolérance
- En cas d'oubli : prendre la prise oubliée si retard < 4h
- En cas de vomissements : ne pas prendre de prise supplémentaire mais attendre la prise suivante
- Comprimés **à avaler entiers** avec un verre d'eau, sans être coupés, broyés, dispersés ou mâchés
- En cas de difficultés à avaler : disperser les comprimés dans 120 ml d'eau non gazeuse à température ambiante, sans les écraser. Ne pas utiliser d'autres liquides. Remuer jusqu'à ce que le comprimé soit dispersé puis boire

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

immédiatement. Le mélange peut être blanc avec de petits morceaux de comprimé qu'il ne faut pas mâcher. Le contenant doit être rincé avec une quantité supplémentaire de 120 ml d'eau qu'il convient de prendre immédiatement

- Comprimés à prendre, **à heure fixe**, pendant ou en dehors d'un repas (la prise avec la nourriture peut améliorer la tolérance)
- Conservation < 25 °C, ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier.

Conditions de prescription et délivrance

Prescription réservée aux **spécialistes en oncologie** ou aux **médecins compétents en cancérologie**.

Critères requis avant l'initation d'adagrasib :

- ECG avec un intervalle QT ? 480 msec
- kaliémie et magnésémie normales
- absence de traitement concomitant connu pour syndrome d'allongement du QT
- absence d'antécédents familiaux ou médicaux de syndrome congénital du QT long
- absence de pneumopathie interstitielle

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Hématologie			
Anémie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance NFS régulière.
Lymphopénie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance NFS régulière.
Métabolisme et nutrition			
Hyponatrémie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance du bilan biologique.
Affection du système nerveux			
Vertiges	TRES FREQUENT	1 à 4	Prudence lors de la conduite de véhicule
Cardiaque			
Allongement de l'intervalle QT	TRES FREQUENT	1 à 4	Eviter l'utilisation concomitante de KRAZATI et d'autres produits susceptibles d'allonger l'intervalle QT. Surveillance des patients à risque. Surveillance ECG et ionogramme sanguin dont kaliémie.
Affection respiratoires			
Pneumopathie interstitielle	FREQUENT	1 à 4	Surveillance clinique de la survenue ou l'aggravation de symptômes évocateurs d'une pneumopathie interstitielle (dyspnée, toux, fièvre). Consultation médicale si majoration des symptômes.
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	TRES FREQUENT	1 à 4	Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques. Adaptation posologique en fonction du grade de toxicité.
Nausées/Vomissements	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques. Adaptation posologique en fonction du grade de toxicité.
Perte d'appétit	TRES FREQUENT	1 à 4	Repas fractionnés en plusieurs prise de petite quantité

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Augmentation amylasémie	TRES FREQUENT	1 à 2	Surveillance par un bilan régulier
Augmentation lipasémie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance par un bilan régulier
Affection hépatobiliaire			
Hépatotoxicité	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance du bilan hépatique avant l'initiation du traitement et pendant 3 mois minimum. Rapprocher la surveillance chez les patients présentant une élévation des transaminases.
Rénale et urinaire			
Augmentation de la créatinine sérique	TRES FREQUENT	1 à 2	Surveillance par un bilan régulier.
Effets généraux			
Fatigue	TRES FREQUENT	1 à 4	Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager
Œdèmes périphériques	TRES FREQUENT	1 à 2	Surveillance de la prise de poids, habits adaptés avec vêtements, chaussettes et chaussures non serrés. Prescription possible de bas de contention et d'un régime hyposodé
Stérilité			
Infertilité	FREQUENCE INDETERMINEE		

Populations particulières et recommandations

- **Patients âgés ? 65 ans :** pas d'adaptation de dose.
- **Insuffisance rénale :** pas d'adaptation de dose.
- **Insuffisance hépatique :** pas d'adaptation de dose



Bilan biologique

NFS, bilan hépatique, bilan rénal



Grossesse et allaitement

Contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (absence de données cliniques).



Surveillance clinique

Surveillance ECG, pneumopathies, affections dermatologiques

Métabolismes et transporteurs

	3A4/5	2B6	2C9	2D6	P-gp	BCRP
Substrat						
Inducteur						
Inhibiteur						

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Informations métabolismes: Le niveau de force des inhibiteurs est en cours d'évaluation.

Interactions médicamenteuses majeures

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Inducteurs puissants du CYP3A : **diminution des concentrations plasmatiques en adagrasib (KRAZATI®) pouvant mener à un échec thérapeutique**

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Antiépileptiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone **Antibiotiques et autres** : rifampicine, rifabutine, efavirenz, oxcarbazepine, bosentan, névirapine	**Conseil(s) :** Eviter l'utilisation concomittante avec les inducteurs puissants du CYP3A.

EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

Inhibiteurs puissants du CYP3A : **augmentation des concentrations plasmatiques en adagrasib (KRAZATI®) pouvant majorer les effets indésirables.**

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil etc. **Antifongiques azolés** : fluconazole, kétonazole, voriconazole, etc. **Antibiotiques macrolides** : clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine) **Antirétroviraux inhibiteurs de protéase** : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir, etc. **Autre :** cimétidine	**Conseil(s) :** Eviter l'utilisation concomitante avec les inhibiteurs du CYP3A.

Substrats du CYP3A4 et/ ou CYP2C9 : **majoration du risque de survenue d'effets indésirables de ces médicaments.**

Antihypertenseurs et antiarythmiques: Amiodarone, carvedilol, diltiazem, verapamil, quinidine, clopidrogel, amlodipine, nifedipine **Anticoagulants** : Rivoraxaban, apixaban, warfarine, fluindione, acenocoumarol **Immunosuppresseurs** : Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus **Antirétroviraux** : Atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir **Antiépileptiques** : carbamazepine, phénytoïne, acide valproïque, phénobarbital **Autres médicaments** : Alprazolam, midazolam, clonazepam, zolpidem, zopiclone, amitriptiptyline, clomipramine, clozapine, colchicine, cortisol, cyclophosphamide, désogestrel, fentanyl, méthadone, mirtazapine, prasugrel, rosuvastatine, simvastatine, sertraline, ticagrelor, dexamethasone, oxycodone, tramadol, clarythromycine, rifabutine, loratadine	**Conseil(s) :** Eviter l'utilisation concomitante avec les substrats du CYP3A4 dont la marge thérapeutique est étroite. Eviter l'utilisation concomitante avec les substrats du CYP2C9 dont la marge thérapeutique est étroite.

Substrats du CYP2D6 : **majoration du risque de survenue d'effets indésirables de ces médicaments.**

Analgésiques : codéine, méthadone, tramadol, dextrométhorphane, oxycodone. **Antiarythmiques :** flécainide, diltiazem **Béta-bloquants :** carvédilol, métoprolol, timolol, propranolol **Antidépresseurs :** amitriptyline, clomipramine, duloxétine, fluoxétine, fluvoxamine, imipramine, miansérine, paroxétine, venlafaxine… **Antiémétiques :** dompéridone, sétrons, métoclopramide **Antipsychotiques :** halopéridol, rispéridone **Autres**: Tamoxifène	**Conseil(s) :** **Précaution d'emploi**. Aucune adaptation posologique, surveillance clinique en cas d'association. Eviter l'utilisation concomitante avec les substrats du CYP2D6 dont la marge thérapeutique est étroite.

Substrats P-gp *(liste non exhaustive, anticancéreux non reportés)* : **majoration du risque de survenue d'effets indésirables de ces médicaments.**

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Cardiovasculaires : Digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, quinidine, clopidogrel, bisoprolol, celiprolol, diltiazem,verapamil, colchicine **Antirétroviraux** : Saquinavir, maraviroc, atorvastatine **Immunodépresseurs** : Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus **Autres**: Lopéramide, ondansetron, citalopram, methadone, phenobarbital, venlafaxine, atorvastatine, fluvastatine, repaglinide	**Conseil(s) :** Eviter l'utilisation concomitante avec les substrats de la P-gp dont la marge thérapeutique est étroite.

Avec les médicaments susceptibles d'augmenter l'intervalle QT : **majoration du risque d'effets indésirables** par addition de toxicité.

Médicaments hypokaliémiants: Diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B **Antiarythmiques :** Quinidine, amiodarone, sotalol, flécaïnide, propafénone, etc **Antihistaminiques H1 Anti-infectieux :** Cotrimoxazole, erythromycine, kétoconazole, itraconazole, miconazole, moxifloxacine,etc **Neuroleptiques :** Amilsupride, chlorpromazine, clozapine,cyamémazine, halopéridol, lévopromazine, loxapine, olanzapine, rispéridone, sulpiride, tiapride, etc **Autres :** Antidépresseurs imipraminiques, citalopram, lithium, torémifène, etc	**Conseil(s) :** Eviter l'utilisation concomitante avec les médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance régulière de l'ECG doit être effectuée.

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Inhibiteurs du CYP 3A4 : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Gingko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Poivre noir, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteurs du CYP3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Pouvant allonger l'intervalle QT : Boldo, Fucus, Ginseng asiatique, Orange de Séville, Pissenlit

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com