SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE ONCOLIEN®

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

ENTRECTINIB - ROZLYTREK®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Inhibiteur de kinases : TRK (TRKA, TRKB et TRKC), ROS1 et ALK	100mg , 200mg	

Indications AMM

Cancer bronchique non à petites cellules métastatique *ROS1*-positif. **Tumeur solide** métastatique ou non resecable chez les patients > 12 ans :

- porteuse du **gène de fusion NTRK** (Neurotrophic Tyrosine Receptor kinase) sans mutation de résistance détectée
- ayant progressé sous tous les autres traitements disponibles ou en impasse thérapeutique.

Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas	
En continu	

- Posologie
- chez l'adulte : 600 mg x1/ jour
- chez l'enfant à partir de 12 ans :

Surface Corporelle	Posologie
>1,5 m²	600 mg x1/jour
1,11 à 1,5 m²	500 mg x1/jour
0,91 à 1,10 m²	400 mg x1/jour

- Adaptation de la posologie jusqu'à 200 mg x1/ jour en fonction de la tolérance
- En cas d'oubli : prendre la dose si oubli < 12h
- En cas de vomissement **immédiat** après la prise, reprendre la dose dès que possible.
- Gélules **à avaler entières** avec un verre d'eau sans être ouvertes, mâchées, sucées ou croquées
- Gélules à prendre, **à heure fixe,** pendant ou en dehors d'un repas
- Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les gélules dans un pilulier.

Conditions de prescription et délivrance

- **ATU Nominative**.
- Disponible en **rétrocession**
- **Prescription hospitalière** réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une **surveillance particulière** pendant le traitement

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention

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

Hématologiques			
Anémie, Neutropénie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la NFS régulière. Arrêt du traitement si PNN < 1G/L, ou plaquettes < 50 G/L, ou hémoglobine ? 8 g/dL
GASTRO INTESTINALES			
Nausées, vomissements	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la perte de poids. Alimentation : i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide, iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Diarrhées	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.
Constipation	TRES FREQUENT	1 à 4	Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
Douleur abdominales	TRES FREQUENT	1 à 4	
Métaboliques			
Hyperuricémie	FREQUENT	1 à 4	Surveillance de l'uricémie régulière. En cas d' hyperuricémie symptomatique ou de grade 4, prescription possible d'un hypouricémiant, interruption temporaire de l'entrectinib et adaptation possible de la posologie.
Hépatotoxicité	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance par un bilan hépatique régulier. Adaptation posologique ou arrêt de traitement possible
Hypocalcémie, Hyperkaliémie, Hypophosphorémie, Hyperglycémie, hypoalbuminémie, hypercréatininémie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance par un bilan biologique régulier. Surveillance de la glycémie régulière.
TROUBLES RESPIRATOIRE			
Dyspnée, toux, infection pulmonaire	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance toux et dyspnée, consultation médicale si majoration des symptômes
Troubles généraux			
Dysgueusie	TRES FREQUENT	1 à 3	Alimentation tiède ou froid, ustensile de cuisine métallique à éviter
Diminution de l'appétit	TRES FREQUENT	1 à 4	Repas fractionnés en plusieurs prises de petite quantité
Troubles de la vision, vision floue, photophobie, diplopie	TRES FREQUENT	1 à 3	Examen ophtalmologique si troubles persistants. Adaptation posologique possible
TROUBLE DU SYSTEME NERVEUX			
Vertige, dysesthésie, maux de tête, confusion, amnésie, hallucinations	TRES FREQUENT	1 à 4	
TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES			
Fractures	FREQUENT		Surveillance par une ostéodensitométrie. Prescription de biphosphonate possible. Supplémentation en calcium et vitamine D possible

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

Arthralgie, Myalgie	TRES FREQUENT	1 à 3	Prescription possible d'antalgique et d'AINS
TROUBLES CARDIOVASCULAIRE			
Allongement de l'intervalle QT	FREQUENT		Surveillance ECG et ionogramme sanguin dont kaliémie. Adaptation posologique ou arrêt de traitement
Insuffisance cardiaque congestive	FREQUENT	1 à 4	Adaptation posologique ou arrêt de traitement

Populations particulières et recommandations

- **Insuffisance hépatique :** Métabolisation hépatique importante. Aucun ajustement de la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère. Aucune donnée en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère.
- **Insuffisance rénale :** Elimination rénale mineure. Aucun ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. Aucune donnée en cas d'insuffisance rénale sévère
- **Patients âgés :** En l'absence de données, prudence chez la personne âgée
- **Population pédiatrique :** indiqué à partir de 12 ans, adaptation des doses en fonction de la surface corporelle



Bilan biologique

NFS, bilan hépatique, uricémie, glycémie et ionogramme réguliers



Grossesse et allaitement

Grossesse contre-indiquée. Contraception obligatoire pendant le traitement et jusqu'à 5 semaines après l'arrêt. Contraception chez l'homme jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement Allaitement contre-indiqué pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 1 semaine après l'arrêt.



Surveillance clinique

ECG, FEVG

Métabolismes et transporteurs

	3A4/5
Substrat	
Inducteur	
Inhibiteur	

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

Interactions médicamenteuses majeures

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les inducteurs puissants du CYP3A4 : **diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique.**

Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone. **Antibiotiques** : rifampicine, rifabutine. **Autres:** efavirenz, bosentan, dexamethasone (usage systémique)	**Conseil(s) :** Association déconseillée. Surveillance clinique et/ou pharmacologique en cas d'association

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 : **augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables**

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil. **Antifongiques azolés** : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc. **Antibiotiques macrolides** : clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine). **Antirétroviraux inhibiteurs de protéase** : ritonavir, lopinavir/ritonavir, etc. **Autres** : Cimétidine	**Conseil(s) :** Association déconseillée. Adaptation posologique en cas d'association à 200 mg/j avec les inhibiteurs modérés et 100 mg/j avec les inhibiteurs puissants

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

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les médicaments allongeant l'intervalle QT : **augmentation du risque de torsades de pointe**

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) :** Association déconseillée

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les médicaments anti-acidité gastrique : **diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique.**

Anti-H2 : cimétidine, ranitidine **IPP** : es/omeprazole, pantoprazole, lansoprazole. Pansements gastro-intestinaux	**Conseil(s) :** Diminution de l'AUC et du Cmax de 25%. Espacer les prises entrectinib : > 2h avant ou 10h un anti-H2 ; > 2h avant ou après un protecteur gastrique

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les médicaments hépatotoxiques : **risque majoré d'hépatotoxicité**

Anesthésiques halogénés Analgésiques et anti-inflammatoires : celecoxib, indométacine, méloxicam, paracétamol (si sirdosage), sulindac **Antirétroviraux :** amprénavir, didanosine, indinavir, lamivudine, nelfinavir, névirapine, ritonavir, saquinavir, etc **Autres anti-infectieux:** acide clavulaniques, cyclines, itraconazole, kétoconazole, macrolides, nitrofurantoïne, sulfamides, terbinafine, etc **Cardiologie:** amiodarone, IEC, methyldopa, nicorandil, sartans, ticlodipine, etc **Antidépresseurs :** AD imipraminiques, paroxétine, sertraline, iproniazide **Antiépileptiques:** acide valproïque, barbituriques, carbamazepine, gabapentine, lamotrigine, phénytoine, prégabaline, topiramate **Autres médicaments SNC :** Phénothiazines, disulfirame, entacapone, sulpiride **Troubles métaboliques :** statines, sulfamides hypoglycémiants, répagliniqe, fibrates, orlistat, acarbose **Autres :** allopurinol, antihistaminiques H1 et H2,etc	**Conseil(s) :** Association déconseillée en l'absence d'évaluation de la pertinence clinique de l'interaction

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.

Phytothérapie hépatotoxique : Actée à grappes, Boldo, Cannelier de Chine, Chardon à glu, Créosotier, Eupatoire perfoliée, Germandrée petit chêne, Grande consoude, Hoffe, Impila, Jin Bu Huan, Kava, Menthe pouliot, Palmier de Floride Pelargonium, Persil, Petit Houx, Polygonum multiflorum, Prêle, Scutellaire latériflore, Thé, Tusanqi, Tussilage, levure rouge de riz

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

Inhibiteur du CYP3A4 : Pamplemousse (contre-indication), Orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Ginseng, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Phytothérapie allongeant le 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