SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE ONCOLIEN®

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

LAROTRECTINIB - VITRAKVI®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Inhibiteur de kinases : inhibiteur sélectif des récepteurs de la tropomyosine kinase (TRK)	25 mg , 100 mg, 20 mg/mL	

Indications AMM

- **Tumeurs solides** localement avancées ou métastatiques présentant **une fusion NTRK** (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*), réfractaires aux traitements standards ou en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

D'autres indications hors AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

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

- Posologie :
- Adulte : **100 mg x 2/jour** en continu
- Enfant : 1**00mg/m^2 x 2/ jour** sans dépasser 100 mg par dose (dose totale maximale de 200 mg/jour)
- Adaptations de doses possibles de jusqu'à 50 mg x 2/jour (jusqu'à *25 mg/m^2 x 2/jour chez l'enfant*) en fonction de la tolérance et de la fonction hépatique.
- En cas d'oubli : prendre la dose si retard < 6h [Drugdex 2020]
- En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante.
- Gélules **à avaler entières**, avec un verre d'eau, sans ne être ouvertes ni dissoutes ou dispersées. Une solution buvable est disponible. Les gélules et la solution buvable ont une biodisponibilité orale équivalente.
- Gélules **à prendre à heure fixe**, pendant ou en dehors des repas
- **La solution buvable à 20mg/mL nécessite l'utilisation d'une seringue orale de 1 ou 5 mL et un adaptateur de flacon (28 mm de diamètre) non fournis.**
- Conservation
- **Solution buvable** à conserver **entre 2°C et 8°C** dans les 30 jours après ouverture.
- Gélules à conserver < 25 °C, ne pas déconditionner les gélules dans un pilulier.

Conditions de prescription et délivrance

Disponible en **pharmacie de ville.**

La seule **indication thérapeutique ouvrant droit à la prise en charge** ou au remboursement par l'assurance maladie est : *« traitement du fibrosarcome infantile et des autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute »*

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Effets indésirables

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
Hématologique			
Anémie, leucopénie	TRES FREQUENT		Surveillance de la NFS régulière. Arrêt du traitement si plaquettes < 50 G/L, ou hémoglobine < 8 g/dL
Neutropénie	FREQUENT	3 - 4	Surveillance de la NFS régulière. Arrêt du traitement si PNN < 1G/L
Neurologique			
Vertiges	TRES FREQUENT		Surveillance des symptômes surtout les 3 premiers mois du traitement. Adaptation posologique ou arrêt de traitement possible
Troubles de la marche, paresthésie	FREQUENT		Surveillance des symptômes surtout les 3 premiers mois du traitement. Adaptation posologique ou arrêt de traitement possible
Gastro-intestinales			
Nausées Vomissements	TRES FREQUENT		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.
Constipation	TRES FREQUENT		Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
Dysgueusie	FREQUENT		Alimentation tiède ou froid, ustensile de cuisine métallique à éviter.
Musculo-squelettique			
Myalgie Faiblesse musculaire	TRES FREQUENT		Prescription possible d'antalgiques.
Autres			
Fatigue	TRES FREQUENT		Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager
Augmentation ALAT, ASAT	TRES FREQUENT		Surveillance par un bilan he?patique re?gulier. Adaptation posologique ou arrêt de traitement possible
Augmentation du poids	TRES FREQUENT		

Pour toute information complémentaire concernant les effets indésirables et leur gestion, consulter les « recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale » de l'Institut National du Cancer

Populations particulières et recommandations

- **Insuffisance hépatique :** Métabolisation hépatique importante. Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (dose initiale réduite de 50 %). Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère.
- **Insuffisance rénale** : Elimination rénale mineure. Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale.
- **Indice de performance ECOG >2 :** Aucune données d'efficacité et de sécurité ne sont disponibles chez les patients présentant un indice de performance ECOG >2
- **Population pédiatrique :** Aucune donnée chez les patients âgés de moins de 1 mois.
- **Patients âgés :** aucune adaptation de la posologie chez les patients âgés.



Bilan biologique

Bilan hépatique régulier (à l'instauration, mensuel les 3 premiers mois puis régulièrement) NFS, plaquettes



Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les hommes et les femmes pendant le traitement et 1 mois après. Allaitement contre-indiqué

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

Métabolismes et transporteurs

	3A4/5	2C8	2C9	2C19	UGT1A1	2B6	OATP1B1
Substrat							
Inducteur							
Inhibiteur							

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

Interactions médicamenteuses majeures

Effets d'autres agents sur le larotrectinib

- Avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, P-gp et BCRP : **augmentation des concentrations plasmatiques du larotrectinib, pouvant majorer les effets indésirables**

[3A4; P-gp] **Antihypertenseurs et antiarythmiques :** amiodarone, diltiazem, vérapamil, propranolol [P-gp] [3A4, P-gp] **Antifongiques azolés :** fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc. [3A4] **Antibiotiques macrolides :** clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine) [3A4] **Antirétroviraux inhibiteurs de protéase** : ritonavir, lopinavir/ritonavir, etc. [P-gp] **Antidépresseurs :** fluoxétine, paroxétine, sertraline [P-gp] **Immunosuppresseurs:** ciclosporine, tacrolimus **Autres:** cimétidine [3A4], atorvasttine [P-gp], tamoxifène [P-gp]	**Conseil(s) :** Association déconseillée. Surveillance clinique et/ou pharmacologique en cas d'association

- Avec les inducteurs puissants du CYP3A4, P-gp, BCRP : **diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Antiépileptiques : carbamazépine [P-gp; 3A4], oxcarbazépine [3A4], phénytoïne [3A4], fosphénytoïne [3A4], phénobarbital [3A4], primidone [3A4] **Antibiotiques :** rifampicine [P-gp; 3A4], rifabutine [P-gp; 3A4] **Autres:** efavirenz [3A4], bosentan [3A4], dexamethasone (usage systémique) [3A4], nevirapine [P-gp]	**Conseil(s) :** Association déconseillée. Surveillance clinique et/ou pharmacologique en cas d'association

Effets du larotrectinib sur d'autres agents

- Substrats du CYP inhibés par larotrectinib : **augmentation des concentrations plasmatiques des substrats pouvant favoriser les effets indésirables**

• **Substrats CYP3A4** **Antihypertenseurs et antiarythmiques** : amiodarone, diltiazem, verapamil **AVK** : warfarine, fluindione, acenocoumarol **Immunosuppresseurs** : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus **Antirétroviraux** : atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir Carbamazepine, clozapine, alprazolam, amitriptiptyline, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, prasugrel, ticagrelor, simvastatine • **Substrats 2B6 :** efavirenz, bupropion, névirapine, clopidogrel, prasugrel, sertraline	**Conseil(s) :** Association à prendre en compte. Surveillance rapprochée de l'INR en cas d'AVK.

- Substrats du CYP induites par larotrectinib : **diminution des concentrations plasmatiques des substrats pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

répaglinide, warfarine, tolbutamide, oméprazole	**Conseil(s) :** Association non cliniquement évaluée. Association à prendre en compte.

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

- Substrats des transporteurs AOTP1B1 : **augmentation des concentrations plasmatiques des substrats pouvant majorer les effets indésirables**

bosentan, ézétimibe, glibenclamide, repaglinide, valsartan et statines	**Conseil(s) :** Association non cliniquement évaluée. Association à prendre en compte.

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.

Inhibiteur du CYP 3A : jus de pamplemousse, jus d'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

Inducteur du CYP3A : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Pouvant majorer une hépatotoxicité : 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

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