SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE ONCOLIEN®

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

PRALSETINIB - Pralsetinib - GAVRETO®

Présentation

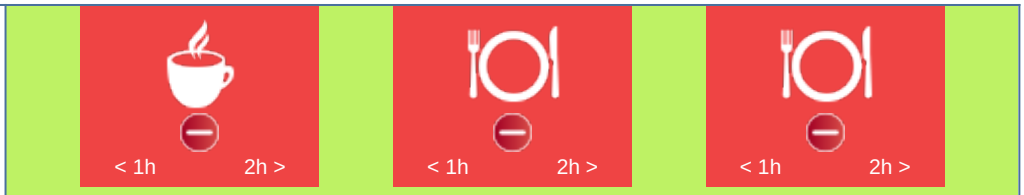
Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Inhibiteur de kinases : RET	100 mg	

Indications AMM

Accès précoces :

- **Cancer bronchique non à petites cellules** localement avancé ou métastatique présentant un réarrangement RET positif et traités précédemment par une chimiothérapie à base de platine (accès précoce post-AMM).
- **Carcinome médullaire de la thyroïde** métastatique, RET mutation positif, ayant progressé après un traitement par Vandetanib (Accès compassionnel)

Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, à jeun	
En continu	

- Posologie : **400mg x 1/j** en continu
- Adaptation des doses possibles
- jusqu'à 100 mg x 1/jour (par palier de 100 mg) en fonction de la tolérance et/ou en cas d'association à un inhibiteur puissant des CYP3A4
- à 800 mg x 1/jour en cas d'association avec un inducteur puissant des CYP3A4.
- En cas d'oubli : prendre la dose, si retard < 12 h ($t_{1/2}$ = 14h à la première prise, 22h au bout de plusieurs prises)
- 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 être ni ouvertes ni dissoutes ni dispersées
- Gélules à prendre à **heure fixe** et **en dehors des repas** (au plus tard 1h avant ou au plus tôt 2h après).
- Conservation <25°C, ne pas déconditionner les gélules dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

- Médicament en **Accès Précoce (CBNPC) et/ou compassionnel (autres).**
- Disponible en **rétrocession** *(prise en charge dans le cadre de l'accès précoce uniquement pour le traitement des 2èmes lignes et plus)*
- 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

Hématologique			
Lymphoménie, Neutropénie	TRES FREQUENT	1 à 3+	Surveillance de la NFS régulière (hebdomadaire le 1er mois puis mensuellement).
Anémie, Thrombopénie	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 - 3+	
Gastro-Intestinale			
Constipation	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 - 3	Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs
Diarrhée	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 - 3	Alimentation pauvre en fibres avec féculents, carotte, banane et éviter fruits et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques. Apparition dans les premiers jours de traitement : interruption parfois nécessaire et adaptation de la posologie.
Bouche sèche	TRES FREQUENT	1 - 2	
Musculo-squelettique			
Myalgies	TRES FREQUENT	1 - 2	Supplémentation possible en magnésium et oligoéléments. Prescription possible de myorelaxant ou d' antalgique. Eviter la prise d'AINS.
Cardio-vasculaire			
Hypertension	TRES FREQUENT	14 % grade 3	Mesure hebdomadaire puis mensuel au-delà du 1er mois. Consultation médicale si - PAS > 140 ou PAD > 90 après plusieurs mesures répétées ou si - PAS > 160 ou PAD > 100 - ou si hypertension symptomatique. Prescription d'un antihypertenseur possible. Si nécessaire adaptation de la posologie de l'antihypertenseur si préexistant ou instauration d'un traitement. Adaptation posologique ou arrêt du traitement possible.
Hémorragies Retard à la cicatrisation	FREQUENT	1 à 3	Surveillance des patients à risques (anticoagulants, anti-agrégant plaquettaires). Interruption du traitement 5 jours avant le geste invasif et jusqu' à 15 jours après. Eviter la prise d'AINS.
Pulmonaire			
Toux	TRES FREQUENT	1 - 2	Surveillance, consultation médicale si majoration des symptômes
Infections			
Pneumopathies	TRES FREQUENT	8 % grade 3-4	Surveillance toux et dyspnée, consultation médicale si majoration des symptômes. Arrêt définitif du traitement en cas de pneumopathie confirmée de grade 3 ou 4.
Hépatique			
Elévation des transaminases et des PAL	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 - 3+	Surveillance par un bilan hépatique régulier. Adaptation posologique ou arrêt de traitement possible.
Rénale			
Elévation de la créatinine	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 - 3+	Surveillance de la fonction rénale avant traitement puis régulièrement en cours de traitement.
Autre			
Hypocalcémie	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 - 3+	Surveillance régulière de la calcémie

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

Hyponatrémie	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 - 3+	Surveillance régulière de la natrémie
Hypophosphatémie	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 - 3+	Surveillance régulière de la phosphatémie
Générale			
Asthénie	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 - 3	Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager
Fièvre	TRES FREQUENT	1 - 2	Surveillance des signes d'alertes, notamment fièvre et frissons : consultation médicale si T° > 38,5°C Vaccination recommandée : grippe, pneumocoque. Contact avec des personnes malades à éviter.
Œdèmes	TRES FREQUENT	1 - 2	Surveillance de la prise de poids

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 : Aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. En l'absence de donnée, non recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale : Elimination rénale mineure (6%). Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (CLcr 30 -89 mL/min). En l'absence de donnée, non recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (CLcr < 15 mL/min) **Patients âgés** : Aucune adaptation posologique chez le sujet âgé > 65 ans

Population pédiatrique : Utilisation non recommandée en pédiatrie. Aucune donnée disponible



Bilan biologique

NFS, ionogramme, bilan hépatique et rénal



Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les femmes pendant le traitement et jusqu'à 1 semaine après
Contraception obligatoire chez les hommes pendant le traitement et jusqu'à 2 semaines après.
Allaitement contre-indiqué



Surveillance clinique

tension artérielle

Métabolismes et transporteurs

	1A2	2D6	3A4/5	P-gp	BCRP	2C8	2C9	MATE1	MATE2	OATP1B1	OATP1B3
Substrat											
Inducteur			!			!	!				
Inhibiteur			!			!	!				

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré
!	Compte-tenu du double profil du DCI PRALSETINIB (inhibiteur ou inducteur selon la littérature), l'impact sur le médicament « substrat » doit être évalué avec précaution, en particulier si l'index thérapeutique du substrat est étroit. Un suivi thérapeutique pharmacologique du substrat peut être recommandé s'il existe.

Interactions médicamenteuses majeures

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

- Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 et de la P-gp: **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** : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir, etc **Autres** : cimetidine, acide valproique	**Conseil(s) :** Association déconseillée. Surveillance clinique et pharmacologique recommandée en cas d'association. Diminution posologique : • 400mg/j à 200mg/j • 300mg/j à 200mg/j • 200mg/j à 100mg/j Reprise à dose antérieure après 5 demi-vies post-arrêt de l'inhibiteur

- Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 **: Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazepine, phénytoïne, fosphénitoïne, phénobarbital, primidone **Antibiotiques** : rifampicine, rifabutine **Autres** : efavirenz, bosentan	**Conseil(s) :** Association déconseillée. Suivi clinique en cas d'association. Adaptation posologique à 800 mg x 1/jour en cas d'association 7 jours après l'initiation de l'inducteur et jusqu'à 14 jours après l'arrêt.

- Avec les inhibiteurs du 2D6 : **Augmentation des concentrations plasmatiques du pralsetinib pouvant majorer les effets indésirables**

Antidépresseurs : fluoxetine, paroxetine **Autres** : bupropion, quinidine, terbinafine, cinacalcet, cimétidine , amiodarone, flecaine, haloperidol, levomepromazine, ritonavir	**Conseil(s) :** Surveillance clinique

Interaction sur les autres médicaments : **Attention avec les médicaments à marge thérapeutique étroite**

- Avec les médicaments substrats de la P-gp : **augmentation des concentrations plasmatiques des substrats pouvant majorer leurs effets indésirables**

Cardiovasculaire : digoxine, apixaban, rivaroxaban, dabigatran, diltiazem, phénytoïne, quinidine, verapamil, losartan, atorvastatine **Antirétroviraux** : saquinavir, maraviroc **Antibiotiques** : azithromycine, ciprofloxacine, lévofloxacine, rifampicine, tétracycline **Anticancéreux** : docétaxel, paclitaxel, etoposide, vinblastine, vincristine, vinorelbine, irinotécan **Opioïdes** : méthadone, morphine, lopéramide **Immunosuppresseurs** : ciclosporine, sirolimus, tacrolimus **Hormones** : cortisol, dexaméthasone, estradiol, prednisolone **Autres** : ondansétron, dompéridone, colchicine, méfloquine, phénobarbital	**Conseil(s) :** Surveillance clinique

- Avec les médicaments métabolisés par le CYP 3A4, 2C8, 2C9 (inhibiteur puis inducteur):

Cardiovasculaire : rivaroxaban [3A4], apixaban [3A4], sildénafil [3A4], tadalafil [3A4], amiodarone [3A4], simvastatine [3A4], atorvastatine [3A4], amlodipine [3A4], warfarine [2C9], fluindione [2C9], acénocoumarol [2C9] **[3A4] Immunosuppresseurs** : ciclosporine, tacrolimus, everolimus, sirolimus **Neurologique** : midazolam [3A4], alprazolam [3A4], zolpidem [3A4], zopiclone [3A4], phénytoïne [2C9] **[3A4] Antirétroviraux :** atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir **[3A4] Analgésiques :** fentanyl, buprénorphine, méthadone, morphiniques, tramadol **[2C8] :** paclitaxel, répaglinide	**Conseil(s) :** Association déconseillée. Surveillance clinique et/ou biologique. Surveillance INR si association avec AVK.

- Avec les médicaments excrétés par OATP1B1/OATP1B3/OAT1/MATE1/MATE2-K (inhibiteur) : **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les 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

[OATP1B1/B3] *:* bosentan, ézétimibe, glibenclamide, repaglinide, valsartan, fexofénadine, rosuvastatine, pravastatine, simvastatine, méthotrexate **[OAT1] :** quinidine, cisplatine, imatinib, oxaliplatine, metformine, cimétidine, famotidine, ranitidine aciclovir, ganciclovir, lamivudine	**Conseil(s) :** Association déconseillée. Surveillance clinique et biologique

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 3A4 : 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, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Poivre noir, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteur du CYP 3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Sauge, menthe verte

Pouvant favoriser une hypertension : Ginkgo Biloba, Orange de Séville, Petit Houx, Réglisse, Yohimbe

Pouvant favoriser une hémorragie : Ail, Angélique de Chine, Arnica, Bardane, Boldo, Bourrache, Café, camomille, Cannelle, Cassis, Chia, Curcuma, Céleri, Fennugrec, Ginkgo Biloba, Griffe de chat, Harpagophytum, Kava, Lavande, Lin, Maté, Onagre, Pélargonium, Piment de Cayenne, Quinine Rouge, Reine des Prés, Romarin, Réglisse, Safran, Sauge, Saule, Séné, Thé, Trèfle Rouge, huiles de poisson, vitamine E

Néphrotoxique : Andrographis, Aristoloches, Carambolier, Chardon à glu, Créosotier, Echinacées, Ephedra, Griffe de chat, Impila, Menthe pouliot, Persil, Réglisse, Saule, Thévétia du Pérou, Yohimbe

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 de Riz rouge

Pouvant majorer une hématotoxicité : Olivier, Luzerne

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