



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 m ²	600 mg x1/jour
1,11 à 1,5 m ²	500 mg x1/jour
0,91 à 1,10 m ²	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 **avalier 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
Hématologiques			



Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
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 froide, 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
Arthralgie, Myalgie	TRES FREQUENT	1 à 3	Prescription possible d'antalgique et d'AINS



Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
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

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

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

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

<p>Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil. Antifongiques azolés : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc. Antibiotiques macrolides : clarithromycine, télichromycine, etc. (sauf spiramycine). Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : ritonavir, lopinavir/ritonavir, etc. Autres : Cimétidine</p>	<p>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</p>
---	---

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



<p>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, moxifloxacin, etc Neuroleptiques : amisulpride, chlorpromazine, clozapine, cyamémazine, halopéridol, lévopromazine, loxapine, olanzapine, rispéridone, sulpiride, tiapride, etc Autres : antidépresseurs imipraminiques, citalopram, lithium, torémifène, etc</p>	<p>Conseil(s) : Association déconseillée</p>
--	---

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

<p>Anti-H2 : cimétidine, ranitidine IPP : es/omeprazole, pantoprazole, lansoprazole. Pansements gastro-intestinaux</p>	<p>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</p>
--	---

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

<p>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, méthyldopa, nicorandil, sartans, ticlodipine, etc Antidépresseurs : AD imipraminiques, paroxétine, sertraline, iproniazide Antiépileptiques: acide valproïque, barbituriques, carbamazépine, gabapentine, lamotrigine, phénytoïne, prégabaline, topiramate Autres médicaments SNC : Phénothiazines, disulfirame, entacapone, sulpiride Troubles métaboliques : statines, sulfamides hypoglycémisants, répaglinique, fibrates, orlistat, acarbose Autres : allopurinol, antihistaminiques H1 et H2, etc</p>	<p>Conseil(s) : Association déconseillée en l'absence d'évaluation de la pertinence clinique de l'interaction</p>
--	--

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 latérflore, 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, Passiflore, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Phytothérapie allongeant le QT : Boldo, Fucus, Ginseng asiatique, Orange de Séville, Passiflore, Pissenlit

