



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM 1,2

ITK
Inhibiteur TRK

- Thérapeutique ciblée : **inhibiteur sélectif des récepteurs de la tropomyosine kinase (TRK)** et compétitif de l'adénosine triphosphate (ATP)
- Indication : traitement des patients **pédiatriques** ayant un **fibrosarcome infantile** ou un **autre sarcome pédiatrique des tissus mous**, avec fusion du **gène NTRK** (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*), au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute

D'autres indications AMM existent mais sans prise en charge définie à ce jour.

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES 1,3

- Gélules** blanches dosées à **25 mg** ou **100 mg** avec la croix BAYER et la mention « XX mg » (flacon de 56 gélules) ; conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier
- Solution buvable** jaune-orangée, concentrée à **20 mg/mL** (flacon de 100 mL) ; conservation au réfrigérateur (+2 à +8°C) au maximum 30 jours après la 1^{ère} ouverture

PRESCRIPTION ET DISPENSATION 3

- Prescription hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes en oncologie médicale ou en cancérologie
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville

Biodisponibilité orale équivalente entre les 2 formes. Utilisation possible de manière interchangeable sans adaptation posologique.

Posologie usuelle recommandée et adaptations posologiques :

→ Chez les patients pédiatriques, la posologie est calculée selon la surface corporelle (SC)

	SC ≥ 1,0 m ²	SC < 1,0 m ²
Dose initiale	100 mg, deux fois/jour	100 mg/m², deux fois/jour
1 ^{ère} adaptation	75mg, deux fois/jour	75 mg/m ² , deux fois/jour
2 ^{ème} adaptation	50 mg, deux fois/jour	50 mg/m ² , deux fois/jour
3 ^{ème} adaptation	100 mg, une fois/jour	25 mg/m ² , deux fois/jour <i>(Dose maximale de 25 mg/m², deux fois/jour, même si la SC devient > 1,0 m² en cours de traitement)</i>
<i>Arrêt définitif du larotrectinib chez les patients ne tolérant pas le traitement après 3 modifications posologiques</i>		

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE 1



• IR : pas d'adaptation



• IH légère : pas d'adaptation

• IH modérée à sévère : dose initiale réduite de 50%

Modalités de prise : 2 prises/jour

à heure fixe, pendant ou en dehors des repas

Gélules : à avaler avec un grand verre d'eau. Ne pas ouvrir, mâcher ou écraser (goût amer).

Solution buvable : utiliser une seringue pour administration orale adaptée (1 ou 5 mL) et un adaptateur pour flacon (28 mm de diamètre) s'il y a lieu.

→ Si volume < 1 mL (< 20 mg) : seringue de 1 mL graduée tous les 0,1 mL

→ Si volume ≥ 1 mL (≥ 20 mg) : seringue de 5 mL graduée tous les 0,2 mL

• **En cas d'oubli ou de vomissement** : ne pas prendre la dose manquée/de nouvelle dose, et ne pas doubler la prise suivante. Poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles de la prise suivante. Le noter dans le carnet de suivi⁵.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES 1

- NFS → Surveillance étroite en cours de traitement (anémie, neutropénie, leucopénie)
- Fonction hépatique (ALAT, ASAT) → Surveillance une fois par mois durant les 3 premiers mois puis périodiquement
- Contraception chez la femme et l'homme → Contraception hautement efficace pendant le traitement et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement au moins (si utilisation de contraceptifs hormonaux systémiques, ajout d'une contraception mécanique)
- Grossesse/Allaitement → Éviter l'utilisation pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement durant le traitement et jusqu'à 3 jours après la dernière prise

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Millepertuis	↘ C° larotrectinib (inefficacité)
Association déconseillée	Inducteurs de CYP3A4 et P-gp <i>Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, rifabutine, névirapine, alcool (en prise chronique), tabac, corticoïdes à forte dose...</i>	↘ C° larotrectinib (inefficacité)
	Inhibiteurs de CYP3A4, P-gp et BCRP <i>Clarithromycine, kétoconazole, ritonavir, pamplemousse...</i>	↗ C° larotrectinib (toxicité) → Si co-administration, la dose de larotrectinib doit être réduite de 50%. A l'arrêt de l'inhibiteur, attendre 3 à 5 demi-vies avant de reprendre la dose à 100%.
Précaution d'emploi	Substrats CYP3A <i>Ciclosporine, contraceptifs hormonaux, ergotamine, fentanyl, sirolimus, tacrolimus</i>	↗ C° plasmatique du substrat associé (toxicité)
	Substrats CYP2B6, CYP2C <i>Efavirenz, répaglinide, warfarine, tolbutamide...</i>	↘ C° plasmatique du substrat associé (inefficacité)
A prendre en compte	Antisécrétoires anti-H2 et IPP	Risque de ↘ biodisponibilité du larotrectinib car absorption pH-dépendante
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; IPP : inhibiteurs de pompes à protons ; P-gp : glycoprotéine-P



Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication

D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,5

Toxicité	Conduite à tenir
Hématologique	Surveillances biologique et clinique adaptées (cf. page 1). <u>Grade 3 ou 4 (Hb < 8 g/dL, GB < 2 G/L ; PNN < 1 G/L)</u> : interruption du traitement jusqu'à résolution ou retour à l'état initial ou à un grade 1. Le traitement doit être repris au niveau de modification posologique suivant si la résolution se produit dans les 4 semaines ; sinon arrêt du traitement (voir § 4.2 du RCP).
Neurologique	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance clinique adaptée. <u>Grade 3 ou 4 (interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne)</u> : interruption du traitement jusqu'à résolution ou retour à l'état initial ou à un grade 1. Le traitement doit être repris au niveau de modification posologique suivant si la résolution se produit dans les 4 semaines ; sinon arrêt du traitement (voir § 4.2 du RCP).
Gastro-intestinale	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique et réhydratation selon sévérité (se référer à la fiche gestion des EI ⁵). Avis spécialiste pour interruption/adaptation du traitement si <u>grade ≥ 3 (≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation)</u> ; voir § 4.2 du RCP).
Constipation	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique ± anti-infectieux selon étiologie ⁵ . Avis spécialiste pour interruption/adaptation du traitement si <u>grade ≥ 3 (constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne)</u> ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre).
Musculo-squelettique	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6.
Hépatique	Surveillances biologique et clinique adaptées (cf. page 1). <u>Grade 2 (valeurs > 3-5 x LSN)</u> : surveillance biologique rapprochée (toutes les 1 à 2 semaines) et jusqu'à résolution. <u>Grade 3 ou 4 (valeurs > 5-20 x LSN)</u> : interruption du traitement jusqu'à résolution ou retour à l'état initial ou à un grade 1. Le traitement doit être repris au niveau de modification posologique suivant si la résolution se produit dans les 4 semaines, sinon arrêt du traitement (voir § 4.2 du RCP).
Générale	Fatigue Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillances biologique et clinique ; rechercher une anémie.



D'autres EI peuvent survenir : prise de poids anormale, augmentation des phosphatases alcalines sanguines... (liste non exhaustive, voir RCP).

Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 17/06/2021) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [HAS](#) ; 3 - [RSP ANSM](#) ; 4 - [Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020](#) ; 5 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](#) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](#)