



VITRAKVI® Larotrectinib

INDICATION AMM

Le larotrectinib est un inhibiteur des TRK (Tropomyosin Receptor Kinases). Il est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) après traitement standard antérieur ou comme traitement initial lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique appropriée.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE

Le larotrectinib est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte accordée par l'ANSM.

PRESENTATIONS ET CARACTÉRISTIQUES

Trois présentations sont disponibles sous forme de gélules à 25 et 100 mg et d'une solution buvable à 20 mg/mL. La solution buvable et les gélules ont une biodisponibilité équivalente. Les gélules sont à conserver à une **température inférieure à 25°C**. La solution buvable doit être conservée au réfrigérateur et se conserve 90 jours après ouverture. **Conserver hors de la portée des enfants.**

POSOLOGIE

La posologie est de **100 mg deux fois par jour**. Le larotrectinib devra être administré par voie orale **pendant ou en dehors des repas** à environ 12h d'intervalle. En cas d'effets indésirables de grade 3 ou 4, la posologie devra être diminuée.

INTERACTIONS

Le larotrectinib est métabolisé majoritairement par le CYP3A4. L'administration du larotrectinib avec des inducteurs ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée. Si cela n'est pas possible, la dose de larotrectinib devra être doublée ou diminuée de moitié respectivement.

Inhibiteurs CYP3A4	Inducteurs 3A4
Pamplemousse (jus et pulpe)*, gingko biloba, ginseng, réglisse* Amiodarone*, diltiazem*, vérapamil Antifongiques azolés*, acide fusidique* Antiviraux inhibiteurs de protéases* Macrolides : clarithromycine*, erythromycine*, josamycine, azithromycine Aprepitant, ciclosporine*, tacrolimus, cimétidine*	Anticonvulsivants : carbamazépine*, phénobarbital*, phénytoïne*, felbamate* Anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, efavirenz*, névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique), tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)*, thé vert, curcuma Corticoïdes à fortes doses

*Inhibiteurs et inducteurs puissants du CYP3A4

Tisanes ou préparation de phytothérapie : attention aux plantes dont les interactions sont mal connues.

Le patient doit préciser à son médecin ou à son pharmacien, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.

EFFETS INDESIRABLES

Toxicité neurologique	⇒	Survient le plus souvent dans les trois premiers mois. Prévenir le patient d'alerter rapidement son oncologue en cas de signes tels que des maux de tête, vertiges, troubles de la mémoire, troubles de la marche, paresthésies,...	⇒	La survenue de signes neurologiques nécessite un arrêt transitoire du traitement avec reprise à dose diminuée ou un arrêt définitif en fonction de la sévérité.
Hépatotoxicité	⇒	Les transaminases doivent être dosées avant l'initiation du traitement, puis une fois toutes les deux semaines le premier mois de traitement et ensuite mensuellement ou selon la situation clinique	⇒	Un arrêt transitoire, une diminution des doses voire un arrêt définitif peuvent être nécessaires.
Troubles digestifs : diarrhées, constipation, douleurs abdominales	⇒	Augmentez ou diminuez les apports en fibres selon les cas. Bien s'hydrater.	⇒	Traitement symptomatique de la constipation ou des diarrhées si règles hygiéno-diététiques insuffisantes.

Nausées et vomissements	⇒	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	⇒	Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si plus d'un vomissement par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
Fatigue	⇒	Repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	⇒	Recherche d'anémie ou d'une hypothyroïdie. Si TSH anormale : traitement substitutif.
Anémie, neutropénie	⇒	Une NFS devra être réalisée avant le début de chaque cycle. Surveillance des signes évocateurs d'infection.	⇒	Si neutropénie fébrile (fièvre de plus de 38,5°C en une prise ou de 38°C à 2 reprises sur moins de 24 heures dans un contexte de neutropénie (PN < 500/mm ³ ou, à défaut, leucocytose < 1000/mm ³), initier un traitement antibiotique suivant le protocole défini.
Dyspnée, toux	⇒	Prudence en cas d'infection respiratoire associée.	⇒	En cas de majoration de toux ou de dyspnée, une consultation médicale est nécessaire
Hypertension	⇒	Un dépistage de l'HTA doit être réalisé avant initiation du traitement. En cours de traitement, auto-mesure ambulatoire régulière de la PA.	⇒	Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques et bêta bloquants) dès que PA > 150 mmHg ou augmentation de 20 mmHg.

RECOMMANDATIONS À DONNER AUX PATIENTS



Les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau. **Les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni mâchées.**

Ne pas jeter les emballages entamés ni les gélules à la poubelle. Rapporter les gélules restantes au pharmacien hospitalier. Eviter l'exposition prolongée au soleil et expliquer au patient qu'il doit se protéger.

Le larotrectinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (toxicité embryo-fœtale démontrée chez les rats et les lapins). Les femmes en âge de procréer doivent avoir recours à une méthode efficace de contraception. L'innocuité du larotrectinib pendant l'allaitement n'a pas été établi.

En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Prendre la dose suivante habituellement prescrite. **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis de l'oncologue.**

Contactez rapidement le médecin en cas de :

- signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence
- signes hémorragiques
- gonflement, rougeur et douleur de la paume des mains et de la plante des pieds
- essoufflement, œdème des membres et douleur thoracique.