



ITK
RET



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM CONDITIONNELLE¹

- Thérapie ciblée : **inhibiteur puissant de protéine kinase qui cible de manière sélective les fusions oncogènes de RET** (REarranged during Transfection) : KIF5B-RET et CCDC6-RET.
- Indication : Traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un **cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé présentant une fusion positive de RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET** (Avis favorable au remboursement uniquement en 2^{ème} ligne et plus).

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹



- Gélule dosée à **100 mg** opaque bleue claire de taille 0 portant la mention « BLU-667 » imprimée sur le corps de la gélule et « 100 mg » sur la coiffe, à l'encre blanche.
- Conditionnement en flacon de 60

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale ou de cancérologie.
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies hospitalières (rétrocession)



- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier.

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ¹

Posologie usuelle recommandée : **400 mg/jour** (soit 4 comprimés de 100 mg), 1 prise/jour ; traitement en continu

Adaptations possibles selon tolérance (voir § 4.2 RCP) : une interruption du traitement avec ou sans réduction de la posologie peut être envisagée. La dose peut être réduite par palier de 100 mg jusqu'à une dose minimale de 100 mg une fois par jour. Interruption définitive à prévoir si la posologie de 100 mg une fois par jour par voie orale n'est pas tolérée.



- IR **légère, modérée** ou **sévère** : aucun ajustement posologique



- IH **légère** : aucun ajustement posologique
- IH **modérée** ou **sévère** : utilisation non recommandée

Modalités de prise : 1 prise/jour

à heure fixe, en dehors d'un repas (ne pas manger au moins 2h avant et au moins une heure après la prise)

Gélules à avaler entières avec un verre d'eau

- En cas d'oubli** : prendre la dose manquée dès que possible le jour même. Poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles le lendemain (ne pas doubler la dose). Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ Fonction hépatique (ALAT, ASAT, PAL, bilirubine)	◆	Surveillance avant l'initiation, toutes les deux semaines au cours des trois premiers mois de traitement, puis tous les mois et si la situation clinique l'indique. Interruption de traitement si <u>grade ≥ 3</u> (> 5-20 x LSN ; > 5 x LSN pendant plus de 2 semaines voir § 4.2 du RCP).
◆ Tension artérielle	◆	Surveillance de la tension artérielle recommandée après une semaine de traitement, puis au moins une fois par mois et selon la situation clinique.
◆ Fonction cardiaque	◆	Pendant la durée du traitement, correction de toute hypokaliémie, hypomagnésémie, et hypocalcémie. Un électrocardiogramme et un bilan électrolytique doivent être réalisés à la fin de la 1 ^{ère} semaine et à la fin du 1 ^{er} mois de traitement, puis régulièrement, si la situation clinique l'indique et selon la présence d'autres facteurs de risque (ex : diarrhée intercurrente, vomissement, nausée etc...). Interruption de traitement si <u>grade 3</u> (QTc ≥ 501 ms sur au moins 2 ECG différents), jusqu'au retour QTc < 470 ms. Surveillances biologique et clinique adaptées. Interruption de traitement si <u>grade ≥ 3</u> (calcium total < 1,75 - 1,5 mmol/L ; magnésémie < 0,4-0,3 mmol/L) ; kaliémie < 3-2,5 mmol/L voir § 4.2 du RCP). Utilisation avec prudence avec les médicaments allongeant l'intervalle QT.
◆ Contraception	◆	Les hommes dont la partenaire est en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace au cours du traitement et pendant au moins 1 semaine suivant la dernière prise. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception non-hormonale efficace pendant le traitement et durant au moins les 2 semaines suivant la dernière prise. Le pralsetinib peut rendre inefficaces les contraceptifs hormonaux. Si le recours à une méthode de contraception hormonale ne peut être évité un préservatif doit être utilisé en association.
◆ Grossesse/ Allaitement	◆	Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement et durant la semaine suivant la dernière prise.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccins vivants atténués ou vaccin antiamarile (fièvre jaune)	⚠ Toxicité hématologique du pralsetinib ; avis spécialiste
Association déconseillée	Inducteurs puissants de CYP3A4 (Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, rifabutine, millepertuis...)	↘ Concentration (C°) plasmatique du pralsetinib (inefficacité). Si une administration concomitante ne peut être évitée, augmenter la dose de pralsetinib pour doubler la dose actuelle à partir du J7 de l'administration concomitante de pralsetinib avec l'inducteur puissant du CYP3A4 (voir § 4.2 du RCP).
	Inhibiteurs de CYP3A4 +/- combinés à des inhibiteurs de la P-gp (Ritonavir, Téli-thromycine, Kétoconazole, pamplemousse, oranges amères...)	↗ C° plasmatique pralsetinib (toxicité) → si association inévitable, réduire la dose de pralsetinib (voir § 4.2 du RCP)
Précaution d'emploi	Antiacides gastriques, résines chélatrices (colestyramine, sévéramer...), topiques gastro-intestinaux	↘ Absorption intestinale du pralsetinib (inefficacité) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
A prendre en compte	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	⚠ A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

IPP : inhibiteurs de la pompe 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) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Affections gastro-intestinales	
Constipation	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récives). Surveillance du transit. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) .
Diarrhée	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (augmentation de plus de 7 selles/j par rapport à l'état habituel) + surveillance (NFS, fièvre).
Nausée, vomissement	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation) ; voir § 4.2 du RCP).
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie, leuco/neutropénie, thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (Hb < 8-6,5 g/dL ; GB < 2-1 G/L ; PNN < 1-0,5 G/L ; plaquettes < 50-25 G/L ; voir § 4.2 du RCP) .
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Myalgie	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité (usage local ± par voie orale). En cas de courbatures, masser la zone douloureuse avec une crème antalgique chauffante ; possibilité d'associer un antalgique par voie orale. En cas de contractures/crampes, masser la zone douloureuse avec une crème myorelaxante ; possibilité d'associer un décontractant musculaire par voie orale. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (douleur sévère interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) .
Affections vasculaires	
Hypertension artérielle	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance ; automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 100 mmHg ; nécessitant un traitement médical ; voir § 4.2 du RCP) .
Hémorragie	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Avis médical en cas de saignement important. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (transfusion requise, nécessitant un examen radiologique ou endoscopique ou une chirurgie (ex : hémostase)) ; voir § 4.2 du RCP).
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux, dyspnée, pneumopathie inflammatoire	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et radiologique adaptées. Les patients présentant des symptômes respiratoires aigus ou une aggravation des symptômes respiratoires évocateurs d'une pneumopathie inflammatoire/interstitielle doivent être examinés. Si la pneumopathie inflammatoire/interstitielle est liée au pralsetinib, interrompre le pralsetinib. Poursuivre à dose réduite ou arrêter définitivement selon sévérité.

D'autres EI peuvent survenir : éruption cutanée, pneumonie, infections des voies urinaires, nausées, vomissements, douleurs abdominales, céphalées, fatigue, stomatites, augmentation de la créatinine sérique...(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 08/03/2023) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020](#) ; 4 - 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