

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 417, cod (L01EX14): DCI ENTRECTINIBUM

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum):

Entrectinibum administrat în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau mai mare, cu tumori solide care exprimă o fuziune de gene de tipul receptorului neutrofic de tirozin kinază (NTRK), care au o boală avansată local, metastazată sau în cazul căreia este probabil ca rezecția chirurgicală să ducă la morbiditate severă, și care nu au primit anterior un inhibitor NTRK, care nu au opțiuni de tratament satisfăcătoare.

II. Criterii de includere:

- Diagnostic confirmat histologic sau citologic de tumoră solidă local avansată sau metastatică care prezintă o rearanjare a genei NTRK1/2/3 – Este necesar un test validat pentru selecția pacienților cu tumori solide care prezintă o fuziune de gene de tipul NTRK. Statusul pozitiv pentru fuziunea de gene de tipul NTRK trebuie stabilit înainte de inițierea tratamentului cu Rozlytrek.
- Vârsta peste 12 ani.
- Sunt eligibili pacienții cu terapii anterioare, cu excepția inhibitorilor Trk.
- ECOG 0-2.

III. Criterii de excludere:

- Absența rearanjării NTRK1/2/3.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Doze și mod de administrare:

Doza recomandată pentru adulți este de 600 mg entrectinib, administrată o dată pe zi.

Doza recomandată pentru adolescenții și copiii având vârsta de 12 ani sau mai mare este de 300 mg/m² suprafață corporală (SC) entrectinib, administrată o dată pe zi.

Tabelul 1. Dozele recomandate pentru copii și adolescenți:

Suprafața corporală (SC)	O doză o dată pe zi
1,11 m ² la 1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51 m ²	600 mg

Dacă o doză planificată de Entrectinib este omisă, pacienții pot compensa doza, cu excepția situației în care următoarea doză trebuie luată în termen de 12 ore.

Dacă pacientul prezintă vărsături imediat după administrarea unei doze de Entrectinib, pacienții pot repeta doza.

Capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie deschise sau dizolvate, deoarece conținutul capsulei este foarte amar.

Entrectinib poate fi administrat cu sau fără alimente, dar nu trebuie administrat cu grapefruit sau suc de grapefruit.

V. Modificările dozei:

Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita o întrerupere temporară, o reducere a dozei sau întreruperea tratamentului cu Entrectinib, în cazul unor reacții adverse specificate sau în funcție de evaluarea siguranței sau tolerabilității pacientului efectuată de către medicul prescriptor.

La adulți, doza de Entrectinib poate fi redusă de până la 2 ori, în funcție de tolerabilitate (vezi Tabelul 2). Tratamentul cu Entrectinib trebuie întrerupt definitiv dacă pacienții nu pot tolera o doză de 200 mg o dată pe zi.

Tabelul 2. Schema de reducere a dozelor la pacienții adulți:

Programul de reducere a dozelor	Nivelul dozei
Doza recomandată	600 mg o dată pe zi
Prima reducere a dozei	400 mg o dată pe zi
A doua reducere a dozei	200 mg o dată pe zi

La pacienți copii și adolescenți, cu vârsta de 12 ani sau mai mare, doza de Entrectinib poate fi redusă de până la 2 ori, în funcție de tolerabilitate (vezi Tabelul 3). În cazul unor pacienți, este necesar un program intermitent de dozare pentru a ajunge la doza totală săptămânală pediatrică redusă, recomandată. Tratamentul cu Rozlytrek trebuie întrerupt definitiv dacă pacienții nu pot tolera cea mai mică doză redusă.

Tabelul 3. Programul de reducere a dozelor la pacienții copii și adolescenți:

Acțiune	SC de 1,11 m ² la 1,50 m ² (o dată/zi)	SC ≥ 1,51 m ² (o dată/zi)
Doza recomandată	400 mg	600 mg
Prima reducere a dozei	300 mg	400 mg
A doua reducere a dozei	200 mg, timp de 5 zile în fiecare săptămână*	200 mg
*5 zile în fiecare săptămână: Luni, Miercuri, Vineri, Sâmbătă și Duminică		

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări cognitive

În studiile clinice cu Entrectinib au fost raportate tulburări cognitive, inclusiv confuzie, modificări ale stării mentale, afectarea memoriei și halucinații.

Pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani au prezentat o incidență mai mare a acestor evenimente decât pacienții tineri.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne ale modificărilor cognitive.

În funcție de gravitatea tulburărilor cognitive, tratamentul cu Entrectinib trebuie modificat. Pacienții trebuie informați cu privire la potențialul survenirii unor modificări cognitive în tratamentul cu Entrectinib.

Pacienții trebuie instruiți să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor, dacă ei prezintă tulburări cognitive.

Hiperuricemie

Hiperuricemia s-a observat la pacienți tratați cu entrectinib.

Nivelurile acidului uric seric trebuie să fie evaluate anterior inițierii tratamentului cu Entrectinib și periodic, în timpul tratamentului.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele hiperuricemiei.

Tratamentul cu medicamente care scad nivelul uraților trebuie inițiat după cum este indicat clinic, iar administrarea Entrectinib trebuie întreruptă pentru depistarea semnelor și simptomelor de hiperuricemie.

Doza de Entrectinib trebuie modificată în funcție de gravitate, conform RCP.

Insuficiență cardiacă congestivă

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC) a fost raportată la mai puțin de 5% dintre pacienții din studiile clinice cu Entrectinib.

Pentru pacienții care prezintă simptome sau cu factori de risc cunoscuți ai ICC, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu Entrectinib. Pacienții care primesc tratament cu Entrectinib trebuie monitorizați cu atenție, iar cei cu semne clinice și simptome de ICC, inclusiv dispnee sau edem, trebuie evaluați și tratați conform indicațiilor clinice.

În funcție de severitatea ICC, tratamentul cu Entrectinib trebuie modificat conform RCP.

Prelungirea intervalului QTc

Prelungirea intervalului QT s-a observat la pacienții tratați cu Entrectinib în studiile clinice. Utilizarea de Entrectinib trebuie evitată la pacienții care au, la inițierea tratamentului, un interval QT mai mare de 450 ms, la pacienții cu sindrom congenital de interval QT prelungit și la pacienții care iau medicamente cu efect cunoscut de prelungire a intervalului QT.

Dacă este posibil, administrarea Entrectinib trebuie evitată la pacienții cu dezechilibre electrolitice sau afecțiuni cardiace semnificative, inclusiv infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă, angină instabilă și bradiaritmie. Dacă în opinia medicului curant, beneficiile potențiale ale Entrectinib la un pacient cu oricare dintre aceste afecțiuni depășesc riscurile potențiale, trebuie efectuată o monitorizare suplimentară și luată în considerare o consultație de specialitate.

Se recomandă evaluarea EKG și a electroliților la inițierea tratamentului și după 1 lună de la începerea tratamentului cu Entrectinib.

De asemenea, se recomandă monitorizarea periodică a EKG-urilor și electroliților, așa cum este indicat clinic, pe perioada tratamentului cu Entrectinib.

În funcție de severitatea prelungirii intervalului QTc, tratamentul cu Entrectinib trebuie modificat conform RCP.

Interacțiuni cu alte medicamente

Administrarea concomitentă a Entrectinib cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A crește concentrațiile plasmatice de entrectinib, care ar putea crește frecvența sau severitatea reacțiilor adverse.

La adulți, în cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, utilizarea inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A cu Entrectinib trebuie limitată la 14 zile și doza de Entrectinib trebuie redusă după cum urmează:

- 100 mg o dată pe zi în cazul administrării concomitente cu inhibitorii puternici ai CYP3A
- 200 mg o dată pe zi în cazul administrării concomitente cu inhibitorii moderați ai CYP3A.

După întreruperea administrării concomitente a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A, doza de Entrectinib administrată anterior inițierii tratamentului cu inhibitorul puternic sau moderat al CYP3A poate fi reluată. Poate fi necesară o perioadă de eliminare pentru inhibitorii CYP3A4 cu un timp de înjumătățire îndelungat.

În timpul tratamentului cu Entrectinib, trebuie evitat consumul de grapefruit și de produse pe bază de grapefruit.

Administrarea concomitentă a Entrectinib cu un inductor puternic sau moderat al CYP3A sau P-gp scade concentrațiile plasmatice de entrectinib, care poate reduce eficacitatea Entrectinib, iar aceasta trebuie evitată.

Intoleranță la lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență totală de lactază sau malabsorbția glucozei și galactozei nu trebuie să ia acest medicament.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Insuficiență renală

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Entrectinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică asociată ușoară (Child-Pugh A), moderată (Child-Pugh B) sau severă (Child-Pugh C). Pacienții cu insuficiență hepatică severă trebuie să fie atent monitorizați pentru insuficiență hepatică și reacții adverse.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”