



ITK
ALK,
ROS1



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM¹

- Thérapie ciblée : **inhibiteur des tyrosines kinases (ITK)** de l'ALK et de c-ros oncogène 1 (ROS1)
- Indications : traitement en **monothérapie** des patients atteints d'un **cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK positif avancé** :
 - non préalablement traité par un inhibiteur de l'ALK
 - dont la maladie a progressé après alectinib ou crizotinib comme premier traitement par ITK ALK ; ou crizotinib et au moins un autre ITK ALK

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

- Comprimé pelliculé rond, rose clair de **25 mg** avec les inscriptions « Pfizer » d'un côté et « 25 » et « LLN » de l'autre. Boite de 90 comprimés (9 plaquettes)
- Comprimé pelliculé ovale, rose foncé de **100 mg** avec les inscriptions « Pfizer » d'un côté et « LLN 100 » de l'autre. Boite de 30 comprimés (3 plaquettes)
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier.

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 de ville

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ¹

Posologie usuelle recommandée : **100 mg/jour**, 1 prise/jour; traitement en continu (poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable)

Adaptations possibles (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 25 mg jusqu'à une dose minimale de 50 mg une fois par jour. Interruption définitive à prévoir si la posologie de 50 mg/jour n'est pas tolérée.



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



- IR **sévère** : débuter à une dose réduite
- IH **légère** : aucun ajustement posologique
- IH **modérée, sévère** : traitement déconseillé

Modalités de prise : 1 prise/jour
à **heure fixe, pendant ou en dehors des repas**

- **En cas d'oubli** : prendre la dose manquée dès que possible le jour même SAUF s'il reste moins de 4h avant la prochaine prise (dans ce cas, ne pas prendre la dose manquée). Poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelle (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

| | |
|------------------------------------|---|
| ◆ Cholestérolémie, triglycéridémie | ⇒ Surveillance avant le début du traitement, à 2, 4 et 8 semaines puis régulièrement. |
| ◆ Glycémie à jeun | ⇒ Surveillance avant instauration puis régulièrement par la suite |
| ◆ Lipasémie et amylasémie | ⇒ Surveillance avant l'instauration puis à intervalles réguliers selon indications cliniques (risque de pancréatite) |
| ◆ Fonction cardiaque | ⇒ - Surveillance de l'ECG avant l'instauration puis tous les mois (risque d'allongement de l'intervalle PR et d'un bloc auriculo-ventriculaire) - Surveillance de la FEVG avant et pendant le traitement (en cas de facteurs de risque cardiaques) |
| ◆ Pression artérielle | ⇒ Surveillance avant l'instauration puis après 2 semaines et au moins une fois par mois par la suite |
| ◆ Contraception | ⇒ Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception non hormonale hautement efficace pendant le traitement et durant 35 jours qui suivent la dernière prise pour les femmes et durant 14 semaines qui suivent la dernière prise pour les hommes |
| ◆ Grossesse/Allaitement | ⇒ Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement et durant les 7 jours qui suivent la dernière prise. |
| ◆ Intolérance ou allergie | ⇒ Traitement déconseillé en cas d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose |

| Niveau | Médicaments concernés | Nature de l'interaction médicamenteuse |
|----------------------------|---|--|
| Contre-indication | Inducteurs puissants du CYP3A4/5 Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, ... <i>Millepertuis</i> | ↘ Concentration (C°) plasmatique du lorlatinib (inefficacité) |
| Précaution d'emploi | Inhibiteurs du CYP3A4/5 Inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés, ... <i>pamplemousse...</i> | ↗ C° plasmatique lorlatinib (toxicité) → si association inévitable, réduire la dose de lorlatinib (voir § 4.2 du RCP) |
| | Substrats du CYP3A4/5 Ciclosporine, contraceptifs hormonaux, ergotamine, fentanyl, sirolimus, tacrolimus... | ↘ Lorlatinib peut ↘ la C° de ces médicaments |
| A prendre en compte | Antisécrétoires antihistaminiques H2 (cimétidine), IPP | Risque de ↘ biodisponibilité du lorlatinib (absorption pH-dépendante ; inefficacité) |
| | 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



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 hématologique | |
| Anémie | Surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si grade ≥ 2 ($8 < Hb < 10 \text{ g/dL}$; voir § 4.2 du RCP) |
| Affections gastro-intestinales | |
| Effets digestifs : constipation, diarrhée, nausées, vomissements | Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de constipation : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récides). Surveillance du transit. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP). En cas de diarrhée : 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 ≥ 2 (+ 4-6 selles/j ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre). En cas de nausées/vomissements : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (≥ 3-5 vomissements/j , ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition ; voir § 4.2 du RCP) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Eruption cutanée (dermatite acnéiforme, ...) | Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émollient ± traitement des surinfections selon la sévérité. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (macules et/ou papules et/ou pustules couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes associés ; voir § 4.2 du RCP). |
| Affections du système nerveux | |
| Céphalées | Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP). |
| Neuropathies périphériques | Surveillance adaptée. Traitement symptomatique par antalgique ± antiépileptique ± antidépresseur. Avis spécialiste grade ≥ 2 (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP). |
| 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). |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | |
| Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie | Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Instaurer ou modifier un traitement hypolipémiant. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (cholestérolémie entre 300-400 mg/dL (7,75-10,34 mmol/L) ou triglycéridémie entre 300-500 mg/dL (3,42-5,7 mmol/L) ; voir § 4.2 du RCP). |
| Hyperglycémie | Surveillances clinique et biologique adaptées (cf. page 1). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (> 250 - 500 mg/dL ; > 13,9 - 27,8 mmol/L ; nécessitant une hospitalisation ; voir § 4.2 du RCP). |
| Hyperamylasémie, hyperlipasémie | Surveillances clinique et biologique adaptées (cf. page 1). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (2-5 x LSN ; voir § 4.2 du RCP). |

D'autres EI peuvent survenir : effets sur l'humeur, arthralgie, bloc auriculo-ventriculaire, myalgie, œdèmes, pneumopathie, troubles cognitifs ou visuels, ... (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