



## MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM <sup>1</sup>

- Thérapeutique ciblée : **inhibiteur sélectif, compétitif de l'adénosine triphosphate (ATP) des tyrosines kinases de l'ALK et de c-ros oncogène 1 (ROS1)**
- Indication** : traitement en **monothérapie** des patients atteints d'un **cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé, ALK positif** dont la maladie a progressé après :
  - alectinib ou céritinib comme premier traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) ALK ; ou
  - crizotinib et au moins un autre ITK ALK

ATP,  
ALK,  
ROS 1



## PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES <sup>1</sup>

- Comprimés dosés à **25 mg** (flacon de 90 cp/9 plaquettes ou de 120 cp/12 plaquettes) ou **100 mg** (flacon de 30 cp/3 plaquettes)
- Comprimé de 25 mg** : pelliculé rond, rose clair, avec les inscriptions « Pfizer » d'un côté et « 25 » et « LLN » de l'autre
- Comprimé de 100 mg** : pelliculé ovale, rose foncé, avec les inscriptions « Pfizer » d'un côté et « LLN 100 » de l'autre
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier

## PRESCRIPTION ET DISPENSATION <sup>1,2</sup>

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



## POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE <sup>1</sup>

**Posologie initiale** : 100 mg (1 comprimé dosé à 100 mg) **1 fois/jour**, en continu  
Poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable

**Adaptation** possible par palier de 25 mg :

- 1<sup>ère</sup> réduction posologique : 75 mg 1 fois/jour
- 2<sup>nde</sup> réduction posologique : 50 mg 1 fois/jour
- Au-delà, le traitement doit être interrompu définitivement (voir § 4.2 RCP)



- IR **légère à modérée** : aucun ajustement posologique
- IR **sévère** : traitement déconseillé



- IH **légère** : aucun ajustement posologique
- IH **modérée à sévère** : traitement déconseillé

**Modalités de prise** : 1 prise/jour

**à heure fixe, au cours ou en dehors des repas**

- **En cas d'oubli** : la dose oubliée peut être prise jusqu'à 4 heures avant la dose suivante ; veiller à toujours respecter un intervalle minimum de 4h entre deux prises (risque de surdosage). Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose, poursuivre le traitement à l'heure habituelle de la prochaine prise. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.

## SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES <sup>1</sup>

- ◆ Hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie → Surveillance à 2, 4 et 8 semaines post-instauraton du lorlatinib puis régulièrement
- ◆ Hyperamylasémie et hyperlipasémie → Surveillance à intervalles réguliers selon indications cliniques (risque de pancréatite)
- ◆ Electrocardiogramme → Surveillance du risque d'allongement de l'intervalle PR et d'un bloc AV ; **adaptation posologique** selon avis spécialiste (voir § 4.2 RCP)
- ◆ Diminution de la FEVG → Surveillance chez les patients avec facteurs de risque cardiaque ou souffrant de pathologies pouvant affecter la FEVG
- ◆ Femmes en âge de procréer/Contraception → **Femme** : méthode hautement efficace de contraception non hormonale (utilisation du préservatif dans le cas contraire) pendant le traitement et jusqu'à **35 jours** après arrêt du lorlatinib  
**Homme** : contraception efficace et utilisation du préservatif (y compris si la partenaire est enceinte) pendant le traitement et jusqu'à **14 semaines** après arrêt du lorlatinib
- ◆ Grossesse → Traitement non recommandé pendant la grossesse
- ◆ Allaitement → Arrêter l'allaitement jusqu'à 7 jours après administration de la dernière dose

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse / CAT
<b>Contre-indication</b>	<b>Inducteurs puissants du CYP3A4/5</b> <i>Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis...</i>	↘ C° lorlatinib ( <b>inefficacité</b> )
<b>Précaution d'emploi</b>	<b>Inhibiteurs du CYP3A4/5</b> <i>Inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés, pamplemousse...</i>	↗ C° lorlatinib ( <b>toxicité</b> ). Si l'administration d'un inhibiteur puissant du CYP3A4/5 ne peut être évitée, la dose initiale de lorlatinib doit être réduite de 100 mg ×1/jour à 75 mg ×1/jour. Si l'utilisation concomitante de cet inhibiteur est interrompue, lorlatinib doit être prescrit à la dose utilisée avant l'introduction de l'inhibiteur après un délai égal à 3 à 5 demi-vies de l'inhibiteur.
	<b>Substrats du CYP3A4/5</b> <i>Ciclosporine, contraceptifs hormonaux, ergotamine, fentanyl, sirolimus, tacrolimus...</i>	Lorlatinib peut ↘ la C° de ces médicaments
<b>A prendre en compte</b>	<b>Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles</b>	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles ( <a href="#">HEDRINE</a> )



**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 OMEDT ou votre [CRPV](#) si besoin

### GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
<b>Hématologique</b>	
Anémie	Surveillances biologique et clinique <u>Grade ≥ 3 (Hb &lt; 8 g/dL)</u> : suspendre le traitement jusqu'à résolution des symptômes à un grade ≤ 2 ou retour aux valeurs initiales, puis reprise du lorlatinib au palier de dose inférieur (avis spécialiste)
<b>Gastro-intestinale</b>	
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Avis spécialiste pour éventuelle réduction posologique (grades 1 ou 2) voire suspension ( <u>grade ≥ 3</u> : ≥ 6 vomissements/j, <b>apport calorique oral et apport hydrique insuffisants</b> )
Diarrhée, constipation	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité ± anti-infectieux selon étiologie <sup>4</sup> . Avis spécialiste pour éventuelle réduction posologique (grades 1 ou 2) voire suspension ( <u>grade ≥ 3</u> : + 7 selles/j ou constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie	→ Instaurer ou modifier un <b>traitement hypolipémiant</b> et poursuivre le traitement par <b>lorlatinib</b> à la <b>même dose, sauf si grade 4 [cholestérol] &gt; 500 mg/dL (12,92 mmol/L) ou [triglycérides] &gt; 1000 mg/dL (11,4 mmol/L)</b> : suspendre lorlatinib jusqu'au retour à un <u>grade 2 [cholestérol] &gt; 400 mg/dL (10,34 mmol/L) ou [triglycérides] &gt; 500 mg/dL (5,7 mmol/L)</u> ou 1, puis reprendre lorlatinib à la même dose en majorant le traitement hypolipémiant → Si réapparition d'une hypercholestérolémie et/ou hypertriglycéridémie à dose maximale du traitement hypolipémiant, réduire la posologie du lorlatinib au palier de dose inférieur (avis spécialiste)
Hyperamylasémie et hyperlipasémie	<u>Grade ≥ 3 (valeurs &gt; 2 × LSN)</u> : suspendre le traitement jusqu'au retour des taux de lipase ou d'amylase aux valeurs initiales et reprise du lorlatinib au palier de dose inférieur (avis spécialiste)
<b>Respiratoire, thoracique et médiastinale</b>	
Pneumopathie inflammatoire	Si apparition de toux, dyspnée, hypoxie, le patient doit contacter son médecin. <u>Grades 1 ou 2</u> : suspendre le traitement jusqu'à résolution des symptômes, envisager l'instauration de corticoïdes puis reprise du lorlatinib au palier de dose inférieur (avis spécialiste). Si récidive ou échec d'un traitement par lorlatinib/stéroïdes reçu pendant 6 semaines, arrêt définitif du traitement. <u>Grade ≥ 3</u> : arrêt définitif
<b>Musculo-squelettique</b>	
Arthralgie, myalgie	Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible en calcium, magnésium et vitamine B6.
<b>Système nerveux</b>	
Troubles cognitifs, de l'humeur, neuropathie périphérique, céphalées	<u>Grades 2 ou 3</u> : suspension du traitement jusqu'à résolution de la toxicité et reprise du lorlatinib au palier de dose inférieur (avis spécialiste) <u>Grade 4</u> : arrêt définitif
Troubles visuels	Avis spécialiste pour éventuelle réduction posologique (grades 1 ou 2) voire suspension (grade ≥ 3)
<b>Dermatologique</b>	
Eruption cutanée	Avis spécialiste pour éventuelle réduction posologique (grades 1 ou 2) voire suspension (grade ≥ 3)
<b>Troubles généraux</b>	
Œdème, fatigue	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique (diurétiques) en cas de prise de poids rapide et inattendue. Avis spécialiste pour éventuelle réduction posologique (grades 1 ou 2) voire suspension (grade ≥ 3)



D'autres EI peuvent survenir (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 28/01/2021) : 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](http://www.omeditbretagne.fr) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](http://www.omedit-paysdelaloire.fr)