



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

- 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 crétinib 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 ¹

- 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 ^{1,2}

- 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 ¹

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^{ère} réduction posologique : 75 mg 1 fois/jour
- 2^{nde} 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 suivi⁴.
- **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 suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

- ◆ Hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie → Surveillance à 2, 4 et 8 semaines post-installation 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
Contre-indication	Inducteurs puissants du CYP3A4/5 <i>Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis...</i>	↘ C° lorlatinib (inefficacité)
Précaution d'emploi	Inhibiteurs du CYP3A4/5 <i>Inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés, pamplemousse...</i>	↗ C° lorlatinib (toxicité). 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.
	Substrats du CYP3A4/5 <i>Ciclosporine, contraceptifs hormonaux, ergotamine, fentanyl, sirolimus, tacrolimus...</i>	Lorlatinib peut ↘ la C° de ces médicaments
A prendre en compte	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (HEDRINE)



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
Hématologique	
Anémie	Surveillances biologique et clinique <u>Grade ≥ 3 (Hb < 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)
Gastro-intestinale	
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 : ≥ 6 vomissements/j, apport calorique oral et apport hydrique insuffisants</u>)
Diarrhée, constipation	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité ± anti-infectieux selon étiologie ⁴ . Avis spécialiste pour éventuelle réduction posologique (grades 1 ou 2) voire suspension (<u>grade ≥ 3 : + 7 selles/j ou constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne</u>)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie	→ Instaurer ou modifier un traitement hypolipémiant et poursuivre le traitement par lorlatinib à la même dose, sauf si grade 4 [cholestérol] > 500 mg/dL (12,92 mmol/L) ou [triglycérides] > 1000 mg/dL (11,4 mmol/L) : suspendre lorlatinib jusqu'au retour à un <u>grade 2 [cholestérol] > 400 mg/dL (10,34 mmol/L) ou [triglycérides] > 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 > 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)
Respiratoire, thoracique et médiastinale	
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
Musculo-squelettique	
Arthralgie, myalgie	Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible en calcium, magnésium et vitamine B6.
Système nerveux	
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)
Dermatologique	
Eruption cutanée	Avis spécialiste pour éventuelle réduction posologique (grades 1 ou 2) voire suspension (grade ≥ 3)
Troubles généraux	
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 ou www.omedit-paysdelaloire.fr