



Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

# LORLATINIB - LORVIQUA®

## Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Inhibiteur de kinases ciblant ALK et ROS1	Comprimés de 25 et 100 mg	

## **Indications AMM**

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé, en monothérapie, chez les patients présentant un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK positif):

- en première ligne
- ou dont la maladie a progressé après :
- alectinib ou céritinib comme premier traitement anti ALK
- crizotinib et au moins un autre anti ALK

D'autres indications hors AMM peuvent parfois être proposées

# Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors du repas	6		
En continu	<b>⊘ ⊘ ⊘ ⊘ ⊘ ⊘</b>	✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	<b>V</b> J28

- Posologie: 100 mg x1 / par jour, en continu
- Adaptation des doses possible de 75 à 50 mg x 1/jour en fonction de la tolérance et/ou des interactions médicamenteuses
- En cas d'oubli : prendre la dose si retard < 4h (t<sub>1/2</sub> = 23,6 h)
- En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante.
  Comprimés à avaler entiers avec un verre d'eau, sans être ni croqués, ni écrasés, ni coupés, ni dispersées.
- Comprimés à prendre à heure fixe, au cours ou en dehors d'un repas.
- Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier.

# Conditions de prescription et délivrance

- Médicament disponible en pharmacie de ville
- Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

## Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention					
Hématologiques								
Anémie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la NFS régulière					
Trouble du métabolisme et nutrition								



1/5
ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International.

Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.

Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Système nerveux  Neuropathie périphérique  Céphalées, Troubles de l'humeur, de la mémoire ou de l'attention  Cardio-vasculaire  Allongement de l'intervalle PR,Bloc auriculo-ventriculaire (AV)  Gastro-Intestinale  Nausées  FI  Constipation, douleurs abdominales  FI  Cutanée  Eruptions cutanées, dermites acnéiformesPhotosensibilité  FI	TRES REQUENT  TRES REQUENT  TRES REQUENT  TRES REQUENT  TRES REQUENT	1 à 4  1 à 4  1 à 4  1 à 2	Surveillance par un bilan lipidique régulier. Prescription possible d'un hypolipémiant. Arrêt du traitement en cas d'HC ou HT menaçant le pronostic vital (respectivement >5g/L et >10gl/L)  Fenêtre thérapeutique en cas d'apparition. Adaptation possible de la posologie en fonction de la sévérité de la neuropathie. Prescription possible d'antiépileptiques ou d'antidépresseurs.  Prescription possible d'antalgiques. Eviter les Antiinflammatoire Non Stéroïdiens.  Surveillance ECG Prescription possible de traitements cardiotoniques ou pose d'un pacemaker temporaire ou permanent. Adaptation possible de la posologie et/ou fenêtre thérapeutique.  Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.  Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques. Arrêt du traitement si > 4
Neuropathie périphérique  Céphalées, Troubles de l'humeur, de la mémoire ou de l'attention  Cardio-vasculaire  Allongement de l'intervalle PR,Bloc auriculo-ventriculaire (AV)  Gastro-Intestinale  Nausées  FI  Constipation, douleurs abdominales  FI  Cutanée  Eruptions cutanées, dermites acnéiformesPhotosensibilité  FI	TRES REQUENT  TRES REQUENT  TRES REQUENT  TRES	1 à 4 1 à 4	possible de la posologie en fonction de la sévérité de la neuropathie. Prescription possible d'antiépileptiques ou d'antidépresseurs.  Prescription possible d'antalgiques. Eviter les Antiinflammatoire Non Stéroïdiens.  Surveillance ECG Prescription possible de traitements cardiotoniques ou pose d'un pacemaker temporaire ou permanent. Adaptation possible de la posologie et/ou fenêtre thérapeutique.  Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.  Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de
Céphalées, Troubles de l'humeur, de la mémoire ou de l'attention  Cardio-vasculaire  Allongement de l'intervalle PR,Bloc auriculo-ventriculaire (AV)  Gastro-Intestinale  Nausées  Fil  Constipation, douleurs abdominales  Fil  Cutanée  Eruptions cutanées, dermites acnéiformesPhotosensibilité  Fil	TRES REQUENT  TRES REQUENT  TRES REQUENT  TRES	1 à 4 1 à 4	possible de la posologie en fonction de la sévérité de la neuropathie. Prescription possible d'antiépileptiques ou d'antidépresseurs.  Prescription possible d'antalgiques. Eviter les Antiinflammatoire Non Stéroïdiens.  Surveillance ECG Prescription possible de traitements cardiotoniques ou pose d'un pacemaker temporaire ou permanent. Adaptation possible de la posologie et/ou fenêtre thérapeutique.  Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.  Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de
l'humeur, de la mémoire ou de l'attention  Cardio-vasculaire  Allongement de l'intervalle PR,Bloc auriculo-ventriculaire (AV)  Gastro-Intestinale  Nausées  FI  Constipation, douleurs abdominales  Cutanée  Eruptions cutanées, dermites acnéiformesPhotosensibilité  FI	REQUENT  REQUENT  TRES  REQUENT  TRES	1 à 4	Surveillance ECG Prescription possible de traitements cardiotoniques ou pose d'un pacemaker temporaire ou permanent. Adaptation possible de la posologie et/ou fenêtre thérapeutique.  Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.  Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de
Allongement de l'intervalle PR,Bloc auriculo-ventriculaire (AV)  Gastro-Intestinale  Nausées  FI  Constipation, douleurs abdominales  Cutanée  Eruptions cutanées, dermites acnéiformesPhotosensibilité  FI	TRES REQUENT TRES	1 à 2	cardiotoniques ou pose d'un pacemaker temporaire ou permanent. Adaptation possible de la posologie et/ou fenêtre thérapeutique.  Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.  Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de
PR,Bloc auriculo-ventriculaire (AV)  Gastro-Intestinale  Nausées  FI  Constipation, douleurs abdominales  Cutanée  Eruptions cutanées, dermites acnéiformesPhotosensibilité  FI	TRES REQUENT TRES	1 à 2	cardiotoniques ou pose d'un pacemaker temporaire ou permanent. Adaptation possible de la posologie et/ou fenêtre thérapeutique.  Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.  Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de
Nausées  Fil  Diarrhées  Fil  Constipation, douleurs abdominales  Fil  Cutanée  Eruptions cutanées, dermites acnéiformesPhotosensibilité  Fil	REQUENT		fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.  Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de
Diarrhées  FI  Constipation, douleurs abdominales  FI  Cutanée  Eruptions cutanées, dermites acnéiformesPhotosensibilité  FI	REQUENT		fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.  Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de
Constipation, douleurs abdominales  File  Cutanée  Eruptions cutanées, dermites acnéiformesPhotosensibilité  File  File		1 à 2	banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de
abdominales FI  Cutanée  Eruptions cutanées, dermites acnéiformesPhotosensibilité FI			selles / jour.
Eruptions cutanées, dermites acnéiformesPhotosensibilité FI	TRES REQUENT	1 à 2	Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
acnéiformesPhotosensibilité FI			
	TRES REQUENT	1 à 4	Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total. Prescription possible d'antibiotiques ou de corticoïdes topiques, prescription possible de cycline, d'antihistaminique ou de corticoïde par voie orale
Ophtalmologique		<u>'</u>	
Trouble de la vision	TRES REQUENT	1 à 4	Examen ophtalmologique si troubles persistants. Adaptation posologique possible
Respiratoire			
Pneumopathie interstitielle FI	REQUENT	1 à 4	Surveillance toux et dyspnée. Consultation médicale si majoration des symptômes. Suspension voire arrêt du traitement si aggravation.
Musculo-squelettique			
Arthralgies FI	TRES	1 à 4	Prescription possible d'antalgique
Myalgies FI	REQUENT		
Général	TRES REQUENT	1 à 2	

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .

Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.

Les autorisations au-delà du champ de cette licence pouvont être abbase à la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .

Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention					
Oedèmes, prise de poids	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la prise de poids, habits adaptés avec vêtements, chaussettes et chaussures non serrés. Prescription possible de diurétiques					
Fatigue	TRES FREQUENT 1 à 4		Activités indispensables et celles qui procurent un bien- être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager					
Pancréatique								
Elevation de l'amylase, de la lipase	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance par un bilan pancréatique régulier					

# Populations particulières et recommandations

- Insuffisance hépatique: Métabolisation hépatique. Aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique légère. En l'absence de données, déconseillé en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.
- Insuffisance rénale : Élimination rénale. Aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. En l'absence de données, déconseillé en cas d'insuffisance rénale sévère.
- Sujets âgés : aucune recommandation posologique ne peut être formulée. En l'absence de données, prudence.



### Bilan biologique

NFS et plaquettes mensuelles, bilan hydroélectrolytique et pancréatique régulier, bilan de biochimie, de coagulation, et lipidique (toutes les 2 semaines le 1er mois puis mensuel)



#### Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les femmes pendant le traitement et 35 jours après. Contraception obligatoire chez les hommes pendant le traitement et 14 semaines après. Contraception mécanique obligatoire. Allaitement contre-indiqué



#### Surveillance clinique

Cardiaque : ECG, mesure de la FEVG et de la fréquence cardiaque avant le traitement et surveillance régulière pendant le traitement Respiratoire : toux, dyspnée ou autres symptômes évocateurs de pneumopathie

## Métabolismes et transporteurs

	2C8	2C19	3A4/5	UGT1A3	UGT1A4	2B6	2C9	P-gp	BCRP	UGT1A1	MATE1	OCT1	OATP1B1	OATP1
Substrat														
Inducteur														
Inhibiteur														
	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant										$\overline{}$			

# Interactions médicamenteuses majeures

### EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

 Avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 : augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables du lorlatinib

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil

Antifongiques azolés : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc.

**Antibiotiques macrolides :** clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine)

Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir nelfinavir etc.

Autres : Cimétidine

Conseil(s):

Association déconseillée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4. Adaptation de la posologie en cas d'association.

#### EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .

Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.

Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

• Avec les inducteurs puissants du CYP3A4 : diminution de la concentration plasmatique pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique

Antiépileptiques: carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone

Antibiotiques : rifampicine, rifabutine

Autres: efavirenz, bosentan, dexamethasone (usage systémique)

## Conseil(s):

Association **contre-indiquée** avec les inducteurs puissants Association à éviter avec les inducteurs modérés

### EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

 Avec les inhibiteurs du CYP 2C8 : augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables du lorlatinib

Hypolipémiants : gemfibrozil.

Conseil(s) :

Anti-asthmatiques : montelukast
Antibiotiques : triméthoprime

Association déconseillée

#### EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

 Avec les inducteurs du CYP 2C8 et/ou du CYP 2C19 : diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique

Rifampicine

Conseil(s):
Association déconseillée

#### EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

 Avec les inhibiteurs du CYP 2C19 : augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables du lorlatinib

Fluoxetine, ketoconazole, modafinil, omeprazole

Conseil(s):
Association déconseillée

#### EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

 Avec les inducteurs de l'UGT : diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique

Nicotine

Conseil(s):

Aassociation à éviter. Sensibiliser les patients tabagiques à l'arrêt du tabac.

### EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

• Avec les substrats du CYP 3A4 : diminution des concentrations plasmatiques des substrats pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil

AVK: warfarine, fluindione, acenocoumarol

Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus

Antirétroviraux : atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir

Carbamazepine, clozapine, alprazolam, amitriptiptyline, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, prasugrel, ticagrelor, simvastatine

Conseil(s):

Association déconseillée

### EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

• Avec les substrats du CYP 2B6 : diminution des concentrations plasmatiques des substrats pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique

Efavirenz, bupropion, névirapine, clopidogrel, prasugrel, sertraline

Conseil(s):

Association déconseillée

## EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

• Avec les substrats du CYP 2C9 : Diminution des concentrations plasmatiques des substrats pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique.



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .

Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.

Anticoagulants coumariniques

Antiépileptique : acide valproïque, phénobarbital, phénytoïne Autres : cyclophosphamide, désogestrel, carvedilol, mirtazapine, sertraline

#### Conseil(s):

Association déconseillée. Adaptation possible de la posologie des médicaments associés.

#### EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

• Avec les substrats de la P-gp : diminution ou augmentation des concentrations plasmatiques des substrats pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique ou de toxicité majorée.

Cardiovasculaires: digoxine, amiodarone, rivaroxaban,

dabigatran, apixaban

Antirétroviraux : saquinavir, maraviroc

Immunodépresseurs: ciclosporine, tacrolimus, sirolimus,

éverolimus

Autres: loperamide, ondansetron

## Conseil(s):

Association à éviter. Adaptation possible de la posologie des médicaments associés. Compte-tenu du double profil du lorlatinib (inhibiteur ou inducteur selon la littérature), l'impact sur le médicament « substrat » doit être évalué avec précaution, en particulier si l'index thérapeutique du substrat est étroit. Un suivi thérapeutique pharmacologique du substrat peut être recommandé s'il existe

#### EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

• Avec les substrats des transporteurs BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 et OAT3 : augmentation des concentrations plasmatiques des substrats pouvant majorer leurs effets indésirables

(BCRP): méthotrexate, mitoxantrone, imatinib, irinotecan, lapatinib, topotecan, rosuvastatine, sulfasalazine

(OATBABA)

(OATP1B1): bosentan, ézétimibe, glibenclamide, repaglinide,

valsartan, statines (OCT1) : metformine

### Conseil(s):

Association à éviter.

#### ADDITION DES EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX ET DES AUTRES MEDICAMENTS

## Avec d'autres médicaments :

Médicaments pouvant allonger l'intervalle QT :

Médicaments hypokaliémiants : diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B

**Antiarythmiques**: quinidine, amiodarone, sotalol, flécaïnide, propafénone, etc

**Antihistaminiques H1** 

Anti-infectieux : cotrimoxazole, erythromycine, kétoconazole, itracenazole, micenazole, moviflovacine etc.

itraconazole, miconazole, moxifloxácine, etc

Neuroleptiques: amilsupride, chlorpromazine, clozapine, cyamémazine, halopéridol, lévopromazine, loxapine,

olanzapine, rispéridone, sulpiride, tiapride, etc

Autres: antidépresseurs imipraminiques, citalopram, lithium,

torémifène, etc

## Conseil(s):

Aucune adaptation posologique en cas d'association. Surveillance rapprochée de la fonction cardiaque.

# Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Inducteur du CYP3A4: Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Inhibiteur du CYP3A4: jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Pomélo, Citron vert, , Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginkgo biloba, Ginseng, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Poivre noir, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteur d'UGT: Aubépine, Canneberge, Pissenlit, Thé

Inhibiteur d'UGT: Ginkgo Biloba, Chardon Marie, Jus de Noni, Orthosiphon, Poivre noir, Thé, Valériane

Allongement de l'intervalle QT : Boldo, Fucus, Ginseng asiatique, Orange de Séville, Pissenlit

Pouvant majorer une hématotoxicité : olivier



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .

Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.

Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com