



## INDICATION AMM

Le lorlatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) et ROS1 dans le cancer du poumon. ALK et ROS 1 ont un rôle dans la survie, la croissance, l'angiogénèse tumorale et la progression des métastases. Ils peuvent être parfois soumis à un réarrangement dans les cellules tumorales.

Lorlatinib est indiqué dans le traitement des patients adultes reçu atteint de **cancer bronchique non à petites cellules** (CBNPC), résistant à un traitement par crizotinib.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE

Médicament soumis à **prescription hospitalière** (LISTE I). Prescription **réservée** aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

## PRESENTATIONS ET CARACTÉRISTIQUES

Les présentations disponibles sont :

- Boîte de 120 comprimés pelliculés dosés à 25mg
- Boîte de 30 comprimés pelliculés dosés à 100mg

A conserver à une **température inférieure à 25°C**. Conserver hors de la portée des enfants.

## POSOLOGIE

La posologie initiale est de **100 mg une fois par jour** en continu, à prendre pendant ou en dehors de repas.

Une interruption de l'administration et/ou une diminution de dose peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle. En premier lieu, une réduction de dose à 75mg/jour peut être effectuée puis si une seconde réduction de dose est nécessaire, diminuer à 50mg/jour.

## INTERACTIONS

En raison de son métabolisme hépatique via le CYP 3A4, les inhibiteurs ou inducteurs du CYP 3A4 modifient la concentration de lorlatinib. Liste ci-dessous :

INHIBITEURS du CYP 3A4 : augmentation de la toxicité du lorlatinib	INDUCTEURS du CYP 3A4 : moindre efficacité du lorlatinib
Pamplemousse (jus et pulpe) Amiodarone, quinidine, nifédipine Diltiazem, vérapamil Antifongiques azolés Macrolides Inhibiteurs de protéase	Anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital Anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, efavirenz, névirapine, Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ) Corticoïdes à fortes doses

La liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être établie.

Lorlatinib agit sur la concentration des médicaments substrats du CYP 3A4 en diminuant leurs concentrations (statines, triazolam...). Il augmente les concentrations en substrats de la P-gp. Il s'agit également d'un inhibiteur du CYP 2C9 et un inducteur du CYP2B6. Il faut donc être prudent lors de l'administration concomitante de telles molécules.

Il peut interagir avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des médicaments pouvant induire des torsades de pointes et avec des médicaments bradycardisants (association déconseillée : dompéridone, sétrons, chlorpromazine biphosphonates).

Surveillance périodique initiale avec ECG et dosages des électrolytes, puis si traitement associé allongeant le QT.

## EFFETS INDESIRABLES

**Neutropénie, anémie**



La surveillance hématologique est réalisée par un hémogramme complet : avant le début du traitement, chaque semaine



Une adaptation du traitement (arrêt et réduction de posologie) en fonction des résultats est à voir avec l'oncologue.

		pendant les 8 premières semaines du traitement, puis 1 fois par mois.	
<b>Diarrhées</b>	⇒	Évitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable.	⇒
<b>Œdèmes périphériques</b>	⇒	Multi factoriels et de survenues progressives	⇒
<b>Dyspnée, toux</b>	⇒	Bilan pulmonaire régulier. Surveillance renforcée en cas d'infections respiratoires, irradiation, chimiothérapie.	⇒
<b>Troubles cardiaques, bradycardie, allongement de l'intervalle QT</b>	⇒	La bradycardie est habituelle et sans retentissement clinique. Evaluation de l'intervalle QT avant le traitement (ECG). Surveiller périodiquement la kaliémie et la magnésémie. Correction d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie avant la mise en route du traitement.	⇒
<b>Fatigue</b>	⇒		⇒
<b>Hyperglycémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie</b>	⇒	La glycémie à jeun et les taux sanguins de triglycérides et cholestérol doivent être contrôlés avant le début du traitement par lorlatinib et régulièrement ensuite. Dans la mesure du possible, la glycémie doit être équilibrée de façon optimale avant instauration du traitement par lorlatinib.	⇒

Surveillance particulière chez les patients de plus de 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si au moins 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.

Éliminer les étiologies cardiaques et rénales. Éviter les diurétiques hypokaliémiants.

En cas de majoration de toux ou de dyspnée, une recherche de pneumopathie interstitielle doit être effectuée. En cas de suspicion du diagnostic, voir avec le spécialiste pour un arrêt du traitement.

Prudence en cas d'antécédents cardiaques, de traitements anti-arythmiques ou allongeant le QT.

En cas d'arythmie, arrêter le traitement et faire pratiquer un ECG de contrôle à la recherche d'un allongement de l'espace QT. Surveillance ECG en cas d'ajout de traitement à risque d'allongement du QT.

Elle doit faire rechercher un hypogonadisme, à supplémer si hypotestostéronémie.

L'instauration d'un traitement hypolipémiant peut être envisagée. En cas d'instauration de statine, préférer les statines non métabolisées par le CYP3A4 type rosuvastatine ou pravastatine.

## RECOMMANDATIONS À DONNER AUX PATIENTS



**Contactez rapidement le médecin** en cas de :

- signes d'infection, essoufflement, toux anormale
- signes d'atteintes cardiaques ou hépatiques

Lorlatinib se prend quotidiennement **en une prise par jour indifféremment par rapport au repas**. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire toujours au même moment de la journée et toujours au même moment par rapport au repas. Les comprimés ne doivent pas être écrasés.

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. **Le patient doit préciser à son médecin ou pharmacien, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.** Lorlatinib ne doit pas être administré pendant la grossesse et l'allaitement.

Ne pas consommer de **pamplemousse ou de jus de pamplemousse** au cours du traitement qui augmente la toxicité. Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.

En cas d'oubli d'une prise de **moins de 20 heures**, prendre la dose.

En cas d'oubli d'une prise de **plus de 20 heures**, ne pas prendre la dose. Prendre la dose habituellement prescrite au moment suivant.