SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

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	
En continu	

- 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 ($t_{1/2}$ = 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			

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

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Hypercholestérolémie (HC) Hypertriglycéridémie (HT)	TRES FREQUENT	1 à 4	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)
Système nerveux			
Neuropathie périphérique	TRES FREQUENT	1 à 4	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.
Céphalées, Troubles de l'humeur, de la mémoire ou de l'attention	TRES FREQUENT	1 à 4	Prescription possible d'antalgiques. Eviter les Anti-inflammatoire Non Stéroïdiens.
Cardio-vasculaire			
Allongement de l'intervalle PR,Bloc auriculo-ventriculaire (AV)	FREQUENT	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.
Gastro-Intestinale			
Nausées	TRES FREQUENT	1 à 2	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.
Diarrhées	TRES FREQUENT	1 à 2	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 selles / jour.
Constipation, douleurs abdominales	TRES FREQUENT	1 à 2	Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
Cutanée			
Eruptions cutanées, dermites acnéiformesPhotosensibilité	TRES FREQUENT	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			
Trouble de la vision	TRES FREQUENT	1 à 4	Examen ophtalmologique si troubles persistants. Adaptation posologique possible
Respiratoire			
Pneumopathie interstitielle	FREQUENT	1 à 4	Surveillance toux et dyspnée. Consultation médicale si majoration des symptômes. Suspension voire arrêt du traitement si aggravation.
Musculo-squelettique			
Arthralgies	TRES FREQUENT	1 à 4	Prescription possible d'antalgique
Myalgies	TRES FREQUENT	1 à 2	
Général			

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

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
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Interactions médicamenteuses majeures

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

- 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. **Anti-asthmatiques** : montelukast **Antibiotiques** : triméthoprime	**Conseil(s) :** 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.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.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 (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, itraconazole, miconazole, moxifloxacine,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