

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lorviqua 25 mg, comprimés pelliculés
Lorviqua 100 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lorviqua 25 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de lorlatinib.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 1,58 mg de lactose monohydraté.

Lorviqua 100 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lorlatinib.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 4,20 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Lorviqua 25 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rose clair, rond (8 mm), à libération immédiate, comportant les inscriptions gravées « Pfizer » sur une face et « 25 » et « LLN » sur l'autre face.

Lorviqua 100 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rose foncé, ovale (8,5 × 17 mm), à libération immédiate, comportant les inscriptions gravées « Pfizer » sur une face et « LLN 100 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lorviqua en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (kinase du lymphome anaplasique)-positif avancé non préalablement traité par un inhibiteur de l'ALK.

Lorviqua en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé dont la maladie a progressé après :

- alectinib ou céritinib comme premier traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) ALK ; ou
- crizotinib et au moins un autre ITK ALK.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par lorlatinib doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

La détection d'un CPNPC ALK-positif est nécessaire pour la sélection des patients à traiter par lorlatinib car ce sont les seuls patients pour lesquels un bénéfice a été démontré. L'évaluation du CPNPC ALK-positif doit être effectuée par des laboratoires ayant démontré leur compétence dans la technologie spécifique utilisée. Une mauvaise exécution du test peut engendrer des résultats peu fiables.

Posologie

La dose recommandée est de 100 mg de lorlatinib à prendre par voie orale, une fois par jour.

Durée du traitement

Le traitement par lorlatinib doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Retard de prise ou oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose de Lorviqua, le patient doit prendre la dose oubliée dès qu'il s'en aperçoit, sauf s'il reste moins de 4 heures avant la prise de la dose suivante ; dans ce cas, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Le patient ne doit pas prendre 2 doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

Adaptations posologiques

Une interruption des administrations ou une réduction de la posologie peut s'avérer nécessaire en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles. Les niveaux de réduction posologique de lorlatinib sont résumés ci-dessous :

- Première réduction posologique : 75 mg à prendre par voie orale, une fois par jour
- Deuxième réduction posologique : 50 mg à prendre par voie orale, une fois par jour

Le traitement par lorlatinib devra être interrompu définitivement si le patient est incapable de tolérer la dose de 50 mg à prendre par voie orale, une fois par jour.

Les recommandations d'adaptation posologique en cas de toxicités et pour les patients développant un bloc auriculo-ventriculaire (AV) sont indiquées dans le tableau 1.

Tableau 1. Adaptations posologiques recommandées de lorlatinib en cas d'effets indésirables

Effet indésirable ^a	Dosage de lorlatinib
Hypercholestérolémie ou hypertriglycémie	
Hypercholestérolémie légère (cholestérol entre la LSN et 300 mg/dl ou entre la LSN et 7,75 mmol/l)	Instaurer ou modifier un traitement hypolipémiant ^b en fonction des informations de prescription respectives ; poursuivre le traitement par lorlatinib à la même dose.
<u>OU</u> Hypercholestérolémie modérée (cholestérol entre 301 et 400 mg/dl ou entre 7,76 et 10,34 mmol/l)	

Tableau 1. Adaptations posologiques recommandées de lorlatinib en cas d'effets indésirables

Effet indésirable^a	Dosage de lorlatinib
<u>OU</u> Hypertriglycéridémie légère (triglycérides entre 150 et 300 mg/dl ou 1,71 et 3,42 mmol/l)	
<u>OU</u> Hypertriglycéridémie modérée (triglycérides entre 301 et 500 mg/dl ou 3,43 et 5,7 mmol/l)	
Hypercholestérolémie sévère (cholestérol entre 401 et 500 mg/dl ou entre 10,35 et 12,92 mmol/l) <u>OU</u> Hypertriglycéridémie sévère (triglycérides entre 501 et 1 000 mg/dl ou 5,71 et 11,4 mmol/l)	Instaurer un traitement hypolipémiant ^b ; si un traitement hypolipémiant est déjà instauré, augmenter la dose administrée ^b en fonction des informations de prescription respectives ou instaurer un autre traitement hypolipémiant. Poursuivre le traitement par lorlatinib ^b à la même dose et sans interruption.
Hypercholestérolémie engageant le pronostic vital (cholestérol au-dessus de 500 mg/dl ou au-dessus de 12,92 mmol/l) <u>OU</u> Hypertriglycéridémie engageant le pronostic vital (triglycérides au-dessus de 1 000 mg/dl ou au-dessus de 11,4 mmol/l)	Instaurer un traitement hypolipémiant ^b ou augmenter la dose administrée ^b en fonction des informations de prescription respectives, ou instaurer un autre traitement hypolipémiant. Suspendre le traitement par lorlatinib ^b jusqu'à ce qu'un grade de sévérité modéré ou léger de l'hypercholestérolémie et/ou de l'hypertriglycéridémie soit de nouveau atteint. Reprendre la même dose de lorlatinib tout en augmentant le traitement hypolipémiant ^b jusqu'à la dose maximale en fonction des informations de prescription respectives. En cas de réapparition d'une hypercholestérolémie et/ou une hypertriglycéridémie sévère malgré le traitement hypolipémiant ^b à la dose maximale en fonction des informations de prescription respectives, réduire la posologie du lorlatinib au palier de dose inférieur.
Effets sur le système nerveux central (SNC) (comprend les effets psychotiques et les changements au niveau de la cognition, de l'humeur, de l'état mental ou de l'élocution)	
Grade 2 : modéré <u>OU</u> Grade 3 : sévère	Suspendre le traitement jusqu'à résolution de la toxicité à un grade $\leq$ 1. Reprendre ensuite le lorlatinib au palier de dose inférieur.
Grade 4 : Pronostic vital engagé/Intervention urgente indiquée	Interrompre définitivement le traitement par lorlatinib.
Augmentation de la lipase/l'amylase	
Grade 3 : sévère <u>OU</u> Grade 4 : pronostic vital engagé/intervention urgente indiquée	Suspendre le traitement par lorlatinib jusqu'à un retour des taux de lipase ou d'amylase aux valeurs initiales. Reprendre ensuite le lorlatinib au palier dose inférieur.

Tableau 1. Adaptations posologiques recommandées de lorlatinib en cas d'effets indésirables

Effet indésirable^a	Dosage de lorlatinib
Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/Pneumopathie inflammatoire	
Grade 1 : léger <u>OU</u> Grade 2 : modéré	Suspendre le traitement par lorlatinib jusqu'à ce que les symptômes soient revenus à leurs valeurs initiales et envisager d'instaurer un traitement par corticoïdes. Reprendre le traitement par lorlatinib au palier de dose inférieur. Interrompre définitivement l'administration de lorlatinib en cas de récurrence de la PID/pneumopathie inflammatoire ou échec d'un traitement par lorlatinib et stéroïdes reçu pendant 6 semaines.
Grade 3 : sévère <u>OU</u> Grade 4 : pronostic vital engagé/intervention urgente indiquée	Interrompre définitivement le traitement par lorlatinib.
Allongement de l'intervalle PR/Bloc auriculo-ventriculaire (AV)	
Bloc AV du 1 ^{er} degré : asymptomatique	Poursuivre le traitement par lorlatinib à la même dose et sans interruption. Prendre en compte les effets des médicaments concomitants. Évaluer et corriger le déséquilibre électrolytique susceptible d'allonger l'intervalle PR. Surveiller étroitement l'ECG/les symptômes susceptibles d'être liés au bloc AV.
Bloc AV du 1 ^{er} degré : symptomatique	Suspendre le traitement par lorlatinib. Prendre en compte les effets des médicaments concomitants. Évaluer et corriger le déséquilibre électrolytique susceptible d'allonger l'intervalle PR. Surveiller étroitement l'ECG/les symptômes susceptibles d'être liés au bloc AV. En cas de disparition des symptômes, reprendre le traitement par lorlatinib au palier de dose inférieur.
Bloc AV du 2 ^e degré : asymptomatique	Suspendre le traitement par lorlatinib. Prendre en compte les effets des médicaments concomitants. Évaluer et corriger le déséquilibre électrolytique susceptible d'allonger l'intervalle PR. •Surveiller étroitement l'ECG/les symptômes susceptibles d'être liés au bloc AV. Si l'ECG suivant n'indique pas un bloc AV du 2 ^e degré, reprendre le traitement par lorlatinib au palier de dose inférieur.

Tableau 1. Adaptations posologiques recommandées de lorlatinib en cas d'effets indésirables

Effet indésirable ^a	Dosage de lorlatinib
Bloc AV du 2 ^e degré : symptomatique	Suspendre le traitement par lorlatinib. Prendre en compte les effets des médicaments concomitants Évaluer et corriger le déséquilibre électrolytique susceptible d'allonger l'intervalle PR. Se référer à l'observation et à la surveillance cardiaque : Envisager la pose d'un pacemaker si le bloc AV symptomatique persiste. Si amélioration clinique et disparition des signes de bloc AV du 2^e degré ou apparition d'un bloc AV du 1^{er} degré asymptomatique, reprendre le traitement par lorlatinib au palier de dose inférieur.
Bloc AV complet	Suspendre le traitement par lorlatinib. Prendre en compte les effets des médicaments concomitants. Évaluer et corriger le déséquilibre électrolytique susceptible d'allonger l'intervalle PR. Se référer à l'observation et à la surveillance cardiaque. La pose d'un pacemaker peut être préconisée en cas de symptômes sévères associés à un bloc AV. Si le bloc AV ne disparaît pas, la pose d'un pacemaker permanent peut être envisagée. Reprise du traitement par lorlatinib : - à la dose maximale chez les patients contrôlés par un pacemaker. - au palier de dose inférieur chez les patients non appareillés, asymptomatiques et pour lesquels l'intervalle PR est inférieur à 200 msec.
Hypertension	
Grade 3 (PAS supérieure ou égale à 160 mmHg ou PAD supérieure ou égale à 100 mmHg ; intervention médicale indiquée ; plus d'un médicament antihypertenseur, ou renforcement du traitement antihypertenseur antérieur)	Suspendre le traitement par lorlatinib jusqu'à ce que l'hypertension revienne à un grade ≤ 1 (PAS inférieure à 140 mmHg et PAD inférieure à 90 mmHg), puis reprendre le traitement par lorlatinib à la même dose. Si une hypertension de grade 3 réapparaît, suspendre le traitement par lorlatinib jusqu'à ce que l'hypertension revienne à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement à une dose réduite. Si un contrôle adéquat de l'hypertension ne peut être obtenu avec une prise en charge médicale optimale, interrompre définitivement le traitement par lorlatinib.
Grade 4 (conséquences pouvant engager le pronostic vital, intervention urgente indiquée)	Suspendre le traitement par lorlatinib jusqu'à ce que l'hypertension revienne à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement à une dose réduite ou interrompre définitivement le traitement par lorlatinib. Si une hypertension de grade 4 réapparaît, interrompre définitivement le traitement par lorlatinib.

Tableau 1. Adaptations posologiques recommandées de lorlatinib en cas d'effets indésirables

Effet indésirable ^a	Dosage de lorlatinib
Hyperglycémie	
Grade 3 <u>OU</u> Grade 4 (hyperglycémie persistante supérieure à 250 mg/dl malgré un traitement anti-hyperglycémique optimal)	Suspendre le traitement par lorlatinib jusqu'à ce que l'hyperglycémie soit correctement contrôlée, puis reprendre le traitement par lorlatinib au palier de dose inférieure. Si un contrôle adéquat de l'hyperglycémie ne peut être obtenu avec une prise en charge médicale optimale, interrompre définitivement le traitement par lorlatinib.
Autres effets indésirables	
Grade 1 : léger <u>OU</u> Grade 2 : modéré	Envisager de ne pas modifier la dose ou réduire au palier de dose inférieur, selon les indications cliniques.
Supérieur ou égal au grade 3 : sévère	Suspendre le traitement par lorlatinib jusqu'à résolution des symptômes à un grade ≤ 2 ou retour aux valeurs initiales. Reprendre le traitement par lorlatinib au palier de dose inférieur.

Abréviations : SNC = système nerveux central ; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Critères terminologiques communs pour les événements indésirables) ; PAD = pression artérielle diastolique ; ECG = électrocardiogramme ; HMG-CoA = 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A ; NCI = *National Cancer Institute* (Institut national du cancer, INCa) ; PAS = pression artérielle systolique ; LSN = limite supérieure de la normale.

^a Les catégories de grades sont basées sur la classification CTCAE du NCI.

^b Le traitement hypolipémiant peut inclure : inhibiteur de l'HMG-CoA-réductase, acide nicotinique, dérivés de l'acide fibrique ou ester éthylique des acides gras oméga 3.

Inhibiteurs puissants du cytochrome P-450 (CYP) 3A4/5

L'utilisation concomitante de lorlatinib avec des médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4/5 et des produits à base de jus de pamplemousse peut augmenter les concentrations plasmatiques de lorlatinib. La prise d'un autre médicament concomitant moins susceptible d'inhiber le CYP3A4/5 doit être envisagée (voir rubrique 4.5). Si un inhibiteur puissant du CYP3A4/5 doit être co-administré, la dose initiale de lorlatinib, de 100 mg une fois par jour, doit être réduite à 75 mg une fois par jour (voir rubriques 4.5 et 5.2). Si l'utilisation concomitante de l'inhibiteur puissant du CYP3A4/5 est interrompue, le traitement par lorlatinib doit être repris à la dose utilisée avant le début de la prise de l'inhibiteur puissant du CYP3A4/5 et après une période de sevrage de 3 à 5 demi-vies de l'inhibiteur puissant du CYP3A4/5.

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les données disponibles relatives à cette population étant limitées, aucune recommandation posologique ne peut être formulée pour les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une fonction rénale normale et une insuffisance rénale légère ou modérée [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) absolu : ≥ 30 ml/min]. Il est recommandé aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe absolu < 30 ml/min) de prendre une dose réduite de lorlatinib, par exemple une dose initiale de 75 mg à prendre quotidiennement par voie orale (voir rubrique 5.2). Aucune information n'est disponible chez les patients sous dialyse rénale.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Aucune information n'est disponible sur l'utilisation du lorlatinib chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. En conséquence, il est déconseillé aux patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère de prendre du lorlatinib (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du lorlatinib chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Lorviqua doit être administré par voie orale.

Les patients doivent être encouragés à prendre leur dose de lorlatinib environ à la même heure chaque jour, au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés en entier (ne pas les mâcher, les broyer ou les couper en deux avant de les avaler). Ne pas ingérer les comprimés qui sont brisés, fissurés ou endommagés d'une autre manière.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au lorlatinib ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4/5 (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperlipidémie

L'utilisation de lorlatinib a été associée à une élévation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie (voir rubrique 4.8). Le délai médian de survenue d'une hypercholestérolémie sévère et d'une hypertriglycéridémie sévère est de 104 jours (intervalle : 29 à 518 jours) et de 120 jours (intervalle : 15 à 780 jours), respectivement. La cholestérolémie et la triglycéridémie doivent faire l'objet d'une surveillance avant le début du traitement par lorlatinib, 2, 4 et 8 semaines après l'instauration du traitement ; puis à intervalles réguliers. L'instauration d'un traitement hypolipémiant ou la majoration d'un traitement hypolipémiant peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Effets sur le système nerveux central

Des effets sur le système nerveux central (SNC) ont été observés chez les patients recevant le lorlatinib, notamment des effets psychotiques et des changements des fonctions cognitives, de l'humeur, de l'état mental ou de l'élocution (voir rubrique 4.8). Il peut être nécessaire de modifier la dose ou d'interrompre le traitement chez les patients présentant des effets sur le SNC (voir rubrique 4.2).

Bloc auriculo-ventriculaire

Le lorlatinib a été étudié chez une population excluant les patients présentant un bloc AV du 2^e ou du 3^e degré (sauf pour les patients appareillés) ou tout bloc AV avec un intervalle PR > 220 msec. Un allongement de l'intervalle PR et un bloc AV ont été observés chez des patients recevant le lorlatinib (voir rubrique 5.2). Il est nécessaire de surveiller l'électrocardiogramme (ECG) avant l'instauration du traitement par lorlatinib puis tous les mois, en particulier chez les patients prédisposés à développer des troubles cardiaques cliniquement significatifs. Une adaptation posologique peut être nécessaire chez les patients développant un bloc AV (voir rubrique 4.2).

Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche

Une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a été rapportée chez des patients traités par lorlatinib ayant fait l'objet d'une évaluation de la FEVG à l'inclusion et au cours d'au moins une visite de suivi. D'après les données issues des études cliniques disponibles, il est impossible de déterminer une relation de causalité entre le lorlatinib et les modifications de la contractilité cardiaque. Chez les patients qui présentent des facteurs de risque cardiaque et ceux qui souffrent de pathologies pouvant affecter la FEVG, il est recommandé une surveillance cardiaque, notamment une évaluation de la FEVG avant et pendant le traitement. Chez les patients qui développent des signes/symptômes cardiaques significatifs en cours de traitement, une surveillance cardiaque, notamment une évaluation de la FEVG est recommandée.

Augmentation de la lipase et de l'amylase

Une augmentation de la lipase et/ou de l'amylase a été observée chez des patients traités par lorlatinib (voir rubrique 4.8). Le délai médian d'apparition d'une augmentation de la lipasémie et de l'amylasémie est de 141 jours (intervalle : 1 à 1 091 jours) et de 138 jours (intervalle : 1 à 1 112 jours), respectivement. Le risque de pancréatite doit être considéré chez les patients recevant du lorlatinib en raison de l'hypertriglycéridémie concomitante et/ou d'un potentiel mécanisme intrinsèque. Les patients doivent être surveillés afin de détecter une éventuelle augmentation de la lipase et de l'amylase avant le début du traitement par lorlatinib puis à intervalles réguliers, selon les indications cliniques (voir rubrique 4.2).

Pneumopathie interstitielle diffuse/Pneumopathie inflammatoire

Des effets indésirables pulmonaires sévères ou engageant le pronostic vital, évocateurs d'une PID/pneumopathie inflammatoire, ont été observés avec le lorlatinib (voir rubrique 4.8). Tout patient présentant une aggravation de symptômes respiratoires évocateurs d'une PID/pneumopathie inflammatoire (par ex., dyspnée, toux et fièvre) doit être rapidement examiné afin de pouvoir diagnostiquer une éventuelle PID/pneumopathie inflammatoire. Le traitement par lorlatinib devra être interrompu temporairement et/ou définitivement en fonction de la sévérité de cet effet (voir rubrique 4.2).

Hypertension

Une hypertension a été rapportée chez des patients recevant du lorlatinib (voir rubrique 4.8). La pression artérielle doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par lorlatinib. La pression artérielle doit être surveillée après 2 semaines et au moins une fois par mois par la suite pendant le traitement par lorlatinib. Le traitement par lorlatinib doit être suspendu et repris à une dose réduite ou définitivement interrompu en fonction de la sévérité (voir rubrique 4.2).

Hyperglycémie

Une hyperglycémie est survenue chez des patients recevant du lorlatinib (voir rubrique 4.8). La glycémie à jeun doit être évaluée avant l'instauration du traitement par lorlatinib et surveillée régulièrement par la suite conformément aux recommandations nationales. Le traitement par lorlatinib doit être suspendu et repris à une dose réduite ou définitivement interrompu en fonction de la sévérité (voir rubrique 4.2).

Interactions médicamenteuses

Dans le cadre d'une étude menée chez des volontaires sains, l'utilisation concomitante de lorlatinib et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4/5, a été associée à des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT), sans augmentation de la bilirubine totale et de la phosphatase alcaline (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4/5 est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Aucun changement cliniquement significatif des tests de la fonction hépatique n'a été observé chez des sujets sains après

administration de l'association du lorlatinib avec le modafinil, un inducteur modéré du CYP3A4/5 (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de lorlatinib avec des substrats du CYP3A4/5, présentant un indice thérapeutique étroit, notamment l'alfentanil, la ciclosporine, la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl, les contraceptifs hormonaux, le pimozone, la quinidine, le sirolimus et le tacrolimus doit être évitée car le lorlatinib réduit la concentration de ces médicaments (voir rubrique 4.5).

Fertilité et grossesse

Durant le traitement par lorlatinib et pendant au moins 14 semaines après la prise de la dernière dose, les patients de sexe masculin dont la partenaire est en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace, y compris des préservatifs ; les patients de sexe masculin dont la partenaire est enceinte doivent utiliser des préservatifs (voir rubrique 4.6). La fertilité masculine peut être perturbée durant le traitement par lorlatinib (voir rubrique 5.3). Avant de débiter le traitement, les hommes doivent se renseigner sur la préservation efficace de la fertilité. Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter de débiter une grossesse pendant le traitement par lorlatinib. Les patientes doivent utiliser une méthode de contraception non hormonale hautement efficace tout au long du traitement par lorlatinib, car le lorlatinib peut rendre inefficaces les contraceptifs hormonaux (voir rubriques 4.5 et 4.6). Si le recours à une méthode de contraception hormonale ne peut être évité, un préservatif doit être utilisé en association avec la méthode hormonale. Une contraception efficace doit être poursuivie pendant au moins 35 jours après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6). L'effet de lorlatinib sur la fertilité féminine n'est pas connu.

Intolérance au lactose

Ce médicament contient du lactose comme excipient. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1mmol de sodium (23 mg) par comprimé de 25 mg ou de 100 mg. Les patients aux régimes pauvres en sodium doivent être informés que ce médicament est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Les données *in vitro* indiquent que le lorlatinib est essentiellement métabolisé par le CYP3A4 et par l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT)1A4, avec des contributions mineures du CYP2C8, du CYP2C19, du CYP3A5 et de l'UGT1A3.

Effet des médicaments sur le lorlatinib

Inducteurs du CYP3A4/5

La rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4/5, administrée par voie orale à la dose de 600 mg une fois par jour pendant 12 jours, a réduit l'aire sous courbe (AUC_{inf}) moyenne de lorlatinib de 85 % et sa C_{max} de 76 % par voie orale à la dose unique de 100 mg de lorlatinib chez des volontaires sains ; des augmentations de l'ASAT et de l'ALAT ont également été observées. L'administration concomitante de lorlatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4/5 (par ex., rifampicine, carbamazépine, enzalutamide, mitotane, phénytoïne et millepertuis) peut diminuer les concentrations plasmatiques de lorlatinib. L'utilisation d'un inducteur puissant du CYP3A4/5 avec le lorlatinib est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4). Aucun changement cliniquement significatif des résultats des tests de la fonction hépatique n'a été observé après administration de l'association d'une dose

orale unique de 100 mg de lorlatinib avec l'inducteur modéré du CYP3A4/5, le modafinil (400 mg une fois par jour pendant 19 jours), chez des volontaires sains. L'utilisation concomitante du modafinil n'a eu aucun impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du lorlatinib.

Inhibiteurs du CYP3A4/5

L'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4/5, administré par voie orale à la dose de 200 mg une fois par jour pendant 5 jours, a augmenté l'AUC_{inf} de lorlatinib moyenne de 42 % et la C_{max} de 24 % par voie orale à la dose unique de 100 mg de lorlatinib chez des volontaires sains. L'administration concomitante de lorlatinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4/5 (par ex., le bocéprévir, le cobicistat, l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, la troléandomycine, le voriconazole, le ritonavir, le paritaprévir en association avec du ritonavir et de l'ombitasvir et/ou du dasabuvir, et le ritonavir en association avec de l'elvitégravir, de l'indinavir, du lopinavir ou du tipranavir) peut augmenter les concentrations plasmatiques de lorlatinib. Pouvant également augmenter les concentrations plasmatiques de lorlatinib, les produits à base de pamplemousse doivent être évités. Il est recommandé d'utiliser d'autre médicament ayant un faible potentiel d'inhibition du CYP3A4/5. Une diminution de la dose de lorlatinib est recommandée en cas d'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4/5 (voir rubrique 4.2).

Effet du lorlatinib sur les autres médicaments

Substrats du CYP3A4/5

Les études *in vitro* ont montré que le lorlatinib était un inhibiteur temps-dépendant ainsi qu'un inducteur du CYP3A4/5. Le lorlatinib 150 mg, par voie orale, une fois par jour pendant 15 jours, a diminué l'AUC_{inf} et la C_{max} du midazolam (un substrat sensible du CYP3A) à raison d'une dose unique de 2 mg par voie orale de 61 % et de 50 %, respectivement ; le lorlatinib est donc un inducteur modéré du CYP3A. Ainsi, l'administration concomitante de lorlatinib avec des substrats du CYP3A4/5, présentant un indice thérapeutique étroit, notamment l'alfentanil, la ciclosporine, la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl, les contraceptifs hormonaux, le pimozide, la quinidine, le sirolimus et le tacrolimus, doit être évitée car le lorlatinib peut diminuer la concentration de ces médicaments (voir rubrique 4.4).

Substrats du CYP2B6

Le lorlatinib 100 mg une fois par jour pendant 15 jours a diminué l'AUC_{inf} et la C_{max} du bupropion (un substrat combiné du CYP2B6 et du CYP3A4) à raison d'une dose orale unique de 100 mg de 49,5 % et 53 %, respectivement. Le lorlatinib est donc un faible inducteur du CYP2B6, et aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le lorlatinib est utilisé en association avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP2B6.

Substrats du CYP2C9

Le lorlatinib 100 mg une fois par jour pendant 15 jours a diminué l'AUC_{inf} et la C_{max} du tolbutamide (un substrat sensible du CYP2C9) à raison d'une dose orale unique de 500 mg de 43 % et 15 %, respectivement. Ainsi, le lorlatinib est un faible inducteur du CYP2C9, et aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP2C9. Cependant, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en cas de traitement concomitant avec des médicaments à index thérapeutique étroit métabolisés par le CYP2C9 (par exemple, anticoagulants coumariniques).

Substrats de l'UGT

Le lorlatinib 100 mg une fois par jour pendant 15 jours a diminué l'AUC_{inf} et la C_{max} du paracétamol (un substrat de l'UGT, de la SULT et du CYP1A2, 2A6, 2D6 et 3A4) à raison d'une dose orale unique de 500 mg de 45 % et 28 %, respectivement. Ainsi, le lorlatinib est un faible inducteur de l'UGT, et aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les médicaments qui sont principalement

métabolisés par l'UGT. Cependant, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en cas de traitement concomitant avec des médicaments à index thérapeutique étroit métabolisés par l'UGT.

Substrats de la glycoprotéine-P

Le lorlatinib 100 mg une fois par jour pendant 15 jours a diminué l'AUC_{inf} et la C_{max} du fexofénadine [un substrat sensible de la glycoprotéine-P (P-gp)] à raison d'une dose orale unique de 60 mg de 67 % et 63 %, respectivement. Ainsi, le lorlatinib est un inducteur modéré de la P-gp. Les médicaments qui sont des substrats de la P-gp à index thérapeutique étroit (par exemple, digoxine, dabigatran étexilate) doivent être utilisés avec prudence en association avec le lorlatinib en raison de la probabilité d'une réduction des concentrations plasmatiques de ces substrats.

Études d'inhibition et d'induction *in vitro* d'autres enzymes CYP

In vitro, le lorlatinib est peu susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses par induction du CYP1A2.

Études *in vitro* avec des transporteurs de médicaments autres que la P-gp

Les études *in vitro* ont montré que le lorlatinib était susceptible d'inhiber BCRP (tractus gastro-intestinal), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 et OAT3 à des concentrations cliniquement significatives. Le lorlatinib doit être utilisé avec prudence en association avec des substrats de BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 et OAT3, car des changements cliniquement pertinents dans l'exposition plasmatique de ces substrats ne peuvent être exclus.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter de débiter une grossesse pendant le traitement par lorlatinib. Les patientes doivent utiliser une méthode hautement efficace de contraception non hormonale pendant toute la durée du traitement par lorlatinib, car le lorlatinib peut rendre inefficaces les contraceptifs hormonaux (voir rubriques 4.4 et 4.5). Si le recours à une méthode de contraception hormonale ne peut être évité, un préservatif doit être utilisé en association avec la méthode hormonale. Une contraception efficace doit être poursuivie pendant au moins 35 jours après l'arrêt du traitement.

Durant le traitement par lorlatinib et pendant au moins 14 semaines après l'administration de la dernière dose, les patients de sexe masculin dont la partenaire est en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception, y compris des préservatifs. Les patients de sexe masculin dont la partenaire est enceinte doivent utiliser des préservatifs.

Grossesse

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité embryofœtale (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données sur l'utilisation du lorlatinib chez la femme enceinte. Le lorlatinib est susceptible d'avoir des effets délétères pour le fœtus, en cas d'utilisation chez la femme enceinte.

Le lorlatinib n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le lorlatinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Le lorlatinib ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Il convient d'arrêter l'allaitement pendant le traitement par lorlatinib et au cours des 7 jours suivant l'administration de la dernière dose.

Fertilité

Les résultats non cliniques relatifs à la sécurité indiquent que le traitement par lorlatinib peut entraîner une altération de la fertilité masculine (voir rubrique 5.3). On ignore si le lorlatinib affecte la fertilité féminine. Avant d'initier le traitement, les hommes doivent se renseigner sur la préservation efficace de la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le lorlatinib a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines car les patients peuvent développer des effets indésirables sur le SNC (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : hypercholestérolémie (81,1 %), hypertriglycéridémie (67,2 %), œdème (55,7 %), neuropathie périphérique (43,7 %), prise de poids (30,9 %), effets cognitifs (27,7 %), fatigue (27,3 %), arthralgie (23,5 %), diarrhée (22,9 %) et troubles de l'humeur (21,0 %).

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 7,4 % des patients recevant du lorlatinib. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient les effets cognitifs et la pneumopathie.

Des diminutions de la posologie du fait d'effets indésirables ont été nécessaires chez 20,0 % des patients traités par lorlatinib. Les œdèmes et la neuropathie périphérique ont été les effets indésirables qui ont le plus fréquemment nécessité une diminution de la posologie. En raison des effets indésirables, le traitement a dû être interrompu définitivement chez 3,2 % des patients traités par lorlatinib. Les effets indésirables cognitifs, la neuropathie périphérique, la pneumopathie et les effets psychotiques sont ceux qui ont le plus fréquemment entraîné un arrêt définitif du traitement.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Le tableau 2 présente les effets indésirables apparus chez 476 patients adultes traités par lorlatinib 100 mg une fois par jour, atteints d'un cancer CPNPC au cours de l'étude A (N = 327) et de l'étude CROWN (N = 149).

Les effets indésirables répertoriés dans le tableau 2 sont présentés par classe de systèmes d'organes et catégories de fréquence, définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes et effet indésirable	Catégorie de fréquence	Tous grades %	Grades 3-4 %
Affections hématologiques et du système lymphatique Anémie	Très fréquent	18,5	4,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition Hypercholestérolémie ^a Hypertriglycéridémie ^b Hyperglycémie	Très fréquent Très fréquent Fréquent	81,1 67,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Affections psychiatriques Effets sur l'humeur ^c Effets psychotiques ^d Changements de l'état mental	Très fréquent Fréquent Fréquent	21,0 6,5 2,0	1,5 0,4 1,7
Affections du système nerveux Effets cognitifs ^e Neuropathie périphérique ^f Céphalées Troubles de la parole ^g	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent	27,7 43,7 17,9 8,2	2,9 2,7 0,6 0,6
Affections oculaires Troubles visuels ^h	Très fréquent	17,2	0,2
Affections vasculaires Hypertension	Très fréquent	13,0	6,1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Pneumopathie inflammatoire ⁱ	Fréquent	1,9	0,6
Affections gastro-intestinales Diarrhée Nausées Constipation	Très fréquent Très fréquent Très fréquent	22,9 17,6 17,4	1,5 0,6 0,2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Eruption cutanée ^j	Très fréquent	13,7	0,2
Affections du rein et des voies urinaires Protéinurie	Fréquent	3,4	0,4
Affections musculo-squelettiques et systémiques Arthralgie Myalgie ^k	Très fréquent Très fréquent	23,5 19,3	0,8 0,2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Œdème ^l Fatigue ^m	Très fréquent Très fréquent	55,7 27,3	2,7 1,3
Investigations Prise de poids Lipase augmentée Amylase augmentée Allongement de l'intervalle PR sur l'électrocardiogramme	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Peu fréquent	30,9 12,4 11,3 0,8	10,1 6,9 2,7 0

Les effets indésirables représentant le même concept médical ou la même maladie ont été regroupés et rapportés comme un seul effet indésirable dans le tableau ci-dessus. Les termes véritablement rapportés dans les études et contribuant à l'effet indésirable pertinent sont indiqués entre parenthèses, comme indiqué ci-dessous.

^a Hypercholestérolémie (y compris augmentation du cholestérol sanguin, hypercholestérolémie).

^b Hypertriglycéridémie (y compris augmentation des triglycérides sanguins, hypertriglycéridémie).

- ^c Trouble de l'humeur (y compris trouble affectif, labilité affective, agressivité, agitation, colère, anxiété, trouble bipolaire I, état dépressif, dépression, symptôme dépressif, humeur euphorique, irritabilité, manie, humeur modifiée, sautes d'humeur, attaque de panique, changement de personnalité, stress).
- ^d Effets psychotiques (y compris hallucination auditive, hallucination, hallucination visuelle).
- ^e Effets cognitifs (comprenant à la fois des événements répertoriés dans la classe de systèmes d'organes « Affections du système nerveux » : amnésie, dysfonctionnement cognitif, démence, troubles de l'attention, atteinte de la mémoire, détérioration mentale et des événements répertoriés dans la classe de systèmes d'organes « Affections psychiatriques » : déficit de l'attention/trouble d'hyperactivité, état confusionnel, délire, désorientation, trouble de la lecture). Parmi ces effets, les termes de la classe de systèmes d'organes « Affections du système nerveux » ont été rapportés plus fréquemment que les termes de la classe de systèmes d'organes « Affections psychiatriques ».
- ^f Neuropathie périphérique (y compris : sensation de brûlure, dysesthésie, fourmillements, troubles de la marche, hyposthésie, dysfonction motrice, faiblesse musculaire, névralgie, neuropathie périphérique, neurotoxicité, paresthésie, neuropathie motrice périphérique, neuropathie périphérique sensitive, paralysie du nerf sciatique poplite externe, trouble sensoriel).
- ^g Troubles de la parole (dysarthrie, élocution lente, trouble de l'élocution).
- ^h Troubles visuels (y compris diplopie, photophobie, photopsie, vision floue, baisse de l'acuité visuelle, défauts visuels, corps flottants du vitré).
- ⁱ Pneumopathie inflammatoire (y compris pneumopathie interstitielle diffuse, opacité pulmonaire, pneumopathie inflammatoire).
- ^j Eruption cutanée (y compris dermatite acnéiforme, éruption maculopapulaire, éruption prurigineuse, éruption cutanée).
- ^k Myalgie (y compris douleur musculo-squelettique, myalgie).
- ^l Edème (y compris œdème généralisé, œdème, œdème périphérique, gonflement périphérique, gonflement).
- ^m Fatigue (y compris asthénie, fatigue).

Description des effets indésirables sélectionnés

Hypercholestérolémie/Hypertriglycéridémie

Une hypercholestérolémie ou une hypertriglycéridémie ont été rapportées chez respectivement 81,1 % et 67,2 % des patients. Parmi ces patients, 62,8 % et 47,9 % ont manifesté une hypercholestérolémie ou hypertriglycéridémie légère ou modérée, respectivement (voir rubrique 4.4). Le délai médian de survenue de l'hypercholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie a été de 15 jours (intervalle pour l'hypercholestérolémie : 1 à 784 jours ; intervalle pour l'hypertriglycéridémie : 1 à 796 jours). La durée médiane de l'hypercholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie a été de 451 et 427 jours, respectivement.

Effets sur le système nerveux central

Les principaux effets indésirables sur le SNC ont été les suivants : troubles cognitifs (27,7 %), troubles de l'humeur (21,0 %), troubles de la parole (8,2 %) et effets psychotiques (6,5 %) ; ils ont été généralement légers, transitoires et réversibles avec un espacement des doses et/ou la réduction de la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4). Le trouble cognitif le plus fréquent, tous grades confondus, a été l'atteinte de la mémoire (11,3 %) ; les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été l'état confusionnel et le trouble cognitif (1,7 % et 0,8 %, respectivement). Le trouble de l'humeur le plus fréquent, tous grades confondus, a été l'anxiété (6,5 %), et les effets de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été l'irritabilité et la dépression (0,8 % et 0,4 %, respectivement). Le trouble de la parole le plus fréquent, tous grades confondus, a été la dysarthrie (4,0 %) ; et les effets de grade 3 ou 4 ont été la dysarthrie, l'élocution lente et le trouble de l'élocution (0,2 % chacun). L'effet psychotique le plus fréquent, tous grades confondus, a été l'hallucination (3,7 %) et les effets de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été l'hallucination, l'hallucination auditive et l'hallucination visuelle (0,3 % chacune). Le délai médian de survenue des troubles cognitifs, des troubles de l'humeur, des troubles de la parole et des effets psychotiques a été respectivement de 109, 43, 49 et 23 jours. La durée médiane des troubles cognitifs, des troubles de l'humeur, des troubles de la parole et des effets psychotiques a été respectivement de 223, 143, 147 et 74 jours.

Hypertension

Des effets indésirables à type d'hypertension ont été rapportés chez 13 % des patients de l'étude A et CROWN (B7461006). Parmi ceux-ci, des effets indésirables à type d'hypertension légers ou modérés sont survenus chez 6,9 % des patients (voir rubrique 4.4). Le délai médian de survenue de

l'hypertension a été de 208 jours (intervalle : 1 à 1 028 jours). La durée médiane de l'hypertension a été de 219 jours.

Hyperglycémie

Des effets indésirables à type d'hyperglycémie ont été rapportés chez 9,2 % des patients de l'étude A et CROWN (B7461006). Parmi ceux-ci, des effets indésirables à type d'hyperglycémie légers ou modérés sont survenus chez 6,1 % des patients (voir rubrique 4.4). Le délai médian de survenue de l'hyperglycémie a été de 145 jours (intervalle : 1 à 1 058 jours). La durée médiane de l'hyperglycémie a été de 113 jours.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

La prise en charge d'un surdosage médicamenteux doit comprendre des soins de support. En fonction de l'effet dose-dépendant sur l'intervalle PR, une surveillance de l'ECG est recommandée. Il n'existe aucun antidote au lorlatinib.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases, code ATC : L01ED05

Mécanisme d'action

Le lorlatinib est un inhibiteur sélectif, compétitif de l'adénosine triphosphate (ATP) des tyrosines kinases de l'ALK et de c-ros oncogène 1 (ROS1).

Dans le cadre d'études non cliniques, le lorlatinib a inhibé les activités catalytiques de l'ALK non-muté et des kinases ALK mutantes cliniquement significatives dans des essais sur les enzymes recombinantes et cellulaires. Le lorlatinib a montré une activité antitumorale marquée chez les souris portant des xénogreffes de tumeurs exprimant des fusions de l'EML4 (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) avec le variant ALK 1 (v1), y compris les mutations ALK L1196M, G1269A, G1202R et I1171T. Deux de ces mutants ALK, G1202R et I1171T, sont connus pour conférer une résistance à l'alectinib, au brigatinib, au céritinib et au crizotinib. Le lorlatinib a également été capable de pénétrer la barrière hémato-encéphalique. L'activité du lorlatinib a été démontrée chez la souris portant des implants de tumeur cervicale EML4-ALK ou EML4-ALK^{L1196M} orthotopiques.

Efficacité clinique

CPNPC ALK-positif avancé non précédemment traité (étude CROWN)

L'efficacité du lorlatinib dans le traitement des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif qui n'avaient pas reçu de traitement systémique préalable pour une maladie métastatique a été établie au cours d'une étude B7461006 multicentrique, en ouvert, randomisée, contrôlée versus comparateur actif (étude CROWN). Les patients devaient avoir un statut de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 à 2 et un CPNPC ALK-positif identifié par le test VENTANA ALK (D5F3) CDx. Les patients neurologiquement stables présentant des métastases cérébrales asymptomatiques, traitées ou non, notamment des métastases leptoméningées, étaient éligibles. Les

patients devaient avoir terminé leur radiothérapie, notamment l'irradiation stéréotaxique ou partielle du cerveau dans les 2 semaines précédant la randomisation ; l'irradiation du cerveau entier dans les 4 semaines précédant la randomisation.

Les patients ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir 100 mg de lorlatinib par voie orale une fois par jour ou 250 mg de crizotinib par voie orale deux fois par jour. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'origine ethnique (asiatique vs non asiatique) et de la présence ou de l'absence de métastases cérébrales à l'inclusion. Le traitement dans les deux bras a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) à partir de l'analyse centralisée en aveugle du Comité de Revue Indépendant (CRI) selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) version 1.1 (v1.1). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale (SG), la SSP selon l'évaluation de l'investigateur, la SSP2 et l'évaluation tumorale selon l'analyse centralisée en aveugle du CRI, notamment le taux de réponse objective (TRO), la durée de la réponse (DDR) et le temps jusqu'à progression intracrânienne. Chez les patients présentant des métastases cérébrales à l'inclusion, les critères d'évaluation supplémentaires étaient le taux de réponse objective intracrânienne (TRO IC) et la durée de la réponse intracrânienne (DDR IC), le tout déterminé par l'analyse centralisée en aveugle du CRI.

Au total, 296 patients ont été randomisés pour recevoir le lorlatinib (n = 149) et le crizotinib (n = 147). Les caractéristiques démographiques de la population globale de l'étude étaient les suivantes : âge médian de 59 ans (intervalle : 26 à 90 ans), âge ≥ 65 ans (35 %), 59 % de femmes, 49 % de caucasiens, 44 % d'asiatiques et 0,3 % d'afro-américains. La majorité des patients avaient un adénocarcinome (95 %) et n'avaient jamais fumé (59 %). Des métastases du système nerveux central, déterminées par les neuroradiologues du CRI, étaient présentes chez 26 % (n = 78) des patients : parmi eux, 30 patients présentaient des lésions mesurables du SNC.

Les résultats de l'étude CROWN sont résumés dans le tableau 3. Au moment du gel des données, les données de SG et de SSP2 n'étaient pas matures.

Tableau 3. Résultats de l'efficacité globale de l'étude CROWN

Résultats de l'efficacité globale de l'étude CROWN		
Paramètre d'efficacité	Lorlatinib N = 149	Crizotinib N = 147
Durée médiane du suivi, en mois (IC à 95%) ^a	18 (16 ; 20)	15 (13 ; 18)
Survie sans progression selon le CRI		
Nombre de patients avec événement, n (%)	41 (28 %)	86 (59 %)
Maladie évolutive, n (%)	32 (22 %)	82 (56 %)
Décès, n (%)	9 (6 %)	4 (3 %)
Médiane, en mois (IC à 95 %) ^a	NA (NA ; NA)	9 (8 ; 11)
Rapport de risque (IC à 95 %) ^b	0,28 (0,19 ; 0,41)	
Valeur <i>p</i> [*]	< 0,0001	
Survie globale		
Nombre de patients avec événement, n (%)	23 (15 %)	28 (19 %)
Médiane, en mois (IC à 95 %) ^a	NA (NA ; NA)	NA (NA ; NA)
Rapport de risque (IC à 95 %) ^b	0,72 (0,41 ; 1,25)	
Survie sans progression selon l'INV		
Nombre de patients avec événement, n (%)	40 (27 %)	104 (71 %)
Maladie évolutive, n (%)	34 (23 %)	99 (67 %)
Décès, n (%)	6 (4 %)	5 (3 %)
Médiane, en mois (IC à 95 %) ^a	NA (NA ; NA)	9 (7 ; 11)
Rapport de risque (IC à 95 %) ^b	0,21 (0,14 ; 0,31)	
Valeur <i>p</i> [*]	< 0,0001	

Paramètre d'efficacité	Lorlatinib N = 149	Crizotinib N = 147
Réponse globale selon le CRI		
Taux de réponse globale, n (%)	113 (76 %)	85 (58 %)
(IC à 95 %) ^c	(68 ; 83)	(49, 66)
Temps jusqu'à progression intracrânienne		
Médiane, en mois (IC à 95 %) ^a	NA (NA ; NA)	16.6 (11 ; NA)
Rapport de risque (IC à 95 %) ^b	0,07 (0,03 ; 0,17)	
Durée de la réponse		
Nombre de répondeurs	113	85
Médiane, en mois (IC à 95 %) ^a	NA (NA ; NA)	11 (9 ; 13)
Réponse globale intracrânienne chez les patients présentant des lésions mesurables du SNC à l'inclusion	N = 17	N = 13
Taux de réponse intracrânienne, n (%)	14 (82 %)	3 (23 %)
(IC à 95 %) ^c	(57 ; 96)	(5 ; 54)
Taux de réponse complète	71 %	8 %
Durée de la réponse		
Nombre de répondeurs	14	3
Médiane, en mois (IC à 95 %) ^a	NA (NA ; NA)	10 (9 ; 11)
Réponse globale intracrânienne chez les patients présentant des lésions mesurables ou non mesurables du SNC à l'inclusion	N = 38	N = 40
Taux de réponse intracrânienne, n (%)	25 (66 %)	8 (20 %)
(IC à 95 %) ^c	(49 ; 80)	(9 ; 36)
Taux de réponse complète	61 %	15 %
Durée de la réponse		
Nombre de répondeurs	25	8
Médiane, en mois (IC à 95 %) ^a	NA (NA ; NA)	9 (6 ; 11)

Abréviations : CRI = comité de revue indépendant ; IC = intervalle de confiance ; SNC = système nerveux central ; INV = évaluation de l'investigateur ; N/n = nombre de patients ; NA = non atteint.

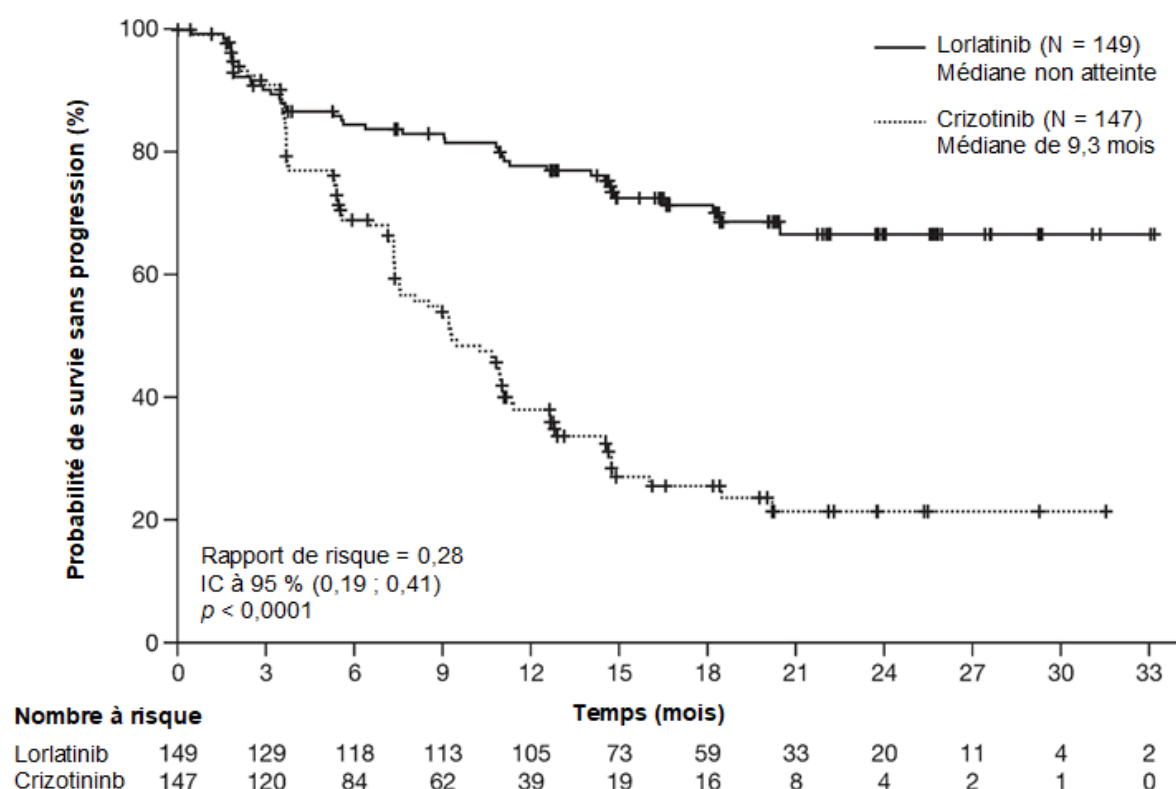
* Valeur *p* basée sur un test du log-rank stratifié unilatéral.

ª D'après la méthode de Brookmeyer et Crowley.

ª Rapport de risque basé sur le modèle des risques proportionnels de Cox ; selon les risques proportionnels, un rapport de risque < 1 indique une réduction du taux de risque en faveur du lorlatinib.

° À l'aide de la méthode exacte basée sur la distribution binomiale.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression par analyse centralisée en aveugle du comité de revue indépendant dans l'étude CROWN



Abréviations : IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patients.

Le bénéfice du traitement par lorlatinib était comparable dans tous les sous-groupes de caractéristiques initiales des patients et de la maladie, notamment les patients avec métastases cérébrales à l'inclusion ($n = 38$, RR = 0,2, IC à 95 % : 0,10–0,43) et les patients sans métastases cérébrales à l'inclusion ($n = 111$, RR = 0,32, IC à 95 % : 0,20–0,49).

CPNPC ALK-positif avancé préalablement traité par un inhibiteur de la kinase ALK

L'utilisation du lorlatinib dans le traitement du CPNPC ALK-positif avancé, après un traitement par au moins un ITK-ALK de seconde génération, a été évaluée au cours de l'étude A, une étude de phase 1/2 multicentrique, à bras unique. Au total, 139 patients présentant un CPNPC ALK-positif avancé, prétraités par au moins un ITK-ALK de seconde génération, ont été inclus dans la phase 2 de l'étude. Les patients ont reçu le lorlatinib par voie orale à la dose recommandée de 100 mg une fois par jour, de façon continue.

Le critère principal d'efficacité dans la phase II de l'étude était le TRO, incluant le TRO intracrânien (IC), conformément au comité de revue indépendant (CRI) en fonction du critère RECIST modifié v 1.1. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la DDR, la DDR IC, le délai de réponse tumorale (DRT) et la SSP.

Les caractéristiques démographiques des 139 patients présentant un CPNPC ALK-positif avancé, après un traitement par au moins un ITK-ALK de seconde génération, étaient : 56 % de femmes, 48 % de Caucasiens et 38 % d'Asiatiques ; l'âge médian était de 53 ans (intervalle : 29–83 ans) avec 16 % des patients ≥ 65 ans. L'indice de performance ECOG à l'inclusion était de 0 ou 1 chez 96 % des patients. Des métastases cérébrales étaient présentes à l'inclusion chez 67 % des patients. Sur

139 patients, 20 % ont précédemment reçu 1 ITK-ALK, à l'exception du crizotinib ; 47 % ont précédemment reçu 2 ITK-ALK et 33 % ont précédemment reçu 3 ITK-ALK ou plus.

Les principaux résultats d'efficacité pour l'étude A sont inclus dans les tableaux 4 et 5.

Tableau 4. Résultats d'efficacité globale provenant de l'étude A en fonction du traitement antérieur

Paramètre d'efficacité	1 ITK-ALK ^a avec ou sans chimiothérapie antérieure (N = 28)	2 ou plusieurs ITK-ALK ^a avec ou sans chimiothérapie antérieure (N = 111)
Taux de réponse objective ^b (IC à 95 %)	42,9 % (24,5 ; 62,8)	39,6 % (30,5 ; 49,4)
Réponse complète, n	1	2
Réponse partielle, n	11	42
Durée de la réponse Médiane, mois (IC à 95 %)	5,6 (4,2 ; NA)	9,9 (5,7 ; 24,4)
Survie sans progression Médiane, mois (IC à 95 %)	5,5 (2,9 ; 8,2)	6,9 (5,4 ; 9,5)

Abréviations : ALK = kinase du lymphome anaplasique ; IC = intervalle de confiance ; CRI = Comité de revue indépendant ; N/n = nombre de patients ; NA = non atteint ;

ITK = inhibiteur de la tyrosine kinase.

^a Alectinib, brigatinib ou cériatinib

^b Selon l'ICR.

Tableau 5. Résultats d'efficacité intracrânienne* provenant de l'étude A en fonction du traitement antérieur

Paramètre d'efficacité	1 ITK-ALK ^a avec ou sans chimiothérapie antérieure (N = 9)	2 ou plusieurs ITK-ALK avec ou sans chimiothérapie antérieure (N = 48)
Taux de réponse objective ^b (IC à 95 %)	66,7 % (29,9 ; 92,5)	52,1 % (37,2 ; 66,7)
Réponse complète, n	2	10
Réponse partielle, n	4	15
Durée de la réponse intracrânienne Médiane, mois (IC à 95 %)	NA (4,1 ; NA)	12,4 (6,0 ; NA)

Abréviations : ALK = kinase du lymphome anaplasique ; IC = intervalle de confiance ; CRI = Comité de revue indépendant ; N/n = nombre de patients ; NA = non atteint ; ITK = inhibiteur de la tyrosine kinase.

* Chez les patients présentant au moins une métastase cervicale mesurable à l'inclusion

^a Alectinib, brigatinib ou cériatinib.

^b Selon le CRI.

Concernant l'évaluation de l'efficacité chez les 139 patients, 56 ont présenté une réponse objective confirmée par le CRI, avec un DRT médian de 1,4 mois (intervalle : 1,2 à 16,6 mois). Le TRO était de 49,1 % (IC à 95 % : 35,1 ; 63,2) chez les asiatiques et de 31,5 % (IC à 95 % : 21,1 ; 43,4) chez les non asiatiques. Parmi les 31 patients ayant une réponse intracrânienne (IC) tumorale objective et au moins une métastase cérébrale mesurable à l'inclusion confirmée par le CRI, le DRT IC médian était de 1,4 mois (intervalle : 1,2 à 16,2 mois). Le TRO IC était de 54,5 % (IC à 95 % : 32,2 ; 75,6) chez les asiatiques et de 46,4 % chez les non asiatiques (IC à 95 % : 27,5 ; 66,1).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le lorlatinib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du cancer des poumons (cancer du poumon non à petites cellules) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations maximales de lorlatinib dans le plasma sont rapidement atteintes avec le T_{max} médian de 1,2 heure après la prise d'une dose unique de 100 mg et de 2,0 heures après la prise de plusieurs doses de 100 mg une fois par jour.

Suite à l'administration orale de comprimés de lorlatinib, la biodisponibilité absolue moyenne est de 80,8 % (IC à 90 % : 75,7 ; 86,2) par rapport à l'administration par voie intraveineuse.

L'administration de lorlatinib au cours d'un repas riche en graisses et très calorique s'est traduite par une exposition supérieure de 5 % par rapport aux conditions de jeûne. Le lorlatinib peut être administré au cours ou en dehors des repas.

À 100 mg une fois par jour, la concentration plasmatique maximale moyenne géométrique (coefficient de variation [CV] en %) était de 577 (42) ng/ml et l' AUC_{24} était de 5 650 (39) ng h/ml chez les patients présentant un cancer. La clairance orale moyenne géométrique (% CV) était de 17,7 (39) l/h.

Distribution

In vitro, la liaison du lorlatinib aux protéines plasmatiques humaines est de 66 % avec une liaison modérée à l'albumine ou à la α_1 -glycoprotéine acide.

Biotransformation

Chez l'être humain, le lorlatinib subit une oxydation et une glucuronidation comme principales voies métaboliques. Les données *in vitro* indiquent que le lorlatinib est principalement métabolisé par les CYP3A4 et UGT1A4, avec une contribution mineure des CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 et UGT1A3.

Dans le plasma, un métabolite de l'acide benzoïque du lorlatinib résultant du clivage par oxydation des liaisons amide et éther aromatique du lorlatinib a été observé comme métabolite majeur, représentant 21 % de la radioactivité circulante. Le métabolite par clivage oxydatif est pharmacologiquement inactif.

Élimination

La demi-vie plasmatique du lorlatinib après la prise d'une dose unique de 100 mg était de 23,6 heures. La demi-vie plasmatique effective estimée du lorlatinib à l'état d'équilibre après achèvement de l'auto-induction était de 14,83 heures. Suite à l'administration orale d'une dose radiomarkée de 100 mg de lorlatinib, 47,7 % de la radioactivité en moyenne ont été récupérés dans les urines tandis que 40,9 % de la radioactivité ont été récupérés dans les selles, avec une récupération totale moyenne de 88,6 %.

Le lorlatinib inchangé était le principal composant du plasma et des selles humains, représentant 44 % et 9,1 % de la radioactivité totale, respectivement. Moins de 1 % de lorlatinib inchangé a été détecté dans les urines.

De plus, le lorlatinib est un inducteur via le récepteur du pregnane X (PXR) humain et le récepteur de l'androstane constitutif humain (CAR).

Linéarité/non-linéarité

À une dose unique, l'exposition systémique du lorlatinib (AUC_{inf} et C_{max}) a augmenté d'une manière dose-dépendante au-delà de l'intervalle de doses allant de 10 à 200 mg. Il existe peu de données disponibles concernant l'intervalle de doses allant de 10 à 200 mg. Toutefois, aucune déviation par rapport à la linéarité n'a été observée pour l' AUC_{inf} et la C_{max} après la prise d'une dose unique.

Après l'administration de plusieurs doses une fois par jour, la C_{max} du lorlatinib a augmenté proportionnellement à la dose et l' AUC_{tau} a augmenté légèrement moins que proportionnellement sur l'intervalle de doses allant de 10 à 200 mg une fois par jour.

Par ailleurs, les expositions plasmatiques de lorlatinib à l'état d'équilibre sont inférieures à celles attendues de la pharmacocinétique d'une dose unique, ce qui évoque un effet net d'auto-induction temps-dépendant.

Insuffisance hépatique

Le lorlatinib étant métabolisé dans le foie, l'insuffisance hépatique est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques du lorlatinib. Les études cliniques menées ont exclu les patients présentant un taux d'ASAT ou d'ALAT $> 2,5 \times LSN$, ou en cas de tumeur maligne sous-jacente, $> 5,0 \times LSN$ ou une bilirubine totale $> 1,5 \times LSN$. Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'exposition au lorlatinib n'était pas altérée de manière cliniquement significative chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ($n = 50$). Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Aucune information n'est disponible concernant les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Insuffisance rénale

Moins de 1 % de la dose administrée a été détectée comme lorlatinib inchangé dans les urines. Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'exposition plasmatique à l'état d'équilibre au lorlatinib et les valeurs de la C_{max} augmentaient légèrement avec l'aggravation de l'altération initiale de la fonction rénale. Selon une étude sur l'insuffisance rénale, aucun ajustement de la dose initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée [DFGe basé sur l'équation MDRD (*Modification of diet in renal disease*) - DFGe dérivé (en $ml/min/1,73 m^2$) $\times$ surface corporelle mesurée/ $1,73 \geq 30 ml/min$]. Dans cette étude, l' AUC_{inf} du lorlatinib augmentait de 41 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe absolu $< 30 ml/min$) par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale (DFGe absolu $\geq 90 ml/min$). Il est recommandé aux patients présentant une insuffisance rénale sévère de prendre une dose réduite de lorlatinib, par exemple une dose initiale de 75 mg à prendre quotidiennement par voie orale (voir rubrique 4.2). Aucune information n'est disponible chez les patients sous dialyse rénale.

Âge, sexe, origine ethnique, poids corporel et phénotype

Les analyses pharmacocinétiques de population chez les patients présentant un CPNPC avancé et chez les volontaires sains indiquent qu'il n'existe aucun effet cliniquement significatif de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, du poids corporel et des phénotypes pour CYP3A5 et CYP2C19.

Électrophysiologie cardiaque

Dans l'étude A, 2 patients (0,7 %) présentaient des valeurs absolues de la correction de Fridericia QTc (QTcF) > 500 msec et 5 patients (1,8 %) présentaient une modification de QTcF > 60 msec par rapport à l'inclusion.

En outre, l'effet d'une dose orale unique de lorlatinib (50 mg, 75 mg et 100 mg) avec et sans une dose de 200 mg d'itraconazole une fois par jour a été évalué dans une étude croisée à deux sens chez 16 volontaires sains. Aucune augmentation du QTc moyen n'a été observée aux concentrations moyennes de lorlatinib au cours de cette étude.

Chez les 295 patients qui ont reçu du lorlatinib à la posologie recommandée de 100 mg une fois par jour et qui ont fait l'objet de mesures ECG au cours de l'étude A, lorlatinib a été évalué dans la population dont les patients avec un intervalle QTc > 470 msec étaient exclus. Dans la population étudiée, la modification moyenne maximale de l'intervalle PR était de 16,4 msec (borne supérieure de l'IC bilatéral à 90 % : 19,4 msec) par rapport à l'inclusion (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8). Parmi eux, 7 patients présentaient un intervalle PR > 200 msec à l'inclusion. Parmi les 284 patients qui présentaient un intervalle PR < 200 msec, 14 % ont présenté un allongement de l'intervalle PR $\geq$ 200 msec après avoir commencé le lorlatinib. L'allongement de l'intervalle PR s'est produit de façon dépendante de la concentration. Un bloc auriculo-ventriculaire est survenu chez 1,0 % des patients.

Parmi les patients qui ont développé un allongement de l'intervalle PR, une modification de la dose pourrait être nécessaire (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité par administration répétée

Les principales toxicités observées étaient une inflammation au niveau de plusieurs tissus (peau et col de l'utérus chez les rats ; poumons, trachée, peau, ganglions lymphatiques et/ou cavité buccale incluant l'os mandibulaire chez les chiens ; associée à une élévation des globules blancs, fibrinogène et/ou globuline et une diminution de l'albumine) et des modifications au niveau du pancréas (avec une augmentation de l'amylase et de la lipase), du système hépatobiliaire (avec une augmentation des enzymes du foie), du système reproducteur masculin, du système cardiovasculaire, des reins et du tractus gastro-intestinal, des nerfs périphériques et du SNC (risque d'altération de la fonction cognitive) à une dose équivalente à l'exposition clinique humaine à la posologie recommandée. Des changements au niveau de la pression sanguine et du rythme cardiaque, ainsi qu'au niveau du complexe QRS et de l'intervalle PR ont également été observés chez l'animal à une dose aiguë (approximativement 2,6 fois l'exposition clinique humaine à 100 mg après une dose unique basée sur la C_{max}). Tous les résultats des organes cibles, à l'exception de l'hyperplasie des conduits biliaires, étaient partiellement à complètement réversibles.

Génotoxicité

Le lorlatinib n'est pas mutagène mais il est aneugène *in vitro* et *in vivo* avec un niveau d'effet non observé pour l'aneugénicité approximativement 16,5 fois l'exposition clinique humaine à 100 mg en fonction de l'AUC.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le lorlatinib.

Toxicité sur la reproduction

Une dégénérescence des tubes séminifères et/ou une atrophie des testicules, ainsi que des changements épидидymaires (inflammation et/ou vacuolisation) ont été observés chez le rat et le chien. Au niveau de

la prostate, une atrophie glandulaire minimale à légère a été observée chez le chien à une dose équivalente à l'exposition clinique humaine à la posologie recommandée. Les effets sur organes reproducteurs masculins étaient partiellement à complètement réversibles.

Dans les études de toxicité embryo-fœtale, menées chez le rat et le lapin, respectivement, une embryolétalité accrue, un poids corporel fœtal inférieur et des malformations du fœtus ont été observés. Les anomalies morphologiques du fœtus incluaient des torsions des membres, des doigts surnuméraires, une laparoschisis, des malformations des reins, une tête bombée, un palais voûté et une dilatation des ventricules du cerveau. L'exposition aux doses les plus faibles avec des effets embryo-fœtaux chez l'animal était équivalente à l'exposition clinique humaine à 100 mg, en fonction de l'AUC.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium,
Glycolate d'amidon sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose
Lactose monohydraté
Macrogol
Triacétine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en OPA/Alu/PVC avec feuille de protection aluminium contenant 10 comprimés pelliculés.

Lorviqua 25 mg, comprimés pelliculés

Chaque boîte contient 90 comprimés pelliculés sous 9 plaquettes.

Lorviqua 100 mg, comprimés pelliculés

Chaque boîte contient 30 comprimés pelliculés sous 3 plaquettes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1355/002
EU/1/19/1355/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 6 mai 2019
Date du dernier renouvellement : 4 avril 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de mieux caractériser l'efficacité du lorlatinib chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé non préalablement traité par un inhibiteur de l'ALK, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra les résultats, notamment les données de survie globale (SG) de l'étude CROWN de phase III (B7461006) comparant le lorlatinib au crizotinib dans le même contexte. Le rapport d'étude clinique sera soumis d'ici le :	30 juin 2025

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité du lorlatinib chez les patients dont la maladie a progressé après traitement par alectinib ou céritinib comme première ligne de traitement par ITK anti-ALK, le titulaire de l'AMM doit conduire une étude à un seul bras, évaluant les patients dans cette même situation (B7461027). Le rapport d'étude clinique sera soumis pour le :	01 novembre 2024

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lorviqua 25 mg, comprimés pelliculés
lorlatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de lorlatinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose (voir la notice pour plus d'informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1355/003 90 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lorviqua 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOSOUDEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lorviqua 25 mg, comprimés
lorlatinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer (comme logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lorviqua 100 mg, comprimés pelliculés
lorlatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lorlatinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose (voir la notice pour plus d'informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1355/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lorviqua 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOSOUDEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lorviqua 100 mg, comprimés
lorlatinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer (comme logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Lorviqua 25 mg, comprimés pelliculés **Lorviqua 100 mg, comprimés pelliculés** lorlatinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lorviqua et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lorviqua
3. Comment prendre Lorviqua
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Lorviqua
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lorviqua et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Lorviqua

Lorviqua contient la substance active lorlatinib, un médicament utilisé pour le traitement des adultes atteints d'une forme de cancer du poumon avancé appelé cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Lorviqua appartient à la famille des médicaments inhibiteurs d'enzyme appelé kinase du lymphome anaplasique (ALK). Lorviqua est administré uniquement aux patients présentant une altération d'un gène ALK, voir la rubrique ci-dessous.

Dans quels cas est-il utilisé

Lorviqua est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Il est utilisé si votre cancer du poumon :

- est ALK-positif — cela signifie que vos cellules cancéreuses présentent une anomalie dans un gène qui fabrique une enzyme appelée ALK (kinase du lymphome anaplasique), voir **Comment Lorviqua agit-il**, ci-dessous ; et
- est avancé.

Lorviqua peut vous être prescrit si :

- vous n'avez pas été préalablement traité par un inhibiteur de l'ALK ; ou
- vous aviez été traité par un médicament appelé alectinib ou céritinib qui sont des inhibiteurs d'ALK, ou si
- vous aviez été traité par un médicament appelé crizotinib suivi par un autre inhibiteur d'ALK.

Comment Lorviqua agit-il

Lorviqua inhibe un type d'enzyme appelé tyrosine kinase et déclenche la mort des cellules cancéreuses chez les patients présentant des altérations des gènes ALK. Lorviqua n'est administré qu'aux patients dont la maladie est due à une altération du gène de la tyrosine kinase de l'ALK.

Si vous avez des questions sur le mode de fonctionnement de Lorviqua ou si vous souhaitez savoir pourquoi ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lorviqua

Ne prenez jamais Lorviqua

- si vous êtes allergique au lorlatinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous prenez l'un de ces médicaments :
 - rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose)
 - carbamazépine, phénytoïne (utilisée pour traiter l'épilepsie)
 - enzalutamide (utilisé pour traiter le cancer de la prostate)
 - mitotane (utilisé pour traiter le cancer des glandes surrénales)
 - médicaments contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*, une préparation à base de plantes)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Lorviqua :

- si vous présentez des taux élevés de cholestérol ou de triglycérides dans le sang.
- si vous présentez des taux élevés d'enzymes comme l'amylase ou la lipase dans le sang ou une maladie telle qu'une pancréatite, qui peut augmenter les taux de ces enzymes.
- si vous présentez des problèmes cardiaques, y compris une insuffisance cardiaque, un rythme cardiaque lent, ou si les résultats d'un électrocardiogramme (ECG) montrent que vous présentez une anomalie de l'activité électrique de votre cœur appelée allongement de l'intervalle PR ou bloc AV.
- si vous présentez une toux, des douleurs à la poitrine, un essoufflement ou une aggravation des symptômes respiratoires, ou si vous avez déjà eu une affection pulmonaire appelée pneumopathie inflammatoire.
- si vous présentez une pression artérielle élevée.
- si vous présentez une glycémie élevée.

En cas de doute, parlez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ière avant de prendre Lorviqua.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez :

- Des problèmes cardiaques : des modifications du rythme cardiaque (rapide ou lent), des étourdissements, des évanouissements, des sensations vertigineuses ou un essoufflement. Ces symptômes pourraient être le signe de problèmes cardiaques. Il se peut que votre médecin vérifie que vous ne présentez aucune anomalie cardiaque durant votre traitement par Lorviqua. Si les résultats sont anormaux, votre médecin pourra décider de réduire votre dose de Lorviqua ou d'arrêter votre traitement.
- Des problèmes d'élocution, des difficultés à parler, y compris des difficultés à articuler ou une élocution lente. Votre médecin pourra vous prescrire des examens plus poussés et il pourra décider de réduire votre dose de Lorviqua ou d'arrêter votre traitement.
- Des changements de l'état mental, des troubles de l'humeur ou de la mémoire, tels que changements d'humeur (y compris dépression, euphorie et saute d'humeur), irritabilité, agressivité, agitation, de l'anxiété ou des changements au niveau de la personnalité et épisodes de confusion ou perte de contact avec la réalité, comme le fait de croire, de voir ou d'entendre des choses qui ne sont pas réelles. Votre médecin pourra vous prescrire des examens plus poussés et il pourra décider de réduire votre dose de Lorviqua ou d'arrêter votre traitement.
- Des douleurs dans le dos ou l'abdomen (ventre), une coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse), des nausées ou des vomissements. Ces symptômes pourraient être des signes de pancréatite. Votre médecin pourra vous prescrire des examens plus poussés et il pourra décider de réduire votre dose de Lorviqua.

- Une toux, des douleurs à la poitrine, une aggravation des symptômes respiratoires existants. Votre médecin pourra vous prescrire des examens plus poussés et il pourra vous prescrire d'autres médicaments tels que des antibiotiques et des stéroïdes. Votre médecin pourra décider de réduire votre dose de Lorviqua ou d'arrêter votre traitement.
- Des maux de tête, des sensations vertigineuses, une vision trouble, des douleurs à la poitrine ou un essoufflement. Ces symptômes peuvent être des signes d'hypertension. Votre médecin pourra procéder à des examens complémentaires et vous traiter avec des médicaments permettant de contrôler votre pression artérielle. Votre médecin pourra décider de réduire votre dose de Lorviqua ou d'arrêter votre traitement.
- Une sensation de soif intense, un besoin d'uriner plus fréquent que d'habitude, une sensation de faim intense, des maux d'estomac, une faiblesse ou une fatigue, ou une confusion. Ces symptômes peuvent être des signes d'hyperglycémie. Votre médecin pourra procéder à des examens complémentaires et vous traiter avec des médicaments permettant de contrôler votre glycémie. Votre médecin pourra décider de réduire votre dose de Lorviqua ou d'arrêter votre traitement.

Votre médecin pourra vous faire passer des examens plus poussés et il pourra décider de réduire votre dose de Lorviqua ou d'arrêter votre traitement si vous :

- présentez des problèmes de foie. Informez immédiatement votre médecin si vous vous sentez plus fatigué que d'habitude, que votre peau et le blanc de vos yeux prennent une teinte jaune, que vos urines deviennent foncées ou marron (couleur du thé), si vous présentez des nausées, des vomissements, une perte d'appétit, si vous avez des douleurs sur le côté droit de l'estomac, si vous avez des démangeaisons ou si vous vous faites des bleus plus facilement que d'habitude. Votre médecin pourra vous faire faire des analyses de sang pour contrôler votre fonction hépatique.
- êtes atteint(e) de problèmes rénaux.

Voir **Effets indésirables éventuels** à la rubrique 4 pour plus d'informations.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est indiqué que chez les adultes et ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents.

Tests et contrôles

Des analyses de sang vous seront prescrites avant et pendant votre traitement. Ces analyses ont pour but de contrôler les taux de cholestérol, de triglycérides et des enzymes amylase ou lipase dans votre sang avant que vous ne commenciez le traitement par Lorviqua, ainsi qu'à intervalles réguliers durant le traitement.

Autres médicaments et Lorviqua

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, notamment des médicaments à base de plantes ainsi que des médicaments disponibles en vente libre. En effet, Lorviqua peut affecter le mode d'action d'autres médicaments. Certains médicaments peuvent également affecter le mode d'action de Lorviqua.

Vous ne devez pas prendre Lorviqua avec certains médicaments. Ceux-ci sont listés dans le paragraphe **Ne prenez jamais Lorviqua**, au début de la rubrique 2.

En particulier, informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- bocéprévir – médicament utilisé pour traiter l'hépatite C.
- bupropion – médicament utilisé pour traiter la dépression ou aider les personnes à arrêter de fumer.
- dihydroergotamine, ergotamine – médicaments utilisés pour traiter les maux de tête de type migraine.
- éfavirenz, cobicistat, ritonavir, paritaprévir en association avec du ritonavir et de l'ombitasvir et/ou du dasabuvir, et ritonavir en association avec de l'élvitagravir, de l'indinavir, du lopinavir

- ou du tipranavir – médicaments utilisés pour traiter le SIDA/VIH.
- kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole – médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques. Aussi troléandomycine, un médicament utilisé pour traiter certains types d'infections bactériennes.
- quinidine – médicament utilisé pour traiter les irrégularités du rythme cardiaque et d'autres problèmes cardiaques.
- pimozide – médicament utilisé pour traiter les problèmes de santé mentale.
- alfentanil et fentanyl – médicaments utilisés pour traiter les douleurs aiguës.
- ciclosporine, sirolimus et tacrolimus – médicaments utilisés pour prévenir le rejet lors de greffes d'organes.

Lorviqua avec des aliments et boissons

Vous ne devez pas boire de jus de pamplemousse ni manger des pamplemousses durant votre traitement par Lorviqua, ceux-ci pouvant modifier la quantité de Lorviqua dans votre organisme.

Grossesse, allaitement et fertilité

- **Contraception – informations pour les femmes**
Vous ne devez pas débiter une grossesse pendant que vous prenez ce médicament. Si vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode de contraception hautement efficace (par exemple, contraception double-barrière telle que préservatif et diaphragme) durant votre traitement et pendant au moins 5 semaines après l'arrêt du traitement. Le lorlatinib peut réduire l'efficacité des méthodes contraceptives hormonales (par exemple, la pilule contraceptive). Par conséquent, les contraceptifs hormonaux ne peuvent pas être considérés comme hautement efficaces. Si une contraception hormonale est inévitable, elle doit être utilisée en association avec un préservatif. Renseignez-vous auprès de votre médecin sur les méthodes de contraception adaptées pour vous et votre partenaire.
- **Contraception – informations pour les hommes**
Vous ne devez pas concevoir un enfant durant le traitement par Lorviqua car ce médicament pourrait être nocif pour le bébé. S'il existe une possibilité de concevoir un enfant alors que vous prenez ce médicament, vous devez utiliser un préservatif durant le traitement puis pendant au moins 14 semaines après l'arrêt du traitement. Renseignez-vous auprès de votre médecin sur les méthodes de contraception adaptées pour vous et votre partenaire.
- **Grossesse**
 - Ne prenez pas Lorviqua si vous êtes enceinte. Cela pourrait être nocif pour votre bébé.
 - Si votre partenaire de sexe masculin est traité par Lorviqua, il doit utiliser un préservatif durant le traitement puis pendant au moins 14 semaines après l'arrêt du traitement.
 - Si vous débutez une grossesse pendant que vous prenez le médicament ou dans les 5 semaines suivant la prise de votre dernière dose, informez-en immédiatement votre médecin.
- **Allaitement**
N'allaiter pas pendant que vous prenez ce médicament ni dans les 7 jours suivant la prise de la dernière dose. En effet, on ne sait pas si Lorviqua passe dans le lait maternel ; dans ce cas, il pourrait être nocif pour votre bébé.
- **Fertilité**
Lorviqua peut affecter la fertilité masculine. Renseignez-vous auprès de votre médecin au sujet de la préservation de la fertilité avant de prendre Lorviqua.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous devez faire particulièrement attention si vous conduisez ou utilisez des machines pendant votre traitement par Lorviqua en raison de ses effets sur votre état mental.

Lorviqua contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Lorviqua contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé de 25 mg ou 100 mg,

c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Lorviqua

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

- La dose recommandée est d'un comprimé de 100 mg à prendre par la bouche, une fois par jour.
- Prenez la dose environ à la même heure tous les jours.
- Vous pouvez prendre les comprimés au cours des repas ou entre les repas, en prenant soin de ne consommer ni pamplemousse ni jus de pamplemousse.
- Avalez les comprimés en entier ; ne pas mâcher, broyer ou dissoudre les comprimés.
- Si vous ne vous sentez pas bien, votre médecin pourra diminuer votre dose, interrompre votre traitement pendant une courte période ou l'arrêter définitivement.

Si vous vomissez après avoir pris Lorviqua

Si vous vomissez après avoir pris une dose de Lorviqua, ne prenez pas de dose supplémentaire ; prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous avez pris plus de Lorviqua que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés par accident, informez-en immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Il se peut que vous nécessitiez une prise en charge médicale.

Si vous oubliez de prendre Lorviqua

Ce que vous devez faire lorsque vous oubliez de prendre un comprimé dépend du temps qu'il reste jusqu'à la prise de votre prochaine dose.

- Si vous devez prendre votre prochaine dose dans les 4 heures ou plus, prenez le comprimé oublié dès que vous vous en apercevez. Prenez ensuite le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Si vous devez prendre votre prochaine dose dans moins de 4 heures, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Lorviqua

Il est important de prendre Lorviqua tous les jours, aussi longtemps que votre médecin vous le demande. Si vous n'êtes pas capable de prendre le médicament en respectant la prescription de votre médecin ou que vous avez le sentiment de ne plus en avoir besoin, discutez-en immédiatement avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves.

Informez immédiatement votre médecin si vous développez l'un des effets indésirables suivants (voir également rubrique 2 **Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lorviqua**). Il se peut que votre médecin réduise votre dose, interrompe votre traitement pendant une courte période ou l'arrête définitivement :

- toux, essoufflement, douleurs à la poitrine ou aggravation de problèmes respiratoires
- pouls lent (50 battements par minute ou moins), sensation de fatigue, sensations vertigineuses,

- évanouissement ou perte de conscience
- douleurs abdominales (ventre), mal au dos, nausées, vomissements, démangeaisons ou coloration jaune de la peau et des yeux
- changements de l'état mental, apparition de troubles cognitifs, notamment confusion, perte de mémoire, diminution de la capacité de concentration ; changements de l'humeur incluant une irritabilité et des sautes d'humeur ; changements au niveau de la parole incluant des problèmes d'élocution telles que des difficultés à articuler ou une élocution lente ; ou perte de contact avec la réalité, comme le fait de croire, de voir ou d'entendre des choses qui ne sont pas réelles

Les autres effets indésirables de Lorviqua peuvent comprendre :

Très fréquents : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- augmentation du cholestérol et des triglycérides dans le sang (lipides dans le sang qui seraient détectés lors des analyses de sang)
- gonflement des membres ou de la peau (œdèmes)
- problèmes oculaires tels que difficultés à voir d'un seul œil ou des deux yeux, vision double ou perception de flash lumineux
- problèmes nerveux au niveau de vos bras et de vos jambes, tels que douleurs, engourdissement, sensations inhabituelles comme brûlures, picotements et fourmillements, difficultés à marcher ou difficultés avec les activités habituelles de la vie quotidienne comme l'écriture
- augmentation dans le sang du taux de lipase et/ou d'amylase qui seraient détectées lors des analyses de sang
- diminution du nombre de globules rouges, appelé anémie, qui serait détecté lors des analyses de sang
- diarrhée
- constipation
- douleur dans les articulations
- prise de poids
- maux de tête
- éruption cutanée
- douleur musculaire
- augmentation de la pression artérielle

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- augmentation de la glycémie
- excès de protéines dans les urines

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lorviqua

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou qu'il a été ouvert.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre

pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lorviqua

- La substance active est le lorlatinib.
Lorviqua 25 mg : chaque comprimé pelliculé (comprimé) contient 25 mg de lorlatinib.
Lorviqua 100 mg : chaque comprimé pelliculé (comprimé) contient 100 mg de lorlatinib.
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium.
Pelliculage : hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, triacétine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172) et oxyde de fer rouge (E172).

Voir **Lorviqua contient du lactose** et **Lorviqua contient du sodium** à la rubrique 2.

Comment se présente Lorviqua et contenu de l'emballage extérieur

Lorviqua 25 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés rose clair, ronds, comportant les inscriptions gravées « Pfizer » sur une face et « 25 » et « LLN » sur l'autre face.

Lorviqua 25 mg est conditionné sous plaquettes de 10 comprimés, disponibles en boîtes contenant 90 comprimés (9 plaquettes).

Lorviqua 100 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés rose foncé, ovales, comportant les inscriptions gravées « Pfizer » sur une face et « LLN 100 » sur l'autre face.

Lorviqua 100 mg est conditionné sous plaquettes de 10 comprimés, disponibles en boîtes contenant 30 comprimés (3 plaquettes).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: + 359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: + 36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: + 420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf.: + 45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: + 372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.

Τηλ: + 30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.

Tel: + 34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: + 357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: + 35621 344610

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS

Tlf: + 47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: + 351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB

Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: + 44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.