

LORLAFRA

FRAPHARMA

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

ANNEXE je

**RÉSUMÉ DE PRODUIT
CARACTÉRISTIQUES**

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

▼ Ce médicament est soumis à une surveillance supplémentaire. Cette volonté permet une identification rapide de nouvelles informations de sécurité. Les professionnels de santé sont invités à rapporter tout effet indésirable suspecté négatif. Voir la section 4.8 pour les modalités de signalement des effets indésirables.

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

LORLAFRA 25 mg comprimés pelliculés

LORLAFRA 100 mg comprimés pelliculés

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

LORLAFRA 25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de lorlatinib.

Excipient à effet connu

Chaque comprimé pelliculé contient 1,58 mg de lactose

monohydraté. LORLAFRA 100 mg comprimés pelliculés

comprimés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lorlatinib.

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

Excipient avec connu effet

Chaque pelliculé tablette contient 4.20 mg de lactose

monohydraté. Pour la pleine liste de excipients, voir

section 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique les indications

LORLAFRA en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome anaplasique. kinase (ALK)-positif avancé non petit cellule poumon cancer (CPNPC) précédemment pas traité avec un ALK inhibiteur.

LORLAFRA comme monothérapie est indiqué pour le traitement de adulte les patients avec ALK-positif avancé CPNPC dont maladie a progressé après:

- alectinib ou céritinib comme le d'abord ALK tyrosine kinase inhibiteur (ITK) thérapie; ou
- crizotinib et à moins un autre ALK ITK.

3.2 Posologie et méthode de administration

Traitement avec lorlatinib devrait être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans le utiliser de anticancéreux médicinal des produits.

La détection du CPNPC ALK-positif est nécessaire pour la sélection des patients

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

devant recevoir un traitement par lorlatinib. car ce sont les seuls patients pour lesquels un bénéfice a été démontré. Évaluation pour ALK-positif CPNPC devrait être effectuée par laboratoires avec démontré compétence dans le spécifique technologie être utilisé. Non conforme essai performance peut plomb à non fiable test résultats.

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

Posologie

Le recommandé dose est 100 mg lorlatinib pris oralement une fois tous les jours.

Durée de traitement

Traitement avec lorlatinib devrait être continué jusqu'à maladie progression ou inacceptable toxicité.

Retardé ou manqué doses

Si un dose de LORLAFRA est manqué, alors il devrait être pris comme bientôt comme le patient se souvient sauf si il est moins que 4 heures avant le suivant dose, dans lequel cas le patient devrait pas prendre le manqué dose.

Les patients devrait pas prendre 2 doses à le même temps à faire en haut pour un manqué dose.

Dose modifications

Dosage interruption ou dose réduction peut être requis basé sur individuel sécurité et tolérance. Lorlatinib dose réduction les niveaux sont résumé ci-dessous:

- D'abord dose réduction: 75 mg pris oralement une fois tous les jours
- Deuxième dose réduction: 50 mg pris oralement une fois tous les jours

Lorlatinib devrait être en permanence abandonné si le patient est incapable à tolérer le 50 mg dose pris oralement une fois tous les jours.

Dose modification recommandations pour toxicités et pour les patients OMS développer auriculo-ventriculaire (UN V) bloc sont fourni dans Tableau 1.

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

Tableau 1. Recommandé lorlatinib dose modifications pour négatif réactions

Négatif réaction ^{un}	Lorlatinib dosage
Hypercholestérolémie ou hypertriglycéridémie	
Bénin hypercholestérolémie (cholestérol entre LSN et 300 mg/dL ou entre LSN et 7h75 mmol/L)	un traitement hypolipidémiant ^b conformité avec respectif prescrire information; continuer lorlatinib à même dose.
<u>OU</u>	
Hypercholestérolémie modérée (cholestérol entre 301 et 400 mg/dL ou entre 7,76 et 10.34 mmol/L)	
<u>OU</u>	

Tableau 1. Recommandé lorlatinib dose modifications pour négatif réactions

Négatif réaction ^{un}	Lorlatinib dosage
Bénin hypertriglycéridémie (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)	

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

<p>Grave hypercholestérolémie (cholestérol entre 401 et 500 mg/dL ou entre 10h35 et 12.92 mmol/L)<u>OU</u></p> <p>Hypertriglycéridémie sévère (triglycérides entre 501 et 1 000 mg/dL ou 5.71 et 11.4 mmol/L)</p>	<p>Introduire le utiliser de hypolipémiant thérapie ^b; si actuellement sur hypolipémiant thérapie, augmenter le dose de cette thérapie ^b conformément aux prescrire information; ou changement à un nouveau hypolipémiant thérapie ^B. _ Continuer lorlatinib à lemême dose sans interruption.</p>
<p>Mettant la vie en danger hypercholestérolémie (cholestérol sur 500 mg/dL ou sur 12,92 mmol/L)<u>OU</u></p> <p>Hypertriglycéridémie potentiellement mortelle (triglycérides sur 1 000 mg/dL ou sur 11.4 mmol/L)</p>	<p>Introduire le recours à un traitement hypolipidémiant ^b ou augmenter la dose de ce traitement ^b conformément aux respectif prescrire information ou changement à un nouveauthérapie hypolipidémiant ^b.</p> <p>Suspendre le lorlatinib jusqu'à guérison de l'hypercholestérolémie et/ou hypertriglycéridémie de sévérité modérée ou légère grade.</p> <p>Re-défi à même lorlatinib dose alors que maximiser traitement hypolipidémiant ^b conformément aux prescrire information.</p> <p>En cas d'hypercholestérolémie sévère et/ou hypertriglycéridémie se reproduire malgré maximale</p>

	<p>hypolipémiant thérapie ^b dans conformité avec respectif prescrire information, réduire lorlatinib par 1 dose niveau.</p>
<p>Central nerveux système (SNC) effets (comprend psychotique effets et changements dans cognition, humeur, mental statut ou discours)</p>	
<p>Grade 2 : Modéré <u>OU</u></p>	<p>Retenir dose jusqu'à toxicité est moins que ou égal à Grade 1. Puis reprendre le lorlatinib à 1 dose réduite niveau.</p>
<p>Grade 3 : Grave</p>	
<p>Grade 4 : Mettant la vie en danger/urgent intervention indiqué</p>	<p>En permanence cesser lorlatinib.</p>
<p>Lipase/Amylase augmenter</p>	
<p>Grade 3 : Grave <u>OU</u></p>	<p>Retenir lorlatinib jusqu'à lipase ou amylase Retour à ligne de base. Puis reprendre le lorlatinib à 1 dose réduite niveau.</p>
<p>Grade 4 : Mettant la vie en danger/urgent intervention indiqué</p>	

Tableau 1. Recommandé lorlatinib dose modifications pour négatif réactions

Négatif réaction ^{un}	Lorlatinib dosage
Interstitiel poumon maladie (PID)/Pneumopathie	
<p>Grade 1:</p> <p>Bénin<u>OU</u></p> <p>Grade 2 : Modéré</p>	<p>Retenir lorlatinib jusqu'à symptômes avoir revenu à ligne de base et considérer initier corticostéroïdes.</p> <p>CV lorlatinib à 1 réduit dose niveau.</p> <p>En permanence cesser lorlatinib si PID/pneumopathie se reproduit ou échoue à récupérer après 6 semaines de lorlatinib prise et stéroïde traitement.</p>
<p>Grade 3 :</p> <p>Grave<u>OU</u></p> <p>Grade 4 : Mettant la vie en danger/urgent intervention indiqué</p>	<p>En permanence cesser lorlatinib.</p>
RP intervalle prolongation/atRIOVENTRICULAIRE (UN V) bloc	
<p>D'abord degré UN</p> <p>V bloc:</p> <p>Asymptomatique</p>	<p>Continuer le lorlatinib à la même dose sans interruption. Tenir compte des effets concomitants médicamenteux des produits, et évaluer et corriger l'équilibre électrolytique susceptible de prolonger l'intervalle PR.</p> <p>Moniteur ECG/symptômes potentiellement en rapport à UN V bloc étroitement.</p>
<p>D'abord degré UN</p> <p>V bloc:</p>	<p>Suspendre le lorlatinib. Tenir compte des effets concomitants médicamenteux des produits, et évaluer et corriger l'équilibre électrolytique susceptible de prolonger l'intervalle PR.</p>

Symptomatique	Moniteur ECG/symptômes potentiellement liés au bloc AV étroitement. Si symptômes résolvent, CV lorlatinib à 1 réduit dose niveau.
Deuxième degré UN V bloc Asymptomatique	Suspendre le lorlatinib. Tenir compte des effets concomitants médicinaux des produits, et évaluer et corriger l'équilibre électrolytique qui peut prolonger l'intervalle PR. Moniteur ECG/symptômes potentiellement liés au bloc AV étroitement. Si subséquent ECG fait pas montrer deuxième degré UN V bloc, CV lorlatinib à 1 réduit dose niveau.
Deuxième degré UN V bloc Symptomatique	Suspendre le lorlatinib. Tenir compte des effets concomitants médicaments, et évaluer et corriger l'équilibre électrolytique qui peut prolonger l'intervalle PR. Référez-vous pour observation et surveillance cardiaque. Considérer placement d'un stimulateur cardiaque si bloc AV symptomatique persiste. Si symptômes et le second degré UN V bloc résolvent ou si les patients revenir à asymptomatique premier degré UN V bloc, CV lorlatinib à 1 réduit dose niveau.

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

<p>Complet UN V bloc</p>	<p>Suspendre le lorlatinib. Tenir compte des effets concomitants médicinaux des produits, et évaluer et corriger l'équilibre électrolytique qui peut prolonger l'intervalle PR. Référez-vous pour observation et surveillance cardiaque. Stimulateur cardiaque le placement peut être indiqué en cas de symptômes graves associés au bloc AV. Si le bloc AV ne fonctionne pas résout, placement de un permanent stimulateur cardiaque peut être considéré.</p> <p>Si stimulateur cardiaque mis, CV lorlatinib à complet dose. Si Non stimulateur cardiaque mis, CV lorlatinib à 1 réduit</p>
--------------------------	--

Tableau 1. Recommandé lorlatinib dose modifications pour négatif réactions

Négatif réaction ^{un}	Lorlatinib dosage
	dose niveau seulement quand symptômes résoudre, et RP intervalle est moins que 200 msec.
Hypertension	
Grade 3 (SBP plus grand que ou égal à 160 mmHg ou PAD supérieur ou égal à 100 mmHg ; intervention médicale indiquée ; plus d'un médicament antihypertenseur, ou plus intensif thérapie que précédemment utilisé indiqué)	<p>Retenir lorlatinib jusqu'à hypertension a rétabli à Grade 1 ou moins (TAS inférieure à 140 mmHg et DBP inférieure à 90 mmHg), puis reprendre le lorlatinib au même dose.</p> <p>Si Grade 3 hypertension se reproduit, retenir lorlatinib jusqu'au retour au grade 1 ou moins, et reprendre à un dose réduite.</p> <p>Si adéquat hypertension contrôle ne peut pas être atteint avec optimal médical gestion, en permanence cesser lorlatinib.</p>
Grade 4 (Mettre la vie en danger conséquences, urgent intervention indiqué)	<p>Retenir lorlatinib jusqu'à récupération à Grade 1 ou moins, et reprendre à dose réduite ou définitivement cesser lorlatinib.</p> <p>Si Grade 4 hypertension se reproduit, en permanence cesser lorlatinib.</p>
Hyperglycémie	

<p>3e année</p> <p><u>OU</u></p> <p>Grade 4 (Persistant hyperglycémie plus grand que 250 mg/dL malgré optimal anti-hyperglycémique thérapie)</p>	<p>Retenir lorlatinib jusqu'à hyperglycémie est adéquatement contrôlé, puis reprendre le lorlatinib au prochain niveau inférieur dosage.</p> <p>Si adéquat hyperglycémique contrôle ne peut pas être obtenu avec une prise en charge médicale optimale, en permanence cesser lorlatinib.</p>
<p>Autre négatif réactions</p>	
<p>Grade 1:</p> <p>Bénin <u>OU</u></p> <p>Grade 2 : Modéré</p>	<p>Considérer Non dose modification ou réduire par 1 dose niveau, comme cliniquement indiqué.</p>
<p>Plus grand que ou égal à Grade 3 : Grave</p>	<p>Retenir lorlatinib jusqu'à symptômes résoudre à moins que ou égal à Grade 2 ou ligne de base. Alors CV lorlatinib à 1 réduit dose niveau.</p>

Abréviations : CNS=système nerveux central ; CTCAE=Critères de terminologie communs pour les événements indésirables ; PAD=diastolique sang pression;
ECG=électrocardiogramme ; HMG CoA = 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme UN; NCI = National Cancer Institut; PAS = systolique sang pression; LSN=limite supérieure de normale.

^{un} Grade catégories sont basé sur NCI CTCAE classements.

^b Réduit les lipides thérapie peut inclure: HMG CoA réductase inhibiteur, nicotinique acide, fibrique acide dérivés, ou éthyle esters d'oméga-3 gras acides.

Fort cytochrome P-450 (CYP) 3A4/5 inhibiteurs

Utilisation concomitante de lorlatinib avec des médicaments qui sont de puissants

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

inhibiteurs du CYP3A4/5 et pamplemousse jus les produits peuvent augmenter le plasma de lorlatinib concentration. Une alternative concomitant médicinal produit avec moins potentiel à inhiber CYP3A4/5 devrait être considéré (voir section 4.5). Si un fort CYP3A4/5 inhibiteur doit être co-administré, le départ lorlatinib dose de 100 mg une fois tous les jours devrait être réduit à une fois tous les jours 75 mg dose (voir sections 4.5 et 5.2). Si concurrent utiliser de le fort l'inhibiteur du CYP3A4/5 est arrêté, le lorlatinib doit être repris à la dose utilisée avant initiation de le fort CYP3A4/5 inhibiteur et après un lessivage période de 3 à 5 demi-vies de le fort CYP3A4/5 inhibiteur.

Spécial populations

Âgé (≥ 65 années)

Exigible à le limité données sur ce population, Non dose recommandation peut être fait pour les patients vieillir 65 ans et plus (voir section 5.2).

Rénal déficience

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une fonction rénale normale et un trouble rénal léger ou modéré. déficience [absolu estimé glomérulaire filtration taux (DFGe) : ≥ 30 mL/min]. UN réduit dose de lorlatinib est recommandé dans les patients avec grave rénal déficience (absolu DFGe < 30 ml/min), par exemple un une fois tous les jours départ dose de 75 mg pris oralement (voir section 5.2). Non information est disponible pour les patients sur rénal dialyse.

Hépatique déficience

Non dose ajustements sont recommandé pour les patients avec bénin hépatique déficience. Non information est disponible pour lorlatinib dans les patients avec modéré ou grave hépatique déficience. Donc, lorlatinib est pas recommandé dans les

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

patients avec modéré à grave hépatique déficience (voir section 5.2).

Pédiatrique population

Le sécurité et efficacité de lorlatinib dans pédiatrique les patients ci-dessous 18 années avoir pas a été établi. Non données sont disponible.

Méthode de administration

LORLAFRA est pour oral utiliser.

Les patients devrait être encouragé à prendre leur dose de lorlatinib à environ le même temps chaque jour avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés entiers (les comprimés ne doivent pas être mâché, écrasé ou diviser avant à déglutition). Non tablette devrait être ingéré si il est cassé, fissuré, ou sinon pas intact.

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité à lorlatinib ou à n'importe lequel de les excipients

répertorié dans section 6.1. Concomitant utiliser de fort CYP3A4/5

inducteurs (voir sections 4.4 et 4.5).

3.4 Spécial avertissements et précautions pour utiliser

Hyperlipidémie

L'utilisation du lorlatinib a été associée à une augmentation du cholestérol sérique et des triglycérides (voir paragraphe 4.8). Le délai médian d'apparition d'une augmentation sévère du cholestérol sérique et des triglycérides est de 104 jours (plage : 29 à 518 jours) et 120 jours (plage : 15 à 780 jours), respectivement. Sérum cholestérol et triglycérides devrait être surveillé avant initiation de lorlatinib; 2, 4 et 8 semaines après initiation lorlatinib; et régulièrement après. Lancer ou augmenter le dose de hypolipémiant médicamenteux des produits, si indiqué (voir section 4.2).

Central nerveux système effets

Des effets sur le système nerveux central (SNC) ont été observés chez des patients recevant du lorlatinib, notamment effets psychotiques et modifications de la fonction cognitive, de l'humeur, de l'état mental ou de la parole (voir rubrique 4.8). Dose modification ou arrêt peut être requis pour ceux les patients OMS développer SNC effets (voir section 4.2).

Atrioventriculaire bloc

Le lorlatinib a été étudié auprès d'une population de patients excluant ceux atteints d'un cancer du deuxième degré ou troisième degré UN V bloc (sauf si rythmé) ou n'importe lequel UN V bloc avec RP intervalle > 220 msec. RP intervalle prolongement et UN V bloc avoir a été signalé dans les patients recevoir lorlatinib (voir section 5.2).

Moniteur électrocardiogramme (ECG) avant à initier lorlatinib et mensuel après,

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

particulièrement dans les patients avec prédisposer conditions à le occurrence de cliniquement significatif cardiaque événements. Dose modification peut être requis pour ceux les patients OMS développer UN V bloc (voir section 4.2).

Gauche ventriculaire éjection fraction diminuer

Une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a été rapportée chez des patients recevant du lorlatinib. qui ont subi une évaluation de base et au moins une évaluation de suivi de la FEVG. Basé sur l'étude clinique disponible données, il n'est pas possible de déterminer une relation causale entre les effets sur les modifications contractilité et lorlatinib. Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaques et ceux souffrant d'affections pouvant affecter FEVG, cardiaque surveillance, y compris FEVG évaluation à ligne de base et pendant traitement, devrait être considéré. Chez les patients qui développent des signes/symptômes cardiaques pertinents pendant le traitement, surveillance, y compris FEVG évaluation, devrait être considéré.

Lipase et amylase augmenter

Des augmentations de la lipase et/ou de l'amylase ont été observées chez des patients recevant du lorlatinib (voir rubrique 4.8). Médian temps de occurrence de augmenter dans sérum lipase et amylase est 141 jours (gamme: 1 à 1091 jours) et 138 jours (plage : 1 à 1 112 jours), respectivement. Le risque de pancréatite doit être pris en compte patients recevant du lorlatinib en raison d'une hypertriglycémie concomitante et/ou d'un potentiel intrinsèque mécanisme. Les patients doivent être surveillés pour détecter toute élévation de la lipase et de l'amylase avant le début du traitement. lorlatinib traitement et régulièrement après comme cliniquement indiqué (voir section 4.2).

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

Interstitiel poumon maladie/pneumopathie

Des effets indésirables pulmonaires graves ou potentiellement mortels, compatibles avec une PID/pneumonie, ont été observés. survenus avec le lorlatinib (voir rubrique 4.8). Tout patient présentant une aggravation des troubles respiratoires les symptômes évocateurs d'une PID/pneumonite (par exemple dyspnée, toux et fièvre) doivent être rapidement signalés. évalué pour PID/pneumopathie. Lorlatinib devrait être retenu et/ou en permanence abandonné basésur gravité (voir section 4.2).

Hypertension

Hypertension a a été signalé dans les patients recevoir lorlatinib (voir section 4.8). Sang pression devraitêtre contrôlé avant à initiation de lorlatinib. Sang pression devrait être surveillé après 2 semaines et à moins mensuel après pendant traitement avec lorlatinib. Lorlatinib devrait être retenu et a repris à un réduit dose ou en permanence abandonné basé sur gravité (voir section 4.2).

Hyperglycémie

Hyperglycémie a s'est produit dans les patients recevoir lorlatinib (voir section 4.8). Jeûne sérum glucosedevrait être évalué avant à initiation de lorlatinib et surveillé périodiquement après selon à directives nationales. Le lorlatinib doit être suspendu et repris à une dose réduite ou de façon permanente. abandonné basé sur gravité (voir section 4.2).

Drogue-drogue interaction

Dans une étude menée chez des volontaires sains, l'utilisation concomitante de lorlatinib et de rifampicine, un puissant L'inducteur du CYP3A4/5 a été associé à une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) et de l'aspartate aminotransférase (AST) avec Non augmenter de total bilirubine et alcalin phosphatase (voir section 4.5). Concomitant utiliser de un fort CYP3A4/5 inducteur est contre-indiqué (voir sections 4.3 et 4.5). Non cliniquement significatif changements dans foie fonction essais étaient vu dans en bonne santé sujets après recevoir uncombinaison de lorlatinib avec le modéré CYP3A4/5 inducteur modafinil (voir section 4.5).

Administration concomitante de lorlatinib avec des substrats du CYP3A4/5 à indices thérapeutiques étroits, y compris mais pas limité à l'alfentanil, la ciclosporine, dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl, hormonalLes contraceptifs, le pimozide, la quinidine, le sirolimus et le tacrolimus, doivent être évités car concentration de ces médicaments peut être réduit par lorlatinib (voir section 4.5).

La fertilité et grossesse

Pendant le traitement par lorlatinib et pendant au moins 14 semaines après la dernière dose, les patients de sexe masculin présentant les partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace, y compris un préservatif, et les patients de sexe masculin dont la partenaire est enceinte doivent utiliser des préservatifs (voir rubrique 4.6). La fertilité masculine peut être compromis pendant traitement avec lorlatinib (voir section 5.3). Hommes devrait chercher conseil sur efficace préservation de la fertilité avant traitement. Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter tomber enceinte

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

pendant que vous recevez du lorlatinib. Une méthode non hormonale très efficace de une contraception est nécessaire chez les patientes pendant le traitement par lorlatinib, car le lorlatinib peut rendre les contraceptifs hormonaux inefficaces (voir rubriques 4.5 et 4.6). Si une méthode hormonale de la contraception est inévitable, alors un préservatif doit être utilisé dans combinaison avec le hormonal méthode. Efficace la contraception doit être a continué pour à moins 35 jours après terminer thérapie (voir section 4.6). Il est pas connu si lorlatinib affecte femelle la fertilité.

Lactose intolérance

Ce médicament contient du lactose comme excipient. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares de galactose intolérance, total lactase carence, ou glucose-galactose malabsorption devrait pas prendre ce médicament produit.

Diététique sodium

Ce médicament produit contient moins que 1 mmol sodium (23 mg) par 25 mg ou 100 mg tablette. Les patients sur faible sodium régimes devrait être informé que ce produit est essentiellement « sans sodium ».

3.5 Interaction avec autre médicament des produits et autre formes de interaction

Pharmacocinétique interaction

Dans vitro données indiquent que lorlatinib est principalement métabolisé par CYP3A4 et uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT)1A4, avec mineure contributions depuis

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 et UGT1A3.

Effet de médicaments des produits sur lorlatinib

CYP3A4/5 inducteurs

la rifampine, un fort inducteur de CYP3A4/5, administré à oral doses de 600 mg une fois tous les jours pour 12 jours, réduit l'aire moyenne sous la courbe du lorlatinib (ASC_{inf}) de 85 % et la C_{max} de 76 % d'une dose unique de 100 mg oral dose de lorlatinib dans en bonne santé bénévoles; augmente dans AST et ALT étaient aussi observé .

Administration concomitante de lorlatinib avec de puissants inducteurs du CYP3A4/5 (par exemple rifampicine, carbamazépine, enzalutamide, mitotane, phénytoïne et millepertuis) peuvent diminuer le lorlatinib concentrations plasmatiques. L'utilisation de un puissant inducteur du CYP3A4/5 avec le lorlatinib est contre-indiqué (voir sections 4.3 et 4.4). Aucun changement cliniquement significatif dans les 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 un CYP3A4/5 inducteur, modafinil (400 mg une fois tous les jours pour 19 jours) dans en bonne santé bénévoles. Concomitant utiliser de modafinil a fait pas avoir un cliniquement significatif effet sur lorlatinib pharmacocinétique.

CYP3A4/5 inhibiteurs

l'itraconazole, un fort inhibiteur de CYP3A4/5, administré à oral doses de 200 mg une fois tous les jours pour

5 jours, augmenté le significatif lorlatinib AUC_{inf} par 42% et C_{max} par 24% de un célibataire 100 mg oral dose de lorlatinib chez des volontaires sains.

Administration concomitante de lorlatinib avec un CYP3A4/5 puissant inhibiteurs

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

(par exemple bocéprévir, cobicistat, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, troléandomycine, voriconazole, ritonavir, paritaprévir en association avec le ritonavir et l'ombitasvir et/ou le dasabuvir, et le ritonavir en association avec l'elvitégravir, l'indinavir, le lopinavir ou le tipranavir) peut augmenter lorlatinib plasma concentration. Pamplemousse des produits peut aussi augmenter lorlatinib plasma concentrations et doivent être évitées. Un médicament concomitant alternatif avec moins le potentiel d'inhibition du CYP3A4/5 doit être pris en compte. Si un inhibiteur puissant du CYP3A4/5 doit être concomitamment administré, un dose réduction de lorlatinib est recommandé (voir section 4.2).

Effet de lorlatinib sur autre médicinal des produits

CYP3A4/5 substrats

in vitro ont indiqué que le lorlatinib est un inhibiteur dépendant du temps ainsi qu'un inducteur de CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg oralement une fois tous les jours pour 15 jours diminué AUC_{inf} et C_{max} de un célibataire oral Dose de 2 mg de midazolam (un substrat sensible du CYP3A) de 61 % à 50 %, respectivement ; ainsi, lorlatinib est un modéré CYP3A inducteur. Ainsi, concurrent administration de lorlatinib avec CYP3A4/5 substrats ayant des indices thérapeutiques étroits, y compris, mais sans s'y limiter, l'alfentanil, la ciclosporine, dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl, hormonal les contraceptifs, pimozide, la quinidine, sirolimus et tacrolimus, devrait être évité depuis le concentration de ces médicinal des produits peut être réduit par lorlatinib (voir section 4.4).

CYP2B6 substrats

Lorlatinib 100 mg une fois par jour pendant 15 jours a diminué l' ASC_{inf} et la C_{max}

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

d'une dose orale unique de 100 mg de le bupropion (un substrat combiné du CYP2B6 et du CYP3A4) de 49,5 % et 53 %, respectivement. Ainsi, lorlatinib est un faible inducteur de CYP2B6, et Non dose ajustement est nécessaire quand lorlatinib est utilisé dans combinaison avec médicinal des produits que sont principalement métabolisé par CYP2B6.

CYP2C9 substrats

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

UGT substrats

Lorlatinib 100 mg une fois par jour pendant 15 jours a diminué l' ASC_{inf} et la C_{max} d'une dose orale unique de 500 mg de l'acétaminophène (un substrat de l'UGT, du SULT et des CYP1A2, 2A6, 2D6 et 3A4) de 45 % et 28 %, respectivement. Ainsi, le lorlatinib est un faible inducteur de l'UGT et aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour médicaments principalement métabolisés par l'UGT. Cependant, les patients doivent être surveillés cas de concomitant traitement avec médicinal des produits avec étroit thérapeutique indices métabolisé par UGT.

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

P-glycoprotéine substrats

Lorlatinib 100 mg une fois tous les jours pour 15 jours diminué AUC_{inf} et C_{max} de un célibataire oral dose de 60 mg fexofénadine [un substrat sensible de la glycoprotéine P (P-gp)] de 67 % et 63 %, respectivement. Ainsi, lorlatinib est un modéré inducteur de P-gp. Médicinal des produits que sont P-gp substrats avec étroit thérapeutique indices (par exemple la digoxine, dabigatran éxétiler) devrait être utilisé avec prudence dans combinaison avec lorlatinib exigible à la probabilité de réduit plasma concentration de ces substrats.

Dans vitro inhibition et induction études de autre CAP enzymes

Dans vitro, lorlatinib a un faible potentiel à cause drogue-drogue interaction par induction de CYP1A2.

Dans vitro études avec médicament transporteurs autre que P-gp

Dans vitro études indiqué que lorlatinib peut avoir le potentiel à inhiber BCRP (gastro-intestinal tract), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 et OAT3 à des concentrations cliniquement pertinentes. Lorlatinib devrait être utilisé avec prudence dans combinaison avec substrats de BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 et OAT3 comme cliniquement pertinent changements dans le plasma exposition de ces substrats ne peut pas être gouverné dehors.

3.6 La fertilité, grossesse et lactation

Femmes de maternité Potentiel/Contraception dans mâles et les femelles

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter de devenir enceintes pendant qu'elles reçoivent lorlatinib. Une méthode de contraception non hormonale très efficace est requise pour les patientes pendant traitement avec le lorlatinib, parce que lorlatinib peut rendre hormonal contraceptifs inefficace (voir sections 4.4 et 4.5). Si une méthode de contraception hormonale est inévitable, alors un préservatif doit être utilisé dans combinaison avec le hormonal méthode. Efficace la contraception doit être a continué pour à moins 35 jours après terminer thérapie.

Pendant le traitement par lorlatinib et pendant au moins 14 semaines après la dernière dose, les patients de sexe masculin présentant femelle les partenaires de maternité potentiel doit utiliser efficace la contraception, y compris un préservatif, et mâle les patients avec enceinte les partenaires doit utiliser préservatifs.

Grossesse

Études dans animaux avoir montré Embryo-fœtal toxicité (voir section 5.3). Là sont Non données depuis le utiliser du lorlatinib chez la femme enceinte. Le lorlatinib peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. femme.

Lorlatinib est pas recommandé pendant grossesse ou pour femmes de maternité potentiel pas en utilisant la contraception.

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

Allaitement maternel

Il est inconnu si lorlatinib et c'est métabolites sont excrété dans humain lait. UN risque à lenouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu.

Lorlatinib devrait pas être utilisé pendant allaitement maternel. Allaitement maternel devrait être abandonné pendant traitement avec lorlatinib et pour 7 jours après le final dose.

La fertilité

D'après des résultats non cliniques relatifs à l'innocuité, la fertilité masculine peut être compromise pendant le traitement par lorlatinib (voir section 5.3). Il est pas connu si lorlatinib affecte femelle la fertilité. Hommes devrait chercher conseil sur fertilité efficace préservation avant traitement. Effets sur capacité à conduire et utiliser Machines

Lorlatinib a modéré influence sur le capacité à conduire et utiliser Machines. Prudence devrait être faire de l'exercice en conduisant ou en utilisant des machines, car les patients peuvent ressentir des effets sur le SNC (voir section 4.8).

3.7 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'hypercholestérolémie (81,1 %), hypertriglycéridémie (67,2%), œdème (55,7%),

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

périphérique neuropathie (43,7%), poids augmenté (30,9%), cognitif effets (27,7%), fatigue (27,3%), arthralgie (23,5%), diarrhée (22,9%) et humeur effets (21,0 %).

Sérieux négatif réactions étaient signalé dans 7,4% de les patients recevoir lorlatinib. Le la plupart fréquentsérieux négatif médicament réactions étaient cognitif effets et pneumopathie.

Dose réductions exigible à négatif réactions s'est produit dans 20,0% de les patients recevoir lorlatinib. Le la plupartcommun négatif réactions que dirigé à dose réductions étaient œdème et périphérique neuropathie.

Un arrêt définitif du traitement associé à des effets indésirables est survenu chez 3,2 % des patientsrecevoir lorlatinib. Le la plupart fréquent négatif réactions que dirigé à permanent abandons étaientcognitif effets périphérique neuropathie, pneumopathie et psychotique effets.

Tabulé liste de négatif réactions

Tableau 2 présente négatif réactions se produisant dans 476 adulte les patients traité avec lorlatinib 100 mg une foistous les jours avec avancé CPNPC depuis Étude UN (N=327) et COURONNE étude (N=149).

Le négatif réactions répertorié dans Tableau 2 sont présenté par système organe classe et fréquence catégories, défini selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), rare ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$). Dans chaquefréquence regroupement, indésirable effets sont présenté dans commande de décroissant médical gravité.

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

Tableau 2. Négatif réactions

Système organe classe et négatif réaction	Fréquence catégorie	Tous Notes %	Notes 3-4 %
Sang et lymphatique système troubles Anémie	Très commun	18,5	4.2
Métabolisme et nutrition troubles Hypercholestérolémie ^a Hypertriglycéridémie ^b - Hyperglycémie	Très commun Très commun Commun	81.1 67.2 9.2	18.3 19.3 3.2
Troubles psychiatriques Effets d'humeur ^c Psychotique effets ^d Mental statut changements	Très commun Commun Commun	21,0 6.5 2.0	1,5 0,4 1.7
Nerveux système troubles Effets cognitifs ^e Neuropathie périphérique ^f Mal de tête Discours effets ^g	Très commun Très commun Très commun Commun Commun	27,7 43,7 17.9 8.2	2.9 2.7 0,6 0,6
Troubles oculaires Vision	Très commun	17.2	0,2

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

désordre ^h			
Vasculaire troubles Hypertension	Très commun	13,0	6.1
Respiratoire, thoracique et médiastinaltroubles Pneumopathie ^{je}	Commun	1.9	0,6
Gastro-intestinal troublesDiarrhée Nausée Constipation	Très commun Très commun Très commun	22,9 17.6 17.4	1,5 0,6 0,2
Peau et sous-cutané tissu troublesÉruption cutanée ^j	Très commun	13.7	0,2
Appareil locomoteur et conjonctif tissutroubles Arthralgie Myalgie ^k	Très commun Très commun	23,5 19.3	0,8 0,2
Général troubles et administration siteconditions Œdème ^l Fatigue ^m	Très commun Très commun	55,7 27.3	2.7 1.3

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

Enquêtes			
Augmentation du poids	Très commun	30,9 12.4	10.1 6.9
Lipase augmentée	Très commun	11.3 0,8	2.7 0
Amylase augmenté	Très commun Rare		
Électrocardiogramme RP prolongement			

Négatif réactions que représenter le même médical concept ou condition étaient groupé ensemble et signalé comme un seul effet indésirable dans le tableau ci-dessus. Termes effectivement rapportés dans les études et contribuant à la pertinence négative de la réaction est indiqué dans parenthèses, comme répertorié ci-dessous.

^{une} hypercholestérolémie (y compris sang cholestérol augmenté, hypercholestérolémie).

^b Hypertriglycéridémie (y compris sang triglycérides augmenté, hypertriglycéridémie).

^c Humeur effets (y compris affectif désordre, affecter labilité, agression, agitation, colère, anxiété,

bipolaire je désordre, déprimé humeur, dépression, dépressif symptôme, euphorique humeur, irritabilité, la manie, humeur modifié, sautes d'humeur, panique attaque, changement de personnalité, stresser).

^d Psychotique effets (y compris auditif hallucination, hallucination, visuel hallucination).

^e Effets cognitifs (y compris les événements du SOC Troubles du système nerveux : amnésie, trouble cognitif, démence, troubles de l'attention, troubles de la mémoire, déficience mentale ; et incluant également des événements de SOC Troubles psychiatriques : trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité, état confusionnel, délire, désorientation, en lisant désordre). Dans ces effets, termes depuis SOC Nerveux système troubles étaient plus fréquemment rapporté que termes du SOC Psychiatrique désordre.

^f Neuropathie périphérique (incluant sensation de brûlure, dysesthésie, fourmillements, troubles de la marche, hypoesthésie, dysfonctionnement moteur, faiblesse musculaire, névralgie, neuropathie périphérique, neurotoxicité,

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

paresthésies, périphérique moteur neuropathie, périphérique sensoriel neuropathie, péronier nerf paralysie, sensoriel perturbation).

^g Discours effets (dysarthrie, lent discours, discours désordre).

^h Vision désordre (y compris diplopie, photophobie, photopsie, vision flou, visuel acuité réduit, visuel déficience, vitreux flotteurs).

ⁱ Pneumopathie (y compris interstitiel poumon maladie, poumon opacité, pneumopathie).

^j Éruption cutanée (y compris dermatite acnéiforme, maculopapuleuse éruption cutanée, prurigineux éruption cutanée, éruption cutanée).

^k Myalgie (y compris musculo-squelettique douleur, myalgie).

^l Œdème (y compris généralisé œdème, œdème, œdème périphérique, périphérique gonflement, gonflement).

^m Fatigue (y compris asthénie, fatigue).

Description de choisi négatif réactions

Hypercholestérolémie/hypertriglycéridémie

Négatif réactions de augmenter dans sérum cholestérol ou triglycérides étaient signalé dans 81,1% et 67,2% de patients, respectivement. Parmi ceux-ci, les effets indésirables légers ou modérés d'hypercholestérolémie ou une hypertriglycéridémie est survenue respectivement chez 62,8 % et 47,9 % des patients (voir rubrique 4.4). Le le délai médian d'apparition de l'hypercholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie était de 15 jours (hypercholestérolémie gamme: 1 à 784 jours; hypertriglycéridémie gamme: 1 à 796 jours). Le médian durée de hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie était 451 et 427 jours, respectivement.

Central nerveux système effets

SNC négatif réactions étaient principalement cognitif effets (27,7%), humeur effets (21,0%), discours effets (8,2%) et psychotique effets (6,5%), et étaient en général bénin, transitoire, et réversible spontanément sur dose retard et/ou dose réduction

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

(voir sections 4.2 et 4.4). Le la plupart fréquent cognitif effet de tous les grades étaient des troubles de la mémoire (11,3 %), et les réactions de grade 3 ou 4 les plus fréquentes étaient confusionnel État et cognitif désordre (1,7% et 0,8%, respectivement). Le la plupart fréquent humeur effet de tout grade était l'anxiété (6,5 %), et les réactions de grade 3 et 4 les plus fréquentes étaient l'irritabilité et dépression (0,8 % et 0,4 %, respectivement). L'effet de parole le plus fréquent, quel que soit le niveau, était dysarthrie (4,0 %), et les réactions de grade 3 ou 4 étaient une dysarthrie, un ralentissement de l'élocution et des troubles de la parole. (0,2% chacun). L'effet psychotique le plus fréquent, quel que soit le grade, était l'hallucination (3,7 %) et le plus fréquent. Les réactions fréquentes de grade 3 ou 4 étaient des hallucinations, des hallucinations auditives et des hallucinations visuelles. (0,3% chacun). Le délai médian d'apparition des effets cognitifs, de l'humeur, de la parole et psychotiques était de 109, 43, 49. et 23 jours, respectivement. Médian durée de cognitif, humeur, discours et psychotique effets était 223, 143, 147 et 74 jours, respectivement.

Hypertension

Négatif réactions de hypertension étaient signalé dans 13% de les patients depuis Étude UN et COURONNE (B7461006). De ceux, bénin ou modéré négatif réactions de hypertension s'est produit dans 6,9% de patients (voir rubrique 4.4). Le délai médian d'apparition de l'hypertension était de 208 jours (intervalle : 1 à 1028 jours). Le médian durée de hypertension était 219 jours.

Hyperglycémie

Négatif réactions de hyperglycémie étaient signalé dans 9,2% de les patients depuis Étude UN et COURONNE (B7461006). Parmi eux, des effets indésirables légers ou modérés d'hyperglycémie sont survenus chez 6,1 % des patients.

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

patients (voir rubrique 4.4). Le délai médian d'apparition de l'hyperglycémie était de 145 jours (intervalle : 1 à 1058 jours). Le médian durée de hyperglycémie était 113 jours.

Rapports de soupçonné négatif réactions

Rapports soupçonné négatif réactions après autorisation de le médicinal produit est important. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé professionnels sont demandé à rapport n'importe lequel soupçonné négatif réactions via le national rapport système répertorié dans annexe V. _

3.8 Surdosage

Traitement de surdose avec le médicinal produit consiste de général favorable mesures. Donné leffet dose-dépendant sur l'intervalle PR, une surveillance ECG est recommandée. Il n'existe pas d'antidote contre lorlatinib.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés

Pharmacothérapeutique groupe: anti-néoplasique agents, protéine kinase des

inhibiteurs, ATC code: L01ED05 Mécanisme d'action

Lorlatinib est un sélectif, adénosine triphosphate (ATP)-compétitif inhibiteur de

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

ALK et c-rosoncogène 1 (ROS1) tyrosine kinases.

Dans des études non cliniques, le lorlatinib a inhibé les activités catalytiques de l'ALK non muté et cliniquement pertinent ALK mutant kinases dans recombinant enzyme et à base de cellules essais. Lorlatinib démontrémarqué antitumoral activité dans souris palier tumeur xénogreffes que exprimer échinoderme Fusions de type 4 (EML4) associées aux microtubules avec la variante ALK 1 (v1), y compris ALK mutation L1196M, G1269A, G1202R, et I1171T. Deux de ces ALK les mutants, G1202R et I1171T, sont connu à conférer résistance à l'alectinib, brigatinib, le céritinib, et crizotinib. Lorlatinib était aussicapable de traverser la barrière hémato-encéphalique. Le lorlatinib a démontré une activité chez les souris portant orthotopique EML4-ALK ou EML4-ALK^{L1196M} cerveau tumeur implants.

Clinique efficacité

Précédemment non traité ALK-positif avancé CPNPC (COURONNE Étude)

L'efficacité du lorlatinib pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif qui n'ont pas reçu avant systémique thérapie pour métastatique maladie était établi dans un étiquette ouverte, randomisé, Étude multicentrique à contrôle actif B7461006 (étude CROWN). Les patients devaient avoir un Est Coopérative Oncologie Groupe (ÉCOG) performance statut de 0-2 et ALK-positif CPNPCcomme identifié par le VENTANA ALK (D5F3) CDx essai.

Neurologiquement écurie les patients avec traitéou non traité asymptomatique SNC métastases, y compris leptoméningé métastases, étaient admissible.

Les patients devaient avoir terminé la radiothérapie, y compris la radiothérapie stéréotaxique ou partielle du cerveau. irradiation dans 2 semaines avant à randomisation ; entier cerveau irradiation dans 4 semaines avant à randomisation.

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

Les patients étaient randomisé 1:1 à recevoir lorlatinib 100 mg oralement une fois tous les jours ou crizotinib 250 mg oralement deux fois par jour. La randomisation a été stratifiée selon l'origine ethnique (asiatique ou non asiatique) et la présence ou absence de métastases du SNC au départ. Le traitement des deux bras a été poursuivi jusqu'à la maladie progression ou toxicité inacceptable. Le principal critère de jugement de l'efficacité était l'absence de progression survie (SSP) telle que déterminée par la revue centrale indépendante en aveugle (BICR) selon la réponse Critères d'évaluation des tumeurs solides (RECIST) version 1.1 (v1.1). Résultat d'efficacité supplémentaire les mesures étaient la survie globale (SG), la SSP selon l'évaluation de l'investigateur, la PFS2 et l'évaluation de la tumeur. en rapport données par BICR, y compris objectif réponse taux (ORR), durée de réponse (DOR) et temps à intracrânien progression (IC-TTP). Dans les patients avec SNC métastases à ligne de base, supplémentaire résultat mesures étaient intracrânien objectif réponse taux (IC-ORR) et intracrânien durée de réponse (IC-DOR) tous par BICR.

UN total de 296 les patients étaient randomisé à lorlatinib (n=149) ou crizotinib (n = 147). Le démographique caractéristiques de le dans l'ensemble étude population étaient: médian âge 59 années (gamme: 26 à 90 années), âge \geq 65 années (35%), 59% femelle, 49% Blanc, 44% asiatique et 0,3% Noir. Le majorité de les patients avait adénocarcinome (95%) et jamais fumé (59%). Central nerveux système métastases comme déterminé par BICR neuroradiologues étaient présent dans 26% (n = 78) de les patients: de ces, 30 les patients avait mesurable SNC lésions.

Résultats depuis le COURONNE étude sont résumé dans Tableau 3. À le données

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

couper indiquer, Système d'exploitation et PFS2 données étaient pas mature.

Tableau 3. Dans l'ensemble efficacité résultats dans COURONNE étude

	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147
Efficacité paramètre		
Médian durée de suivi, mois (95 % CI) ^{un}	18 (16, 20)	15 (13, 18)
Sans progression survie par BICR		
Nombre de les patients avec événement, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Progressive maladie, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
La mort, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Médian, mois (95 % CI) ^{un}	NE (NE, NE)	9 (8, 11)
Danger rapport (95 % CI) ^b	0,28 (0,19, 0,41)	
valeur p [*]	< 0,0001	
Dans l'ensemble survie		
Nombre de les patients avec événement, n (%)	23 (15%)	28 (19%)
Médian, mois (95 % CI) ^{un}	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Efficacité paramètre		
Danger rapport (95 % CI) ^b	0,72 (0,41, 1,25)	
Sans progression survie par INV		
Nombre de les patients avec événement, n (%)	40 (27%)	104 (71%)
Progressive maladie, n (%)	34 (23%)	99 (67%)
La mort, n (%)	6 (4%)	5 (3%)
Médian, mois (95 % CI) ^{un}	NE (NE, NE)	9 (7, 11)
Danger rapport (95 % CI) ^b	0,21 (0,14, 0,31)	
valeur p [*]	< 0,0001	
Dans l'ensemble réponse par BICR		
Dans l'ensemble réponse taux, n (%) (95 % CI) ^c	113 (76%) (68, 83)	85 (58%) (49, 66)
Temps à intracrânien progression		
Médian, mois (95 % CI) ^{un}	NE (NE, NE)	16.6 (11, NE)

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

Danger rapport (95 % CI) ^b	0,07 (0,03, 0,17)	
Durée de réponse		
Nombre de intervenants	113	85
Médian, mois (95 % CI) ^{un}	NE (NE, NE)	11 (9, 13)
Intracrânien dans l'ensemble réponse dans les patients avec mesurable SNC lésions à ligne de base	N=17	N=13
Intracrânien réponse taux, n (%) (95 % CI) ^c	14 (82%) (57, 96)	3 (23%) (5, 54)
Complet réponse taux	71%	8%
Durée de réponse		
Nombre de intervenants	14	3
Médian, mois (95 % CI) ^{un}	NE (NE, NE)	dix (9, 11)
Intracrânien dans l'ensemble réponse dans les patients avec tout mesurable ou non mesurable SNC lésions à ligne de base	N=38	N=40
Intracrânien réponse taux, n (%) (95 % CI) ^c	25 (66%) (49, 80)	8 (20%) (9, 36)
Complet réponse taux	61%	15%
Durée de réponse		
Nombre de intervenants	25	8
Médian, mois (95 % CI) ^{un}	NE (NE, NE)	9 (6, 11)

Abréviations : BICR = aveugle indépendant central revoir; IC=confiance intervalle; SNC = central nerveux système; INV=enquêteur évaluation; N/n=nombre de les patients; NE=pas estimable.

* valeur p basé sur 1 face stratifié log-rank test.

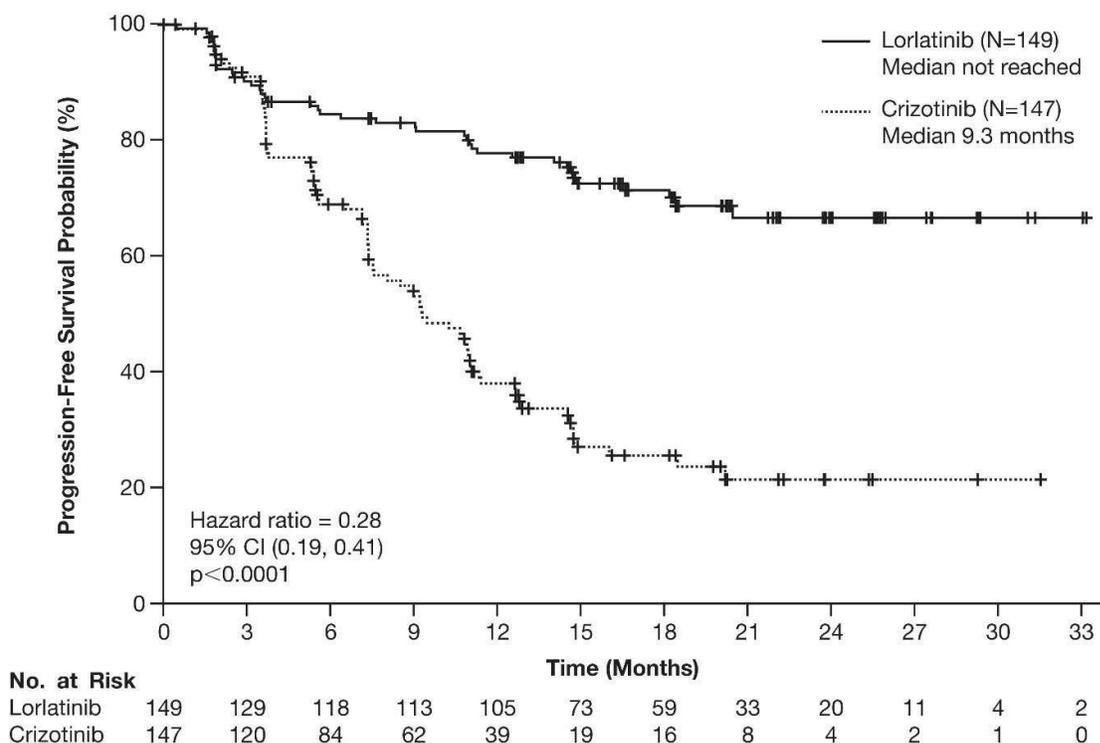
^{un} Basé sur le Brookmeyer et Crowley méthode.

^b Danger rapport basé sur Barreur proportionnel dangers modèle; sous proportionnel dangers, danger rapport < 1 indique unréduction du risque taux dans faveur de lorlatinib.

^c En utilisant exact méthode basé sur binôme distribution.

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

Chiffre 1. Intrigue de Kaplan-Meier de survie sans progression par un indépendant aveugle centralrevoir en COURONNE étude



Abréviations : IC=confiance intervalle; N/N°=numéro de les patients.

Le avantage depuis lorlatinib traitement était comparable à travers sous-groupes de ligne de base patient et maladie caractéristiques, y compris les patients avec SNC métastases à ligne de base (n = 38, FC=0,2, 95% CI : 0,10-0,43)et les patients sans SNC métastases à ligne de base (n=111, HR=0,32, 95% CI : 0,20-0,49).

ALK-positif avancé CPNPC précédemment traité avec un ALK kinase inhibiteur

Le utiliser de lorlatinib dans le traitement de ALK-positif avancé CPNPC après

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

traitement avec à moins un ALK ITK de deuxième génération a été étudié dans le cadre de l'étude A, une phase 1/2 multicentrique à un seul bras. étude. UN total de 139 les patients avec ALK-positif avancé CPNPC après traitement avec à moins un ALK TKI de deuxième génération ont été inscrits dans la partie phase 2 de l'étude. Patients reçus lorlatinib oralement à le recommandé dose de 100 mg une fois par jour, en continu.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans la partie de phase 2 de l'étude était l'ORR, y compris les effets intracrâniens. (IC)-ORR, comme par Indépendant Central Revoir (ICR) selon à modifié RECISTER v1.1. Secondaire points de terminaison inclus DOR, IC-DOR, délai d'apparition de la tumeur réponse (TTR) et PFS.

Patient données démographiques de le 139 ALK-positif avancé CPNPC les patients après traitement avec à moins un deuxième génération ALK ITK, étaient 56% femelle, 48% Blanc, 38% Asiatique, et le médian âge était 53 années (gamme: 29-83 années) avec 16% de les patients ≥ 65 années de âge. Le ECOG performance statut à la valeur de base était de 0 ou 1 chez 96 % des patients. Des métastases cérébrales étaient présentes au départ chez 67 % des patients. Desur les 139 patients, 20 % ont reçu 1 ALK ITK préalable, à l'exclusion du crizotinib, 47 % ont reçu 2 ALK antérieurs ITK et 33% reçu 3 ou plus avant ALK ITK.

Le principal efficacité résultats pour Étude UN sont inclus dans les tables 4 et 5.

Tableau 4. Dans l'ensemble efficacité résultats dans Étude UN par avant traitement

Efficacité paramètre	Un avant ALK ITK ^{un} avec ou sans avant chimiothérapie (N = 28)	Deux ou plusieurs ALK antérieurs ITK avec ou sans avant chimiothérapie (N = 111)
Objectif réponse tarif ^b (95 % CI)	42,9% (24,5, 62.8)	39,6% (30,5, 49.4)
Complet réponse, n Partiel réponse, n	1 11	2 42
Durée de réponse Médian, mois (95 % CI)	5.6 (4.2, NR)	9.9 (5.7, 24.4)
Sans progression survie Médian, mois (95 % CI)	5.5 (2.9, 8.2)	6.9 (5.4, 9.5)

Abréviations : ALK=anaplasique lymphome kinases; IC=confiance intervalle;

ICR=Indépendant CentralRevoir; N/n=nombre des patients ; NR=pas atteint; ITK = tyrosine kinase inhibiteur.

^{un} Alectinib, brigatinib, ou céritinib.

^b Par ICR.

Tableau 5. Intracrânien * efficacité résultats dans Étude UN par avant traitement

Efficacité paramètre	Un avant ALK ITK ^{un} avec ou sans avant chimiothérapie (N = 9)	Deux ou plusieurs ALK antérieurs ITK avec ou sans avant chimiothérapie (N = 48)
Objectif réponse tarif ^b (95 % CI)	66,7% (29.9, 92.5)	52,1% (37.2, 66.7)
Complet réponse, n Partiel réponse, n	2 4	dix 15
Durée de intra-crânien		

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

réponse Médian, mois (95 % CI)	NR (4.1, NR)	12.4 (6.0, NR)
--------------------------------------	-----------------	-------------------

Abréviations : ALK=anaplasique lymphome kinases; IC=confiance intervalle;
ICR=Indépendant Central Revoir; N/n=nombre de les patients; NR=pas
atteint; ITK= tyrosine kinase inhibiteur.

* Dans les patients avec à moins un mesurable cerveau métastase à ligne de base.

^{un} Alectinib, brigatinib, ou céritinib.

^b Par ICR.

Dans le dans l'ensemble efficacité population de 139 les patients, 56 les patients avait un confirmé objectif réponse par ICR avec un médian TTR de 1.4 mois (gamme: 1.2 à 16.6 mois). Le ORR pour Asiatiques était 49,1% (95 % CI : 35.1, 63.2) et 31,5% pour non-asiatiques (95 % CI : 21.1, 43.4). Parmi le 31 les patients avec un confirmé CI objectif tumeur réponse et à moins un mesurable cerveau métastase à ligne de base par ICR, le médian IC-TTR était 1.4 mois (gamme: 1.2 à 16.2 mois). Le IC-ORR était 54,5% pour Asiatiques (95 % CI : 32.2, 75.6) et 46,4% pour non-asiatiques (95 % IC : 27,5, 66.1).

Pédiatrique population

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec lorlatinib dans tous sous-ensembles de le pédiatrique population dans poumon carcinome (petit cellule et non petit cellule carcinome) (voir section 4.2 pour information sur pédiatrique utiliser).

Ce médicinal produit a a été autorisé sous un soi-disant 'conditionnel approbation' schème. Ce moyens que plus loin preuve sur ce médicinal produit est attendu.

Le européen Médicaments Agence volonté revoir nouveau information sur ce

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

médicinal produit à moins chaque année et ce RCP volonté être mis à jour comme nécessaire.

4.2 Pharmacocinétique propriétés

Absorption

Culminer lorlatinib concentration dans plasma sont rapidement atteint avec le médian Tmax de 1.2 heures suivant un célibataire 100 mg dose et 2.0 heures suivant plusieurs dosage de 100 mg une fois tous les jours.

Après oral administration de lorlatinib comprimés, le signifier absolu biodisponibilité est 80,8% (90 % CI : 75,7, 86,2) comparé à intraveineux administration.

Administration de lorlatinib avec un haut gras, haut calorie repas abouti dans 5% plus haut exposition par rapport à à jeun conditions. Lorlatinib peut être administré avec ou sans nourriture.

À 100 mg une fois par jour, la moyenne géométrique (% du coefficient de variation [CV]) du pic plasmatique concentration était 577 (42) ng/ml et le ASC₂₄ était 5 650 (39) ng h/ml dans les patients avec cancer. Le géométrique signifier (% CV) oral l'autorisation était 17.7 (39) L/h.

Distribution

Dans vitro obligatoire de lorlatinib à humain plasma protéines est 66% avec modéré obligatoire à albumine ou à α_1 -glycoprotéine acide.

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

Biotransformation

Dans humains, lorlatinib subit oxydation et glucuronidation comme le primaire métabolique voies . *Dans vitro* données indiquer que lorlatinib est métabolisé principalement par CYP3A4 et UGT1A4, avec mineure contribution depuis CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 et UGT1A3.

Dans plasma, un benzoïque acide métabolite de lorlatinib résultant depuis le oxydant clivage de le amide et aromatique éther obligations de lorlatinib était observé comme un majeur métabolite, comptabilité pour 21% de le circulé radioactivité. Le oxydant clivage métabolite est pharmacologiquement inactif.

Élimination

Le plasma demi-vie de lorlatinib après un célibataire 100 mg dose était 23.6 heures. Le estimé lorlatinib efficace plasma demi-vie à état stable suivant achèvement de autoinduction était 14.83 heures.

Suivant oral administration de un 100 mg radiomarqué dose de le lorlatinib, un signifier 47,7% de le radioactivité était rétabli dans urine et 40,9% de le radioactivité était rétabli dans fèces, avec dans l'ensemble signifier total récupération de 88,6 %.

Inchangé lorlatinib était le majeur composant de humain plasma et fèces, comptabilité pour 44% et 9,1% de total radioactivité, respectivement. Moins que 1% de inchangé lorlatinib était détecté dans urine.

En outre, lorlatinib est un inducteur via humain prégnane-X-récepteur (PXR) et le humain constitutif androstan récepteur (VOITURE).

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

Linéarité/non-linéarité

À célibataire dose, lorlatinib systémique exposition (ASC_{inf} et C_{max}) _ augmenté dans un lié à la dose manière sur la gamme de doses de 10 à 200 mg. Peu de données sont disponibles sur la gamme de doses de 10 à 200 mg ; cependant, non déviation depuis linéarité était observé pour AUC_{inf} et C_{max} _ après célibataire dose.

Après l'administration de plusieurs doses uniquotidiennes, la C_{max} du lorlatinib a augmenté proportionnellement à la dose et ASC_{tau} augmenté légèrement moins que proportionnellement sur le dose gamme de dix à 200 mg une fois tous les jours.

Aussi, à état stable lorlatinib plasma expositions sont inférieur que ceux attendu depuis célibataire dose pharmacocinétique, indicatif de un filet en fonction du temps auto-induction effet.

Hépatique d ficiency

Le lorlatinib étant métabolisé dans le foie, une insuffisance hépatique est susceptible d'augmenter le taux plasmatique de lorlatinib. concentration. Clinique études que étaient mené exclu les patients avec AST ou ALT > 2.5   ULN, ou en cas de malignité sous-jacente, > 5,0 à LSN ou avec une bilirubine totale > 1,5 à LSN. Population les analyses pharmacocinétiques ont montré que l'exposition au lorlatinib n'était pas modifiée de manière cliniquement significative dans les patients avec bénin hépatique d ficiency (n = 50). Non dose ajustements sont recommandé pour les patients avec bénin hépatique d ficiency. Non information est disponible pour les patients avec modéré ou grave hépatique d ficiency.

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

Rénal déficience

Moins de 1 % de la dose administrée est détectée sous forme inchangée de lorlatinib dans les urines. Population des analyses pharmacocinétiques ont montré que l'exposition plasmatique du lorlatinib à l'état d'équilibre et les valeurs de C_{max} augmenter légèrement avec la détérioration de la fonction rénale de base. D'après une étude sur l'insuffisance rénale, non des ajustements de la dose initiale sont recommandés pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée [DFGe basé sur l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) dérivée (en mL/min/1,73 m²) × surface corporelle mesurée/1,73 ≥ 30 mL/min]. Dans cette étude, lorlatinib ASC_{inf} augmenté par 41% dans sujets avec grave rénal déficience (absolu DFGe < 30 ml/min) par rapport à sujets ayant une fonction rénale normale (DFGe absolu ≥ 90 ml/min). Une dose réduite de lorlatinib est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, par exemple, une dose initiale orale une fois par jour de 75 mg (voir section 4.2). Non information est disponible pour les patients sur rénal dialyse.

Âge, genre, course, corps poids et phénotype

Analyses pharmacocinétiques de population chez des patients atteints d'un CPNPC avancé et chez des volontaires sains indiquent que les effets cliniquement pertinents de l'âge, du genre, de la race, du poids corporel et du phénotype pour le CYP3A5 et CYP2C19.

Cardiaque électrophysiologie

Dans l'étude UN, 2 patients (0,7%) avaient des valeurs absolues de correction QTc (QTcF) > 500 msec et 5 patients (1,8%) avaient un changement en QTcF

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

depuis ligne de base > 60 msec.

Dans ajout, le effet de un célibataire oral dose de lorlatinib (50 mg, 75 mg, et 100 mg) avec et sans 200 mg une fois tous les jours itraconazole était évalué dans un 2 voies croisement étude dans 16 en bonne santé bénévoles. Nonaugmente dans le signifier QTc étaient observé à le signifier observé lorlatinib concentration dans ce étude.

Dans 295 les patients OMS reçu lorlatinib à le recommandé dose de 100 mg une fois tous les jours et avait un ECG Dans l'étude A, le lorlatinib a été étudié dans une population de patients excluant ceux atteints de QTc intervalle > 470 msec. Dans le étude population, le maximum signifier changement depuis ligne de base pour RP intervalle était 16.4 msec (2 faces 90% supérieur CI 19.4 msec) (voir sections 4.2, 4.4 et 4.8). De ces, 7 patients avaient un PR initial > 200 msec. Parmi les 284 patients avec un intervalle PR < 200 msec, 14 % présentait un allongement de l'intervalle PR \geq 200 ms après le début du lorlatinib. La prolongation de l'intervalle PR s'est produit dans un dépendant de la concentration manière. Atrioventriculaire bloc s'est produit dans 1,0% de les patients.

Pour ceux les patients OMS développer RP prolongement, dose modification peut être requis (voir section 4.2).

4.3 Préclinique sécurité données

Dose répétée toxicité

Les principales toxicités observées étaient une inflammation de plusieurs tissus (peau et col de rat et poumon, trachée, peau, lymphes nœuds et/ou la cavité orale)

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

compris mandibulaire os de chiens; associé avec augmente dans blanc sang cellules, fibrinogène et/ou globuline et diminue dans albumine) et changements dans le pancréas (avec augmente dans amylase et lipase), hépatobiliaire système (avec augmente dans foie enzymes), système reproducteur masculin, système cardiovasculaire, reins et tractus gastro-intestinal, nerfs périphériques et du SNC (possibilité de troubles fonctionnels cognitifs) à une dose équivalente à humain clinique exposition à le recommandé posologie. Changements dans sang pression et cœur taux, et QRS complexe et RP intervalle étaient aussi observé dans animaux après aigu dosage (environ 2.6 fois le humain clinique exposition à 100 mg après un célibataire dose basé sur Cmax). Tous cible organerésultats avec le exception de hépatique bile canal hyperplasie étaient partiellement à pleinement réversible.

Génotoxicité

Lorlatinib est pas mutagène mais est aneugène *dans vitro* et *dans vivre* avec un Non observé effet niveau pour aneugénicité environ 16,5 fois humain clinique exposition à 100 mg basé sur AUC.

Cancérogénicité

Cancérogénicité études avoir pas a été mené avec

lorlatinib. Toxicité pour la reproduction

Séminifère tubulaire dégénérescence et/ou atrophie dans le les testicules, et épидидymaire changements (inflammation et/ou vacuolisation) ont été observés chez le rat et le chien. Dans la prostate, glandulaire minime à léger une atrophie a

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

été observée chez le chien à une dose équivalente à l'exposition clinique humaine aux doses recommandées. posologie). Le effets sur mâle reproducteur organes étaient partiellement à pleinement réversible.

Dans les études de toxicité embryo-fœtale, menées respectivement chez le rat et le lapin, une augmentation embryolétalité et inférieur fœtal corps poids et malformations étaient observé. Fœtal morphologique anomalies inclus tourné membres, surnuméraire chiffres, gastroschisis, mal formé reins, en forme de dôme tête, haut arqué palais et dilatation de ventricules de le cerveau. Le exposition à le le plus bas doses avec Les effets embryo-fœtaux chez les animaux étaient équivalents à l'exposition clinique humaine à 100 mg, sur la base de AUC.

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste de excipients

Tablette cœur

La cellulose
microcristalline Calcium
hydrogène phosphate
Glycolate d'amidon
sodique Magnésium
stéarate

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

Pelliculage

Hypromellose

Lactose

monohydraté

Macrogol

Triacétine

Titane dioxyde

(E171)Oxyde de fer

noir (E172)Fer

oxyde rouge (E172)

5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

5.3 Étagère vie

3 années.

5.4 Spécial précautions pour stockage

Ce médicinal produit fait pas exiger n'importe lequel spécial stockage conditions.

5.5 Nature et Contenu de récipient

OPA/Al/PVC ampoules avec aluminium déjouer support contenant

dix pelliculé comprimés.LORLAFRA 25 mg pelliculé comprimés

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

Chaque paquet contient 90 pelliculé

comprimés dans 9 des ampoules. LORLAFRA

100 mg pelliculé comprimés

Chaque paquet contient 30 pelliculé

comprimés dans 3 des ampoules. Pas tous

paquet tailles peut être commercialisé.

5.6 Spécial précautions pour élimination

N'importe lequel inutilisé médicinal produit ou déchets matériel devrait être disposé de dans conformité avec locale exigences.

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE POUR LOT
LIBÉRER**

- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT
FOURNIRET UTILISER**

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

- C. AUTRE CONDITIONS ET EXIGENCES DE LE COMMERCIALISATION AUTORISATION**

- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS AVEC CE QUI CONCERNE LE SÛR ET EFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINALPRODUIT**

- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE DE COMPLÉTER LE POST- AUTORISATION MESURES POUR LE CONDITIONNELCOMMERCIALISATION AUTORISATION**

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER

Médicinal produit sujet à limité médical ordonnance (voir Annexe JE: Résumé de ProduitCaractéristiques, section 4.2).

B. AUTRE CONDITIONS ET EXIGENCES DE LA COMMERCIALISATIONAUTORISATION

- **Périodique sécurité mise à jour rapports (PSUR)**

Le exigences pour soumission de PSUR pour ce médicinal produit sont ensemble dehors dans Article 9 deRèglement (CE) n° 507/2006 et, par conséquent, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAM) devoir soumettre PSUR chaque 6 mois.

Les conditions de dépôt des PSUR pour ce médicament sont précisées dans la liste dessyndicat référence Rendez-vous (EURD liste) fourni pour sous Article 107c(7) de Directif 2001/83/CEet n'importe lequel subséquent mises à jour publié sur le européen médicaments portail Web.

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS AVEC ÉGARD À LE SÛR ET EFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINAL PRODUIT

- **Risque gestion plan (PMR)**

Le MAH devoir effectuer le requis pharmacovigilance activités et interventions détaillé dansle PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché et tout accord subséquent mises à jour de le RMP.

Un mis à jour PGR devrait être soumis :

- À le demande de le européen Médicaments Agence;
- Chaque fois que le risque gestion système est modifié, en particulier comme le résultat de nouveau information être reçu que peut plomb à un significatif changement à le bénéfice/risque profil ou comme le résultat deun important (pharmacovigilance ou risque minimisation) jalon être atteint.

- **Obligation à complet post-autorisation mesures**

Le MAH devoir complet, dans le déclaré laps de temps, le ci-dessous mesures:

Description	Exigible date
Post-autorisation efficacité étude (PAES): Dans commande à plus loin caractériser le efficacitédu lorlatinib chez les patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif non traité auparavant avec un inhibiteur d'ALK, le titulaire de l'AMM soumettra les résultats incluant la survie globale (OS) de l'étude de phase III CROWN (B7461006) comparant le lorlatinib à crizotinib dans que même paramètre. Le clinique étude rapport volonté être soumis par:	30 Juin 2025

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

**D. SPÉCIFIQUE OBLIGATION À COMPLET POST-AUTORISATION
MESURES POUR LE CONDITIONNEL COMMERCIALISATION
AUTORISATION**

Ce être un conditionnel commercialisation autorisation et conformément à Article 14-un de Régulation (CE) Non 726/2004, le MAH devoir complet, dans le déclaré laps de temps, le suivant mesures:

Description	Exigible date
Afin de confirmer l'efficacité du lorlatinib chez les patients ayant progressé après alectinib ou céritinib comme le d'abord ALK ITK thérapie, le MAH devrait conduire un à un bras étude enquêter les patients dans que même paramètre (B7461027) et soumettre le clinique étude rapport par:	30 Juin 2024

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET EMBALLER BROCHURE

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

A. ÉTIQUETAGE

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

LORLAFRA 25 mg pelliculé
comprimés lorlatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque pelliculé tablette contient 25 mg de lorlatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contient lactose (voir brochure pour plus loin information).

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

90 pelliculé comprimés

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Lire le emballer brochure
avant utiliser.Oral utiliser.

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder dehors de la vue et atteindre de enfants.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

B. EMBALLER BROCHURE

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

**Emballer brochure: Information pour le
utilisateur**

**LORLAFRA 25 mg comprimés
pelliculés LORLAFRA 100 mg
pelliculé compriméslorlatinib**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance complémentaire. Cela permettra une identification rapide des nouveaux sécurité information. Toi peut aide par rapport n'importe lequel côté effets toi peut obtenir. Voir le fin de section 4 pour comment à rapport côté effets.

Lire tous de ce brochure soigneusement avant toi commencer prise ce médecine parce que il contientune information important pour toi.

- Garder ce brochure. Toi peut besoin à lire il encore.
- Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions, demander ton médecin, pharmacien ou infirmière.
- Ce médecine a a été prescrit pour toi seulement. Faire pas passer il sur à autres. Il peut nuire eux,même si leur panneaux de maladie sont le même comme le vôtre.
- Si toi obtenir n'importe lequel côté effets, parler à ton médecin, pharmacien ou infirmière. Ce comprend n'importe lequel possiblecôté effets pas répertorié dans ce dépliant. Voir section 4.

Quoi est dans ce brochure

1. Quoi LORLAFRA est et quoi il est utilisé pour
2. Quoi toi besoin à savoir avant toi prendre LORLAFRA

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

3. Comment à prendre LORLAFRA
4. Possible côté effets
5. Comment à magasin LORLAFRA
6. Contenu de le paquet et autre information

1. Quoi LORLAFRA est et quoi il est utilisé pour
Qu'est-ce que LORLAFRA est

LORLAFRA contient le principe actif lorlatinib, un médicament utilisé dans le traitement des adultes atteints de stades avancés d'une forme de cancer du poumon appelé cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC). LORLAFRA appartient au groupe de médicaments qui inhibent une enzyme appelée lymphome kinase anaplasique (ALK). LORLAFRA est seulement donné à les patients OMS avoir un altération dans le ALK gène, voir **Comment LORLAFRA travaux** ci-dessous.

Quoi LORLAFRA est utilisé pour

LORLAFRA est utilisé à traiter adultes avec un taper de poumon cancer appelé non petit cellule poumon cancer (NSCLC). C'est utilisé si ton poumon cancer:

- est ALK-positif – ce moyens ton cancer cellules avoir un faute dans un gène que fait du un enzyme appelé ALK (anaplasique lymphome kinase), voir **Comment LORLAFRA travaux** , ci-dessous; et
- est avancé.

LORLAFRA peut être prescrit à toi si:

- toi avoir pas a été précédemment traité avec un ALK inhibiteur; ou
- toi avoir a été précédemment traité avec un médecine appelé alectinib ou le céritinib, lequel sont ALKdes inhibiteurs; ou

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

- si toi avoir a été précédemment traité avec crizotinib suivi par un autre ALK inhibiteur.

Comment LORLAFRA travaux

LORLAFRA inhibe un type d'enzyme appelé tyrosine kinase et déclenche la mort des cellules cancéreuses. les patients avec modifications dans gènes pour ALK.

LORLAFRA est seulement donné à les patients dont maladie est exigible à un altération dans le gène pour ALK tyrosine kinase. Si toi avoir n'importe lequel des questions à propos comment LORLAFRA travaux ou pourquoi ce médecine a a été prescrit pourtu demandes ton médecin.

2. Quoi toi besoin à savoir avant toi prendre

LORLAFRA Faire pas prendre LORLAFRA

- si toi sont allergique à lorlatinib ou n'importe lequel de le autre ingrédients de ce médecine (répertorié dans section 6).
- si toi sont prise n'importe lequel de ces médicaments:
 - rifampicine (utilisé à traiter tuberculose)
 - la carbamazépine, phénytoïne (utilisé à traiter épilepsie)
 - enzalutamide (utilisé à traiter prostate cancer)
 - mitotane (utilisé à traiter cancer de le surrénal glandes)
 - médicaments contenant St. Jean moût (*Hypericum perforant* , un à base de plantes préparation)

Avertissements et précautions

Parler à ton médecin avant prise LORLAFRA :

- si toi avoir haut les niveaux de sang cholestérol ou triglycérides
- si toi avoir haut les niveaux de le enzymes connu comme amylase ou lipase dans le sang ou un conditiontel comme pancréatite que peut augmenter le les niveaux de ces enzymes

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

- si vous avez des problèmes cardiaques, notamment une insuffisance cardiaque, un rythme cardiaque lent, ou si électrocardiogramme (ECG) résultats montrer que toi avoir un anomalie de le électrique activité de ton coeur connu comme prolongé RP intervalle ou UN V bloc.
- si toi avoir toux, poitrine douleur, essoufflement de haleine, ou détérioration de respiratoire symptômes ou avoir jamais avait un poumon condition appelée pneumopathie.
- si toi avoir haut sang pression.
- si toi avoir haut sang sucre.

Si toi sont pas bien sûr, parler à ton médecin, pharmacien ou

infirmière avant prise LORLAFRA. Dire ton médecin immédiatement

si toi développer:

- cœur problèmes. Dire ton médecin droite loin à propos changements dans ton cœur battre (rapide ou lent), étourdissements, évanouissement, vertiges ou essoufflement de haleine. Ces symptômes pourrait être panneaux de problèmes cardiaques. Votre médecin pourra rechercher des problèmes cardiaques pendant le traitement par LORLAFRA. Si le résultats sont anormal, ton médecin peut décider à réduire le dose de LORLAFRA ou arrêter ton traitement.
- d'élocution, difficultés à parler, y compris élocution difficile ou lente. Votre médecin peut enquêter plus loin et peut décider à réduire ton dose de LORLAFRA ou arrêter ton traitement.
- changements d'état mental, problèmes d'humeur ou de mémoire, tels qu'un changement d'humeur (y compris dépression, euphorie et humeur oscillations), irritabilité, agression, agitation, anxiété ou un changement dans votre personnalité et vos épisodes de confusion ou de perte de contact avec la réalité, comme croire, voyant ou audience des choses que sont pas réel. Ton médecin peut enquêter plus loin et peut décider à réduire votre dose de

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

- LORLAFRA ou arrête ton traitement.
- douleur dans le dos ou l'abdomen (ventre), jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), nausée ou vomissement. Ces symptômes pourraient être des signes de pancréatite. Ton médecin peut enquêter plus loin et peut décider de réduire la dose de LORLAFRA.
 - toux, douleurs thoraciques ou aggravation des symptômes respiratoires existants. Votre médecin peut enquêter plus loin et te traiter avec d'autres médicaments tels que des antibiotiques et des stéroïdes. Ton médecin peut décider de réduire ta dose de LORLAFRA ou arrêter ton traitement.
 - maux de tête, vertiges, flou de vision, douleur poitrine ou essoufflement de la respiration. Ces symptômes pourraient être des signes d'hypertension artérielle. Votre médecin pourra effectuer des investigations plus approfondies et te traiter avec des médicaments pour contrôler ta tension artérielle. Votre médecin peut décider de réduire ta dose de LORLAFRA ou arrêter ton traitement.
 - sentiment très soif, un besoin d'uriner plus que d'habitude, sentiment très affamé, sentiment malade à l'estomac, faiblesse ou fatigue, ou confusion. Ces symptômes pourraient être des signes de haut taux de sucre dans le sang. Ton médecin peut enquêter plus loin et te traiter avec des médicaments pour contrôler ton taux de sucre. Ton médecin peut décider de réduire ta dose de LORLAFRA ou arrêter ton traitement.

Ton médecin peut faire plus d'évaluations et peut décider de réduire la dose de LORLAFRA ou arrêter ton traitement si tu :

- développer des problèmes de foie. Dis à ton médecin si tu te sens plus fatigué qu'à l'habitude, si la sclérotique de tes yeux devient jaune, si ta urine devient foncée ou brune (couleur thé), si tu as des nausées, des vomissements ou une diminution de l'appétit, si tu ressentes des douleurs

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

du côté droit de l'estomac, vous avoir démangeaison, ou si toi hématome plus facilement que habituel. Ton médecin peut faire sang essais à vérifier ton foie fonction.

- avoir rein problèmes.

Voir **Possible côté effets** dans section 4 pour plus information.

Enfants et adolescents

Ce médecine est seulement indiqué dans adultes, et il est pas à être donné à enfants et adolescents.

Essais et chèques

Vous subirez des analyses de sang avant de commencer le traitement et pendant votre traitement. Ces tests sont à vérifier le niveau de cholestérol, triglycérides et le enzymes amylase ou lipase dans ton sang avanttoi commencer traitement avec LORLAFRA et régulièrement pendant traitement.

Autre médicaments et LORLAFRA

Dire ton médecin, pharmacien ou infirmière si toi sont prise, avoir récemment pris ou pourrait prendre n'importe lequel autremédicaments, y compris les médicaments à base de plantes et les médicaments obtenus en vente libre. Ceci est dû au fait LORLAFRA peut affecter le chemin quelques autre médicaments travail. Aussi quelques médicaments peut affecter le chemin LORLAFRA travaux.

Toi doit pas prendre LORLAFRA avec certain médicaments. Ces sont répertorié sous **Faire pas prendre LORLAFRA**, à le commencer de section 2.

Dans particulier dire ton médecin, pharmacien ou infirmière si toi sont prise n'importe

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

lequel de le suivant médicaments:

- bocéprévir – un médecine utilisé à traiter hépatite C.
- bupropion – un médecine utilisé à traiter dépression ou à aide personnes quitter fumeur.
- dihydroergotamine, ergotamine – médicaments utilisé à traiter migraine maux de tête.
- l'éfavirenz, le cobicistat, le ritonavir, paritaprévir dans combinaison avec ritonavir et ombitasvir et/ou le dasabuvir et le ritonavir en association avec l'élvitégravir, l'indinavir, le lopinavir ou tipranavir – médicaments utilisé traiter SIDA/VIH.
- kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole – médicaments utilisés pour traiter les champignons infections. Aussi la troléandomycine, un médecine utilisé à traiter certain les types de bactérien infections.
- quinidine – un médecine utilisé à traiter irrégulier battement de coeur et autre cœur problèmes.
- pimozide – un médecine utilisé à traiter mental santé problèmes.
- alfentanil et fentanyl – médicaments utilisé à traiter grave douleur.
- la ciclosporine, le sirolimus, et tacrolimus – médicaments utilisé dans organe transplantation à prévenir organe rejet.

LORLAFRA avec nourriture et boire

Toi doit pas boire pamplemousse jus ou manger pamplemousse alors que sur traitement avec LORLAFRA comme ils peut changement La quantité de LORLAFRA dans ton corps.

Grossesse, allaitement maternel et la fertilité

- **La contraception – information pour femmes**
Vous ne devez pas tomber enceinte pendant que vous prenez ce médicament.

Si vous êtes capable d'avoir des enfants, toi doit utiliser très efficace la contraception (pour exemple, double barrière la contraception tel comme préservatif et diaphragme) pendant le traitement et pendant au moins 5 semaines après l'arrêt du traitement. Lorlatinib peut réduire le efficacité de hormonal contraceptif méthodes (pour exemple, naissance contrôle pilule); donc, hormonal contraceptifs peut pas être considéré très efficace. Si hormonal la contraception est inévitable il doit être utilisé dans combinaison avec un préservatif. Parler à ton médecin à propos le droite méthodes de la contraception pour toi et ton partenaire.

- **La contraception – information pour Hommes**

Vous ne devez pas avoir d'enfants pendant le traitement par LORLAFRA car ce médicament pourrait nuire le bébé. Si là est n'importe lequel possibilité que toi peut père un enfant alors que prise ce médecine, toi doit utiliser un préservatif pendant traitement, et pour à moins 14 semaines après terminer thérapie.

Parler à ton médecin à propos le droite méthodes de la contraception pour toi et ton partenaire.

- **Grossesse**

- Faire pas prendre LORLAFRA si toi sont enceinte. Ce est parce que il peut nuire ton bébé.
- Si ton mâle partenaire est être traité avec LORLAFRA, il doit utiliser un préservatif pendant traitement et pour à au moins 14 semaines après terminer thérapie.
- Si toi devenir enceinte quand prise le médecine ou pendant le 5 semaines après prise tondernier dose, dire ton médecin droit loin.

- **Allaitement maternel**

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

Faire pas allaiter alors que prise ce médecine et pour 7 jours après le dernier dose. Ce est parce que il est pas connu si LORLAFRA peut passer dans sein lait et pourrait donc nuire ton bébé.

- **La fertilité**

LORLAFRA peut affecter mâle la fertilité. Parler à ton médecin à propos la fertilité préservation avant prise LORLAFRA.

Conduite et en utilisant Machines

Toi devrait prendre spécial se soucier quand conduite et en utilisant Machines quand prise LORLAFRA parce que de c'est effets sur ton mental État.

LORLAFRA contient lactose

Si toi avoir a été dit par ton médecin que toi avoir un intolérance à quelques les sucres, contact ton médecin avant prise ce médecine.

LORLAFRA contient sodium

Ce médecine contient moins que 1 mmol sodium (23 mg) par 25 mg ou 100 mg tablette, que est à dire essentiellement « sans sodium ».

3. Comment à prendre LORLAFRA

Toujours prendre ce médecine exactement comme ton médecin, pharmacien ou infirmière a dit toi. Vérifier avec ton médecin, pharmacien ou infirmière si toi sont pas bien sûr.

- Le recommandé dose est un tablette de 100 mg pris par bouche une fois tous les jours.
- Prendre le dose à à propos le même temps chaque jour.

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

- Toi peut prendre le comprimés avec nourriture ou entre repas toujours éviter pamplemousse et pamplemoussejus.
- Avaler le comprimés entier et faire pas écraser, mâcher ou dissoudre le comprimés.
- Parfois ton médecin peut inférieure ton dose, arrête ton traitement pour un court temps ou arrête ton traitement complètement si tu sentir indisposé.

Si toi vomir après prise LORLAFRA

Si toi vomir après prise un dose de LORLAFRA, faire pas prendre un supplémentaire dose, juste prendre ton suivant dose à le habituel temps.

Si toi prendre plus LORLAFRA que toi devrait

Si toi accidentellement prendre aussi beaucoup comprimés, dire ton médecin, pharmacien ou infirmière droite loin. Toi peut exiger médical attention. Si toi oublier à prendre LORLAFRA

Quoi à faire si toi oublier à prendre un tablette dépend sur comment long il est jusqu'à ton suivant dose.

- Si ton suivant dose est dans 4 heures ou plus, prendre le manqué tablette comme bientôt comme toi souviens-toi. Alors prendre le suivant tablette à le habituel temps.
- Si ton suivant dose est dans moins que 4 heures loin, sauter le manqué tablette. Alors prendre le suivant tablette à le habituel temps.

Faire pas prendre un double dose à faire en haut pour un oublié dose.

Si toi arrête prise LORLAFRA

Il est important à prendre LORLAFRA chaque jour, pour comme long comme ton médecin demande toi à. Si toi sont pas capable à prenez le médicament comme votre médecin vous l'a prescrit, ou si vous sentez que vous n'en avez plus besoin,

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

parlez-en avec ton médecin a raison loin.

Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions sur le utiliser de ce médecine, demander ton médecin, pharmacien ou infirmière.

4. **Possible côté effets**

Comme tous médicaments, ce médecine peut cause côté effets, bien que pas

tout le monde obtient eux. Un côté effets pourrait être sérieux.

Dire ton médecin droit loin si toi avis n'importe lequel de le suivant côté effets (aussi section 2 **Quoi toi besoin à savoir avant toi prendre LORLAFRA**) . Ton médecin peut inférieur ton dose, arrêt ton traitement pour un court temps ou arrêt ton traitement complètement:

- toux, essoufflement de haleine, poitrine douleur ou détérioration respiration problèmes
- lent impulsion, (50 Beats par minute ou moins), sentiment fatigué, vertigineux ou s'évanouir ou perdant conscience
- abdominal (ventre) douleur, dos douleur, nausée, vomissement, démangeaison ou jaunissement de le peau et yeux
- mental statut changements; changements dans cognition y compris confusion, mémoire perte, réduit capacitése concentrer; changements d'humeur, y compris irritabilité et sautes d'humeur ; changements dans le discours y compris des difficultés à parler, comme une élocution difficile ou lente ; ou perte de contact avec la réalité, tel comme croyant, voyant ou audience des choses que sont pas vrai

Autre côté effets de LORLAFRA peut inclure:

Très commun: peut affecter plus que 1 dans dix personnes

- augmenter dans cholestérol et triglycérides (graisses dans ton sang que serait être détecté pendant sangessais)
- membre ou peau gonflement
- problèmes avec ton yeux, tel comme difficulté voyant dehors de un ou les deux yeux, double vision, ouperçu des éclairs de lumière
- problèmes avec le nerfs dans ton bras et jambes, tel comme douleur, engourdissement, inhabituel sensations commebrûlant ou épingles et des aiguilles, difficulté marche, ou difficulté avec habituel activités de tous les jours vie tel que en écrivant
- augmenté niveau de enzymes appelé lipase et/ou amylase dans le sang que serait être détectépendant sang essais
- faible nombre de rouge sang cellules connu comme anémie que serait être détecté pendant sang essais
- diarrhée
- constipation
- douleur dans ton les articulations
- poids gagner
- mal de tête
- éruption cutanée
- muscle douleur
- augmenter dans sang pression

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

Commun: peut affecter en haut à 1 dans dix personnes

- augmenter dans sang sucre

Rapports de côté effets

Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmière. Cela inclut tous les côtés possibles effets non répertoriés dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets secondaires directement via le reporting national. système répertorié dans annexe V. _ Par rapport côté effets toi peut aide fournir plus information sur le la sécurité de ceci médecine.

5. Comment à magasin LORLAFRA

Garder ce médecine dehors de le vue et atteindre de enfants.

Faire pas utiliser ce médecine après le expiration date lequel est déclaré sur le cloque déjouer et carton après "EXP". Le expiration date fait référence au dernier jour de que mois.

Ce médecine fait pas exiger n'importe lequel spécial stockage conditions.

Faire pas utiliser ce médecine si toi avis que le emballer est endommagé ou montre panneaux de falsification.

Faire pas lancer loin n'importe lequel médicaments via Eaux usées ou ménage déchets. Demander ton pharmacien comment à lancer loin médicaments toi Non plus long utiliser. Ces mesures volonté aide protéger le environnement.

Lorlatinib 25 mg & Lorlatinib 100 mg

6. Contenu de le paquet et autre

information Quoi LORLAFRA contient

- Le actif substance est lorlatinib.
LORLAFRA 25 mg : chaque comprimé pelliculé (comprimé) contient 25 mg de lorlatinib. LORLAFRA 100 mg : chaque pelliculé tablette (tablette) contient 100 mg lorlatinib.
- Le autre ingrédients sont:
Tablette cœur: microcristallin cellulose, calcium hydrogène phosphate, sodium amidon glycolate, magnésium stéarate.
Pelliculage : Hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, la triacétine, titane dioxyde (E171), fer oxyde noir (E172), et fer oxyde rouge (E172).

Voir **LORLAFRA contient lactose** et **LORLAFRA contient sodium** dans section 2.