

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lorviqua 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Lorviqua 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Lorviqua 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg λορλατινίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1,58 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Lorviqua 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λορλατινίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 4,20 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Lorviqua 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλό (8 mm), ανοικτού ροζ χρώματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο άμεσης αποδέσμευσης, με χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και τις ενδείξεις «25» και «LLN» στην άλλη πλευρά.

Lorviqua 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ωοειδές (8,5 × 17 mm), σκούρου ροζ χρώματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο άμεσης αποδέσμευσης, με χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και την ένδειξη «LLN 100» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lorviqua, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με θετικό στην κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (anaplastic lymphoma kinase, ALK), προχωρημένο, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (non-small cell lung cancer, NSCLC), ο οποίος δεν έχει υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα ALK.

Το Lorviqua, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με θετικό στην ALK, προχωρημένο NSCLC, των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί μετά από:

- αλεκτινίνη ή σεριτινίνη ως την πρώτη θεραπεία με ALK αναστολέα τυροσινικής κινάσης (tyrosine kinase inhibitor, TKI) ή
- κριζοτινίνη και τουλάχιστον έναν ακόμα ALK TKI.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με λорλατινίμη θα πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων

Η ανίχνευση του ALK-θετικού NSCLC είναι απαραίτητη για την επιλογή των ασθενών για θεραπεία με λорλατινίμη καθώς οι συγκεκριμένοι ασθενείς είναι οι μόνοι ασθενείς στους οποίους έχει παρατηρηθεί όφελος. Η αξιολόγηση της ALK-θετικότητας του NSCLC θα πρέπει να πραγματοποιείται από εργαστήρια με πιστοποιημένη επάρκεια στην συγκεκριμένη τεχνολογία. Η ακατάλληλη εκτέλεση της δοκιμασίας μπορεί να οδηγήσει σε αναξιόπιστα αποτελέσματα των εξετάσεων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg λорλατινίμης, λαμβανόμενα από του στόματος μία φορά ημερησίως.

Διάρκεια της θεραπείας

Η θεραπεία με λорλατινίμη θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Καθυστέρηση ή παράλειψη δόσεων

Εάν παραλειφθεί μια δόση Lorviqua, τότε θα πρέπει να ληφθεί μόλις ο ασθενής το θυμηθεί, εκτός εάν απομένουν λιγότερες από 4 ώρες μέχρι την επόμενη δόση, οπότε ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να παίρνουν ταυτόχρονα 2 δόσεις για να αναπληρώσουν τη δόση που παρέλειψαν.

Τροποποιήσεις της δόσης

Μπορεί να χρειαστεί διακοπή ή μείωση της δόσης με βάση τη μεμονωμένη ασφάλεια και ανεκτικότητα. Τα επίπεδα μείωσης της δόσης της λорλατινίμης συνοψίζονται παρακάτω:

- Πρώτη μείωση δόσης: 75 mg λαμβανόμενα από του στόματος μία φορά ημερησίως
- Δεύτερη μείωση δόσης: 50 mg λαμβανόμενα από του στόματος μία φορά ημερησίως

Η λорλατινίμη θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα εάν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχτεί τη δόση των 50 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως.

Οι συστάσεις τροποποίησης της δόσης λόγω τοξικοτήτων και για ασθενείς οι οποίοι εκδηλώνουν κολποκοιλιακό (ΚΚ) αποκλεισμό παρέχονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης της λορλατινίμπης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια ^α	Δοσολογία λορλατινίμπης
Υπερχοληστερολαιμία ή υπερτριγλυκεριδαιμία	
Ήπια υπερχοληστερολαιμία (χοληστερόλη μεταξύ ULN και 300 mg/dl ή μεταξύ ULN και 7,75 mmol/l) <u>H</u> Μέτρια υπερχοληστερολαιμία (χοληστερόλη μεταξύ 301 και 400 mg/dl ή μεταξύ 7,76 και 10,34 mmol/l) <u>H</u> Ήπια υπερτριγλυκεριδαιμία (τριγλυκερίδια μεταξύ 150 και 300 mg/dl ή μεταξύ 1,71 και 3,42 mmol/l) <u>H</u> Μέτρια υπερτριγλυκεριδαιμία (τριγλυκερίδια μεταξύ 301 και 500 mg/dl ή μεταξύ 3,43 και 5,7 mmol/l)	Έναρξη ή τροποποίηση της θεραπείας μείωσης των λιπιδίων ^β , σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες συνταγογράφησης. Συνεχίστε τη λορλατινίμπη στην ίδια δόση.
Σοβαρή υπερχοληστερολαιμία (χοληστερόλη μεταξύ 401 και 500 mg/dl ή μεταξύ 10,35 και 12,92 mmol/l) <u>H</u> Σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία (τριγλυκερίδια μεταξύ 501 και 1.000 mg/dl ή μεταξύ 5,71 και 11,4 mmol/l)	Ξεκινήστε τη χρήση θεραπείας μείωσης των λιπιδίων ^β . Εάν χορηγείτε ήδη θεραπεία μείωσης των λιπιδίων, αυξήστε τη δόση αυτής της θεραπείας ^β σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες συνταγογράφησης ή μεταβείτε σε νέα θεραπεία μείωσης των λιπιδίων ^β . Συνεχίστε τη λορλατινίμπη στην ίδια δόση, χωρίς διακοπή.
Απειλητική για τη ζωή υπερχοληστερολαιμία (χοληστερόλη πάνω από 500 mg/dl ή πάνω από 12,92 mmol/l) <u>H</u> Απειλητική για τη ζωή υπερτριγλυκεριδαιμία (τριγλυκερίδια πάνω από 1.000 mg/dl ή πάνω από 11,4 mmol/l)	Ξεκινήστε τη χρήση θεραπείας μείωσης των λιπιδίων ^β ή αυξήστε τη δόση αυτής της θεραπείας ^β σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες συνταγογράφησης ή μεταβείτε σε νέα θεραπεία μείωσης των λιπιδίων ^β . Διακόψτε προσωρινά τη λορλατινίμπη μέχρι την υποχώρηση της υπερχοληστερολαιμίας και/ή της υπερτριγλυκεριδαιμίας σε μέτριου ή ήπιου βαθμού. Επανεναρξη της θεραπείας στην ίδια δόση λορλατινίμπης, μεγιστοποιώντας ταυτόχρονα τη θεραπεία μείωσης των λιπιδίων ^β , σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες συνταγογράφησης. Εάν επανεμφανιστεί σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και/ή υπερτριγλυκεριδαιμία, παρά τη μέγιστη θεραπεία μείωσης των λιπιδίων ^β σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες συνταγογράφησης, μειώστε τη λορλατινίμπη κατά 1 επίπεδο δόσης.

Ανεπιθύμητη ενέργεια^α		Δοσολογία λορλατινίμπης
Επιδράσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (περιλαμβάνονται ψυχωσικές επιδράσεις και αλλαγές στη νοητική κατάσταση, τη διάθεση, την ψυχική κατάσταση ή τον λόγο)		
Βαθμού 2: Μέτριες <u>Η</u>		Διακόψτε προσωρινά τη δόση μέχρι να γίνει η τοξικότητα χαμηλότερη ή ίση με Βαθμού 1. Κατόπιν, συνεχίστε τη λορλατινίμπη, μειωμένη κατά 1 επίπεδο δόσης.
Βαθμού 3: Σοβαρές Βαθμού 4: Απειλητικές για τη ζωή/Απαιτείται επείγουσα παρέμβαση		Διακόψτε οριστικά τη λορλατινίμπη.
Αύξηση λιπάσης/αμυλάσης		
Βαθμού 3: Σοβαρή <u>Η</u>		Διακόψτε προσωρινά τη λορλατινίμπη μέχρι την επιστροφή της λιπάσης ή της αμυλάσης στην τιμή αναφοράς. Κατόπιν, συνεχίστε τη λορλατινίμπη, μειωμένη κατά 1 επίπεδο δόσης.
Βαθμού 4: Απειλητική για τη ζωή/Απαιτείται επείγουσα παρέμβαση		
Διάμεση πνευμονοπάθεια (Interstitial lung disease, ILD)/Πνευμονίτιδα		
Βαθμού 1: Ήπια <u>Η</u>		Διακόψτε προσωρινά τη λορλατινίμπη μέχρι την επιστροφή των συμπτωμάτων στην αρχική τους ένταση και εξετάστε το ενδεχόμενο έναρξης κορτικοστεροειδών. Συνεχίστε τη λορλατινίμπη, μειωμένη κατά 1 επίπεδο δόσης.
Βαθμού 2: Μέτρια		Διακόψτε οριστικά τη λορλατινίμπη, εάν η ILD/πνευμονίτιδα επανεμφανιστεί ή δεν υποχωρήσει μετά από 6 εβδομάδες προσωρινής διακοπής της λορλατινίμπης και θεραπείας με στεροειδή.
Βαθμού 3: Σοβαρή <u>Η</u>		Διακόψτε οριστικά τη λορλατινίμπη.
Βαθμού 4: Απειλητική για τη ζωή/Απαιτείται επείγουσα παρέμβαση		
Παράταση του διαστήματος PR/Κολποκοιλιακός (ΚΚ) αποκλεισμός		
Πρώτου βαθμού ΚΚ αποκλεισμός: Ασυμπτωματικός		Συνεχίστε τη λορλατινίμπη στην ίδια δόση, χωρίς διακοπή. Λάβετε υπόψη σας τις επιδράσεις των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και αξιολογήστε και διορθώστε τη διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών που μπορεί να παρατείνει το διάστημα PR. Παρακολουθείτε στενά το ΗΚΓ/τα συμπτώματα που ενδέχεται να σχετίζονται με τον ΚΚ αποκλεισμό.
Πρώτου βαθμού ΚΚ αποκλεισμός: Συμπτωματικός		Διακόψτε προσωρινά τη λορλατινίμπη. Λάβετε υπόψη σας τις επιδράσεις των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και αξιολογήστε και διορθώστε τη διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών που μπορεί να παρατείνει το διάστημα PR. Παρακολουθείτε στενά το ΗΚΓ/τα συμπτώματα που ενδέχεται να σχετίζονται με τον ΚΚ αποκλεισμό. Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν, συνεχίστε τη λορλατινίμπη, μειωμένη κατά 1 επίπεδο δόσης.

Ανεπιθύμητη ενέργεια ^a	Δοσολογία λορλατινίμπης
Δευτέρου βαθμού ΚΚ αποκλεισμός Ασυμπτωματικός	Διακόψτε προσωρινά τη λορλατινίμπη. Λάβετε υπόψη σας τις επιδράσεις των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και αξιολογήστε και διορθώστε τη διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών που μπορεί να παρατείνει το διάστημα PR. Παρακολουθείτε στενά το ΗΚΓ/τα συμπτώματα που ενδέχεται να σχετίζονται με τον ΚΚ αποκλεισμό. Εάν το επακόλουθο ΗΚΓ δεν εμφανίσει δευτέρου βαθμού ΚΚ αποκλεισμό, συνεχίστε τη λορλατινίμπη, μειωμένη κατά 1 επίπεδο δόσης.
Δευτέρου βαθμού ΚΚ αποκλεισμός Συμπτωματικός	Διακόψτε προσωρινά τη λορλατινίμπη. Λάβετε υπόψη σας τις επιδράσεις των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και αξιολογήστε και διορθώστε τη διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών που μπορεί να παρατείνει το διάστημα PR. Παραπέμψτε για καρδιακή παρατήρηση και παρακολούθηση. Εάν ο συμπτωματικός ΚΚ αποκλεισμός επιμένει, εξετάστε το ενδεχόμενο τοποθέτησης βηματοδότη. Εάν τα συμπτώματα και ο ΚΚ αποκλεισμός δευτέρου βαθμού υποχωρήσουν ή εάν οι ασθενείς μεταπέσουν σε ασυμπτωματικό ΚΚ αποκλεισμό πρώτου βαθμού, συνεχίστε τη λορλατινίμπη, μειωμένη κατά 1 επίπεδο δόσης.
Πλήρης ΚΚ αποκλεισμός	Διακόψτε προσωρινά τη λορλατινίμπη. Λάβετε υπόψη σας τις επιδράσεις των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και αξιολογήστε και διορθώστε τη διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών που μπορεί να παρατείνει το διάστημα PR. Παραπέμψτε για καρδιακή παρατήρηση και παρακολούθηση. Για σοβαρά συμπτώματα που σχετίζονται με ΚΚ αποκλεισμό, μπορεί να ενδείκνυται η τοποθέτηση βηματοδότη. Εάν ο ΚΚ αποκλεισμός δεν υποχωρήσει, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο τοποθέτησης μόνιμου βηματοδότη. Εάν τοποθετηθεί βηματοδότης, συνεχίστε τη λορλατινίμπη στην πλήρη δόση. Εάν δεν τοποθετηθεί βηματοδότης, συνεχίστε τη λορλατινίμπη, μειωμένη κατά 1 επίπεδο δόσης, μόνο όταν υποχωρήσουν τα συμπτώματα και το διάστημα PR γίνει μικρότερο από 200 msec.
Υπέρταση	
Βαθμού 3 (ΣΑΠ υψηλότερη από ή ίση με 160 mmHg ή ΔΑΠ υψηλότερη από ή ίση με 100 mmHg, ενδείκνυται ιατρική παρέμβαση, περισσότερα από ένα αντιυπερτασικά φάρμακα ή ισχυρότερη θεραπεία από εκείνη που χρησιμοποιήθηκε προηγουμένως)	Διακόψτε τη λορλατινίμπη ωσότου η υπέρταση υποχωρήσει σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερη (ΣΑΠ χαμηλότερη από 140 mmHg και ΔΑΠ χαμηλότερη από 90 mmHg), έπειτα συνεχίστε τη λορλατινίμπη στην ίδια δόση. Εάν η υπέρταση Βαθμού 3 επανέλθει, διακόψτε τη λορλατινίμπη ωσότου υποχωρήσει σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερη και συνεχίστε με μειωμένη δόση. Εάν δεν μπορεί να επιτευχθεί επαρκής έλεγχος της υπέρτασης με τη βέλτιστη ιατρική αντιμετώπιση, διακόψτε οριστικά τη λορλατινίμπη.

Ανεπιθύμητη ενέργεια ^α	Δοσολογία λορλατινίμπης
Βαθμού 4 (Απειλητικές για τη ζωή συνέπειες, ενδείκνυται άμεση παρέμβαση)	Διακόψτε τη λορλατινίμπη ωσότου υποχωρήσει σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερη και συνεχίστε με μειωμένη δόση ή διακόψτε οριστικά τη λορλατινίμπη. Εάν η υπέρταση Βαθμού 4 επανέλθει, διακόψτε οριστικά τη λορλατινίμπη.
Υπεργλυκαιμία	
Βαθμού 3 H	Διακόψτε τη λορλατινίμπη ωσότου η υπεργλυκαιμία ελεγχθεί επαρκώς, έπειτα συνεχίστε τη λορλατινίμπη στην επόμενη χαμηλότερη δοσολογία.
Βαθμού 4 (Επίμονη υπεργλυκαιμία υψηλότερη από 250 mg/dl, παρά τη βέλτιστη αντι-υπεργλυκαιμική θεραπεία)	Εάν δεν μπορεί να επιτευχθεί επαρκής έλεγχος της υπεργλυκαιμίας με τη βέλτιστη ιατρική αντιμετώπιση, διακόψτε οριστικά τη λορλατινίμπη.
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες	
Βαθμού 1: Ήπιες H	Εξετάστε το ενδεχόμενο καμίας τροποποίησης της δόσης ή μειώστε κατά 1 επίπεδο, όπως ενδείκνυται κλινικά.
Βαθμού 2: Μέτριες	
Μεγαλύτερες από ή ίσες με Βαθμού 3: Σοβαρές	Διακόψτε προσωρινά τη λορλατινίμπη μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων σε βαθμό ίσο ή χαμηλότερο από 2 ή στην τιμή αναφοράς. Κατόπιν, συνεχίστε τη λορλατινίμπη, μειωμένη κατά 1 επίπεδο δόσης.

Συντομογραφίες: ΚΝΣ=κεντρικό νευρικό σύστημα, CTAΕ = Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες, ΔΑΠ=διαστολική αρτηριακή πίεση, ΗΚΓ = ηλεκτροκαρδιογράφημα,

HMG CoA = 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλικό συνένζυμο Α, NCI = Εθνικό Ινστιτούτο για τον Καρκίνο, ΣΑΠ=συστολική αρτηριακή πίεση, ULN = ανώτατο όριο των φυσιολογικών τιμών.

^α Οι κατηγορίες βαθμολογίας βασίζονται στις ταξινομήσεις κατά NCI CTAΕ.

^β Η θεραπεία μείωσης των λιπιδίων μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής: Αναστολέα αναγωγής HMG CoA, νικοτινικό οξύ, παράγωγα ινικού οξέος ή αιθυλεστέρες των ω-3 λιπαρών οξέων.

Ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P-450 (CYP) 3A4/5

Η ταυτόχρονη χρήση λορλατινίμπης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4/5 και προϊόντα με χυμό γκρέιπφρουτ μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της λορλατινίμπης στο πλάσμα. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ταυτόχρονης χρήσης ενός εναλλακτικού φαρμακευτικού προϊόντος με χαμηλότερη πιθανότητα αναστολής του CYP3A4/5 (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν πρέπει να συγχωρηθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4/5, η αρχική δόση λορλατινίμπης των 100 mg μία φορά ημερησίως θα πρέπει να μειώνεται σε δόση 75 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2). Εάν η ταυτόχρονη χρήση ισχυρού αναστολέα του CYP3A4/5 διακοπεί, η λορλατινίμπη θα πρέπει να συνεχιστεί στη δόση που χρησιμοποιούταν πριν από την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4/5 και μετά από περίοδο χωρίς λήψη φαρμάκου 3 έως 5 ημιζωών του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4/5.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Λόγω περιορισμένων δεδομένων σε αυτόν τον πληθυσμό, δεν μπορεί να γίνει καμία σύσταση για τη δόση για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία [απόλυτος εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR): ≥ 30 ml/min]. Συνιστάται μειωμένη δόση λορλατινίμπης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (απόλυτος eGFR < 30 ml/min), π.χ. αρχική δόση 75 mg λαμβανόμενα από του

στόματος μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν είναι διαθέσιμη καμία πληροφορία για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν είναι διαθέσιμες πληροφορίες για τη λорλατινίμπη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, η λорλατινίμπη δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λорλατινίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας κάτω των 18 ετών, δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Lorviqua προορίζεται για από του στόματος χρήση.

Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται ώστε να λαμβάνουν τη δόση της λорλατινίμπης περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα (τα δισκία δεν θα πρέπει να μασώνται, να θρυμματίζονται ή να κόβονται πριν από την κατάποση). Το δισκίο δεν θα πρέπει να ληφθεί εάν είναι σπασμένο, ραγισμένο ή αν δεν είναι άθικτο από οποιαδήποτε άποψη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη λорλατινίμπη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4/5 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερλιπιδαιμία

Η χρήση λорλατινίμπης έχει συσχετιστεί με αυξήσεις στη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια στον ορό (βλ. παράγραφο 4.8). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης σοβαρής αύξησης της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων στον ορό είναι 201 ημέρες (εύρος: 29 έως 729 ημέρες) και 127 ημέρες (εύρος: 15 έως 1.367 ημέρες), αντίστοιχα. Η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της λорλατινίμπης, 2, 4 και 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της λорλατινίμπης και τακτικά, από αυτό το σημείο και έπειτα. Αρχίστε ή αυξήστε τη δόση των φαρμακευτικών προϊόντων μείωσης των λιπιδίων, εάν ενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.2).

Επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) σε ασθενείς που λαμβάνουν λорλατινίμπη, συμπεριλαμβανομένων ψυχωσικών επιδράσεων και αλλαγών στη νοητική λειτουργία, τη διάθεση, την ψυχική κατάσταση ή την ομιλία (βλ. παράγραφο 4.8). Μπορεί να απαιτηθεί τροποποίηση ή διακοπή της δόσης για όσους ασθενείς εκδηλώσουν επιδράσεις στο ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 4.2).

Κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Η λорλατινίμπη μελετήθηκε σε έναν πληθυσμό ασθενών, που εξαιρούσε του ασθενείς με ΚΚ αποκλεισμό δεύτερου ή τρίτου βαθμού (εκτός εάν είχαν βηματοδότη) ή οποιονδήποτε τύπο ΚΚ αποκλεισμού με διάστημα PR > 220 msec. Παράταση του διαστήματος PR και ΚΚ αποκλεισμός έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λорλατινίμπη (βλ. παράγραφο 5.2). Να πραγματοποιείται παρακολούθηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) πριν από την έναρξη της λорλατινίμπης και μία φορά το μήνα από αυτό το σημείο και έπειτα, ειδικά σε ασθενείς με παθήσεις που προδιαθέτουν στην

εμφάνιση κλινικά σημαντικών καρδιακών συμβάντων. Μπορεί να απαιτηθεί τροποποίηση της δόσης για όσους ασθενείς εκδηλώσουν ΚΚ αποκλεισμό (βλ. παράγραφο 4.2).

Μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας

Μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (Left ventricular ejection fraction, LVEF) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λορλατινίμη, οι οποίοι είχαν μια αρχική αξιολόγηση και τουλάχιστον μία αξιολόγηση του LVEF κατά την παρακολούθηση. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί μια αιτιολογική σχέση μεταξύ των επιδράσεων των αλλαγών της καρδιακής συσταλτικότητας και της λορλατινίμης. Σε ασθενείς με παράγοντες καρδιακού κινδύνου και σε ασθενείς με καταστάσεις που μπορεί να επηρεάσουν το LVEF, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο καρδιακής παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης του LVEF κατά την αρχική αξιολόγηση και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε ασθενείς που εκδηλώνουν αντίστοιχα καρδιακά σημεία/συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο καρδιακής παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης του LVEF.

Αύξηση λιπάσης και αμυλάσης

Αυξήσεις της λιπάσης και/ή της αμυλάσης έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λορλατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης αύξησης της λιπάσης και της αμυλάσης στον ορό είναι 169 ημέρες (εύρος: 1 έως 1.755 ημέρες) και 158 ημέρες (εύρος: 1 έως 1.932 ημέρες), αντίστοιχα. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν λορλατινίμη λόγω ταυτόχρονης υπερτριγλυκεριδαιμίας ή/και ενός δυνητικού ενδογενούς μηχανισμού. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αυξήσεις της λιπάσης και της αμυλάσης πριν από την έναρξη της θεραπείας με λορλατινίμη και τακτικά από αυτό το σημείο και έπειτα, ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.2).

Διάμεση πνευμονοπάθεια/Πνευμονίτιδα

Σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμβατές με ILD/πνευμονίτιδα έχουν παρουσιαστεί με τη λορλατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Όποιος ασθενής παρουσιάσει επιδείνωση των συμπτωμάτων από το αναπνευστικό που να είναι ενδεικτική ILD/πνευμονίτιδας (π.χ. δύσπνοια, βήχας και πυρετός) θα πρέπει να αξιολογείται άμεσα για ILD/πνευμονίτιδα. Η λορλατινίμη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και/ή οριστικά, ανάλογα με τη σοβαρότητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπέρταση

Έχει αναφερθεί υπέρταση σε ασθενείς που λαμβάνουν λορλατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να ελέγχεται η αρτηριακή πίεση πριν από την έναρξη της λορλατινίμης. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται μετά από 2 εβδομάδες και τουλάχιστον μία φορά τον μήνα από αυτό το σημείο και έπειτα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λορλατινίμη. Η λορλατινίμη θα πρέπει να διακόπτεται και να συνεχίζεται σε μειωμένη δόση ή να διακόπτεται οριστικά, ανάλογα με τη σοβαρότητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπεργλυκαιμία

Έχει παρουσιαστεί υπεργλυκαιμία στους ασθενείς που λαμβάνουν λορλατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να αξιολογείται η γλυκόζη ορού νηστείας πριν από την έναρξη της λορλατινίμης και να παρακολουθείται περιοδικά από αυτό το σημείο και έπειτα, σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες. Η λορλατινίμη θα πρέπει να διακόπτεται και να συνεχίζεται σε μειωμένη δόση ή να διακόπτεται οριστικά, ανάλογα με τη σοβαρότητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χρήση λορλατινίμης και

ριφαμπίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4/5, συσχετίστηκε με αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (alanine aminotransferase, ALT) και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (aspartate aminotransferase, AST), χωρίς καμία αύξηση της ολικής χολερυθρίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης (βλ. παράγραφο 4.5). Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4/5 (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλλαγές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας σε υγιείς συμμετέχοντες μετά τη λήψη συνδυασμού λορλατινίμης με τον μέτριο επαγωγέα του CYP3A4/5 μονταφινίλη (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση λορλατινίμης με υποστρώματα του CYP3A4/5 με στενούς θεραπευτικούς δείκτες, συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιορισμένων σε αλφεντανίλη, κυκλοσπορίνη, διωδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη, ορμονικά αντισυλληπτικά, πιμοζίδη, κινιδίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους, θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς η συγκέντρωση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να μειωθεί από τη λορλατινίμη (βλ. παράγραφο 4.5).

Γονιμότητα και κύηση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λορλατινίμη και για τουλάχιστον 14 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση, οι άντρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, συμπεριλαμβανομένου του προφυλακτικού, ενώ οι άντρες ασθενείς με εγκύους συντρόφους πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά (βλ. παράγραφο 4.6). Η γονιμότητα των αντρών μπορεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λορλατινίμη (βλ. παράγραφο 5.3). Πριν από τη θεραπεία, οι άντρες θα πρέπει να αναζητούν συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες, ενόσω λαμβάνουν λορλατινίμη. Απαιτείται μια εξαιρετικά αποτελεσματική μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης για γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λορλατινίμη, επειδή η λορλατινίμη μπορεί να καταστήσει τα ορμονικά αντισυλληπτικά μη αποτελεσματικά (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6). Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί μια ορμονική μέθοδος αντισύλληψης, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί προφυλακτικό σε συνδυασμό με την ορμονική μέθοδο. Η αποτελεσματική αντισύλληψη πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 35 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). Δεν είναι γνωστό εάν η λορλατινίμη επηρεάζει τη γονιμότητα των γυναικών.

Δυσανεξία στη λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη, ως έκδοχο. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Διατροφικό νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο 25 mg ή 100 mg. Οι ασθενείς που ακολουθούν διατροφή χαμηλή σε νάτριο θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι η λορλατινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 και την ουριδινο-διφωσφορική γλυκουρονοσυλτρανσφεράση (uridine diphosphate-glucuronosyltransferase, UGT)1A4, με ελάσσονες συνεισφορές από τα CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 και UGT1A3.

Επίδραση των φαρμακευτικών προϊόντων στη λορλατινίμη

Επαγωγείς του CYP3A4/5

Η ριφαμπίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4/5, χορηγούμενη σε από του στόματος δόσεις 600 mg μία φορά ημερησίως για 12 ημέρες, μείωσε τη μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη (area

under curve, AUC_{inf}) της λορλατινίμπης κατά 85% και τη C_{max} κατά 76% μετά από μία άπαξ από του στόματος δόση λορλατινίμπης 100 mg, σε υγιείς εθελοντές. Παρατηρήθηκαν επίσης αυξήσεις των AST και ALT. Η ταυτόχρονη χορήγηση λορλατινίμπης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4/5 [π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, ενζαλουταμίδη, μιτοτάνη, φαινοτοΐνη και υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort)] μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λορλατινίμπης στο πλάσμα.

Αντενδείκνυται η χρήση ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4/5 με τη λορλατινίμπη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλλαγές στα αποτελέσματα των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας μετά τη χορήγηση του συνδυασμού εφάπαξ δόσης 100 mg λορλατινίμπης από του στόματος με τον μέτριο επαγωγέα του CYP3A4/5 μονταφινίλη (400 mg μία φορά ημερησίως για 19 ημέρες) σε υγιείς εθελοντές. Η συνδυασμένη χρήση με μονταφινίλη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λορλατινίμπης.

Αναστολείς του CYP3A4/5

Η ιτραконаζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4/5, χορηγούμενη σε από του στόματος δόσεις 200 mg μία φορά ημερησίως για 5 ημέρες, αύξησε τη μέση AUC_{inf} της λορλατινίμπης κατά 42% και τη C_{max} κατά 24% μετά από μία άπαξ δόση λορλατινίμπης 100 mg από του στόματος, σε υγιείς εθελοντές. Η ταυτόχρονη χορήγηση λορλατινίμπης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4/5 (π.χ. μποσεπρεβίρη, κομπισιστάτη, ιτραконаζόλη, κετοконаζόλη, ποσαконаζόλη, τρολεανδομυκίνη, βορικοναζόλη, ριτοναβίρη, παριταπρεβίρη σε συνδυασμό με ριτοναβίρη και οπιτασβίρη και/ή ντασαμπουβίρη και ριτοναβίρη σε συνδυασμό με ελβιτεγκραβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη ή τιπραναβίρη) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της λορλατινίμπης στο πλάσμα. Τα προϊόντα με γκρέιπφρουτ μπορεί επίσης να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της λορλατινίμπης στο πλάσμα και θα πρέπει να αποφεύγονται. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ταυτόχρονης χρήσης ενός εναλλακτικού φαρμακευτικού προϊόντος με χαμηλότερη πιθανότητα αναστολής του CYP3A4/5. Εάν πρέπει να συγχωρηγηθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4/5, συνιστάται μείωση της δόσης της λορλατινίμπης (βλ. παράγραφο 4.2).

Επίδραση της λορλατινίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποστρώματα του CYP3A4/5

In vitro μελέτες κατέδειξαν ότι η λορλατινίμπη είναι ένας χρονοεξαρτώμενος αναστολέας, καθώς επίσης και επαγωγέας του CYP3A4/5. Η λορλατινίμπη από του στόματος σε δόση 150 mg μία φορά ημερησίως για 15 ημέρες μείωσε την AUC_{inf} και τη C_{max} μίας άπαξ από του στόματος δόσης μιδαζολάμης 2 mg (ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A) κατά 61% έως 50%, αντίστοιχα. Συνεπώς, η λορλατινίμπη είναι ένας μέτριος επαγωγέας του CYP3A. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση λορλατινίμπης με υποστρώματα του CYP3A4/5 με στενούς θεραπευτικούς δείκτες, στα οποία συγκαταλέγονται, μεταξύ άλλων, η αλφεντανίλη, η κυκλοσπορίνη, η διυδροεργοταμίνη, η εργοταμίνη, η φαιντανύλη, τα ορμονικά αντισυλληπτικά, η πιμοζίδη, η κινιδίνη, το σιρόλιμους και το τακρόλιμους, θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς η συγκέντρωση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να μειωθεί από τη λορλατινίμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

Υποστρώματα του CYP2B6

Η λορλατινίμπη σε δόση 100 mg μία φορά ημερησίως για 15 ημέρες μείωσε την AUC_{inf} και τη C_{max} μίας άπαξ από του στόματος δόσης βουπροπιόνης 100 mg (ένα συνδυασμένο υπόστρωμα των CYP2B6 και CYP3A4) κατά 49,5% και 53%, αντίστοιχα. Συνεπώς, η λορλατινίμπη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP2B6 και δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης όταν η λορλατινίμπη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2B6.

Υποστρώματα του CYP2C9

Η λορλατινίμπη σε δόση 100 mg μία φορά ημερησίως για 15 ημέρες μείωσε την AUC_{inf} και τη C_{max} μίας άπαξ από του στόματος δόσης τολβουταμίδης 500 mg (ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP2C9) κατά 43% και 15%, αντίστοιχα. Συνεπώς, η λορλατινίμπη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP2C9

και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C9. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σε περίπτωση ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα με στενούς θεραπευτικούς δείκτες που μεταβολίζονται από το CYP2C9 (π.χ. αντιπηκτικά κουμαρίνης).

Υποστρώματα της UGT

Η λορλατινίμη σε δόση 100 mg μία φορά ημερησίως για 15 ημέρες μείωσε την AUC_{inf} και τη C_{max} μίας άπαξ από του στόματος δόσης ακεταμινοφαίνης 500 mg (ένα υπόστρωμα των UGT, SULT και CYP1A2, 2A6, 2D6 και 3A4) κατά 45% και 28%, αντίστοιχα. Συνεπώς, η λορλατινίμη είναι ένας ασθενής επαγωγέας της UGT και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από την UGT. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σε περίπτωση ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα με στενούς θεραπευτικούς δείκτες που μεταβολίζονται από την UGT.

Υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης

Η λορλατινίμη σε δόση 100 mg μία φορά ημερησίως για 15 ημέρες μείωσε την AUC_{inf} και τη C_{max} μίας άπαξ από του στόματος δόσης φεξοφенаδίνης 60 mg [ένα ευαίσθητο υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr)] κατά 67% και 63%, αντίστοιχα. Συνεπώς, η λορλατινίμη είναι ένας μέτριος επαγωγέας της P-gr. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα της P-gr με στενούς θεραπευτικούς δείκτες (π.χ. διγοξίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με τη λορλατινίμη, λόγω της πιθανότητας μειωμένων συγκεντρώσεων αυτών των υποστρωμάτων στο πλάσμα.

In vitro μελέτες αναστολής και επαγωγής άλλων ενζύμων του CYP

In vitro, η λορλατινίμη έχει χαμηλή πιθανότητα πρόκλησης φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, μέσω της επαγωγής του CYP1A2.

In vitro μελέτες με μεταφορείς φαρμάκων εκτός από την P-gr

In vitro μελέτες υπέδειξαν ότι η λορλατινίμη μπορεί να έχει τη δυνατότητα αναστολής του BCRP (γαστρεντερική οδός), του OATP1B1, του OATP1B3, του OCT1, του MATE1 και του OAT3, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Η λορλατινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με υποστρώματα των BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 και OAT3, καθώς δεν μπορούν να αποκλειστούν κλινικά σχετικές αλλαγές στην έκθεση του πλάσματος σε αυτά τα υποστρώματα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλεύονται να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενόσω λαμβάνουν λορλατινίμη. Απαιτείται μια εξαιρετικά αποτελεσματική, μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης για γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λορλατινίμη, επειδή η λορλατινίμη μπορεί να καταστήσει τα ορμονικά αντισυλληπτικά μη αποτελεσματικά (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί μια ορμονική μέθοδος αντισύλληψης, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί προφυλακτικό σε συνδυασμό με την ορμονική μέθοδο. Η αποτελεσματική αντισύλληψη πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 35 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λορλατινίμη και για τουλάχιστον 14 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση, οι άντρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, συμπεριλαμβανομένου του προφυλακτικού, ενώ οι άντρες ασθενείς με εγκύους συντρόφους πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά.

Κύηση

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν εμβρυϊκή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της λορλατινίμπης σε έγκυο γυναίκα. Η λορλατινίμπη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο, κατά τη χορήγηση σε έγκυο γυναίκα.

Η λορλατινίμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, χωρίς τη χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λορλατινίμπη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η λορλατινίμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λορλατινίμπη και για 7 ημέρες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Σύμφωνα με μη κλινικά ευρήματα για την ασφάλεια, η ανδρική γονιμότητα ενδέχεται να επηρεαστεί δυσμενώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λορλατινίμπη (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η λορλατινίμπη επηρεάζει τη γονιμότητα των γυναικών. Πριν από τη θεραπεία, οι άντρες θα πρέπει να αναζητούν συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λορλατινίμπη έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Χρειάζεται προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων, καθώς οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν επιδράσεις από το ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η υπερχοληστερολαιμία (79,0%), η υπερτριγλυκεριδαιμία (67,5%), το οίδημα (55,4%), η περιφερική νευροπάθεια (44,2%), η κόπωση (30,7%), το αυξημένο σωματικό βάρος (29,8%), η αρθραλγία (27,8%), οι νοητικές επιδράσεις (27,4%), η διάρροια (22,7%) και οι διαταραχές της διάθεσης (21,4%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 9,1% των ασθενών που έλαβαν λορλατινίμπη. Οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν οι νοητικές επιδράσεις και η πνευμονίτιδα.

Μειώσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάστηκαν στο 20,1% των ασθενών που έλαβαν λορλατινίμπη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μειώσεις της δόσης ήταν το οίδημα, οι νοητικές επιδράσεις και η περιφερική νευροπάθεια. Οριστική διακοπή της θεραπείας που σχετιζόταν με ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκε στο 4,0% των ασθενών που έλαβαν λορλατινίμπη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστικές διακοπές ήταν οι νοητικές επιδράσεις, η περιφερική νευροπάθεια, η πνευμονίτιδα και οι ψυχωσικές επιδράσεις.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε 547 ενήλικους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με λορλατινίμπη 100 mg μία φορά ημερησίως, με προχωρημένο NSCLC από τη Μελέτη A (N=327), τη μελέτη CROWN (N=149) και τη μελέτη B (N=71).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητας και ορίζονται με τη χρήση της ακόλουθης συνθήκης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας ιατρικής σοβαρότητας.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα και ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας	Όλοι οι Βαθμοί %	Βαθμού 3-4 %
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Αναιμία	Πολύ συχνές	19,6	4,4
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέφης Υπερχοληστερολαιμία ^α Υπερτριγλυκεριδαμία ^β Υπεργλυκαιμία	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές	79,0 67,5 9,7	19,2 20,3 3,7
Ψυχιατρικές διαταραχές Επιδράσεις στη διάθεση ^γ Ψυχωσικές επιδράσεις ^δ Μεταβολές της ψυχικής κατάστασης	Πολύ συχνές Συχνές Συχνές	21,4 6,9 1,1	1,3 0,9 0,9
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Νοητικές επιδράσεις ^ε Περιφερική νευροπάθεια ^{στ} Κεφαλαλγία Επιδράσεις στο λόγο ^ς	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές	27,4 44,2 18,6 8,2	3,5 2,6 0,7 0,7
Οφθαλμικές διαταραχές Διαταραχή της όρασης ^η	Πολύ συχνές	16,1	0,2
Αγγειακές διαταραχές Υπέρταση	Πολύ συχνές	14,8	6,0
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πνευμονίτιδα ^θ	Συχνές	2,4	0,7
Διαταραχές του γαστρεντερικού Διάρροια Ναυτία Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές	22,7 17,6 16,8	1,8 0,9 0,2
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Εξάνθημα ^ι	Πολύ συχνές	14,6	0,2
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Πρωτεϊνουρία	Συχνές	3,7	0,4
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Αρθραλγία Μυαλγία ^{ια}	Πολύ συχνές Πολύ συχνές	27,8 15,0	0,7 0
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Οίδημα ^{ιβ} Κόπωση ^{ιγ}	Πολύ συχνές Πολύ συχνές	55,4 30,7	2,9 1,1

Κατηγορία/οργανικό σύστημα και ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας	Όλοι οι Βαθμοί %	Βαθμού 3-4 %
Παρακλινικές εξετάσεις			
Σωματικό βάρος αυξημένο	Πολύ συχνές	29,8	11
Λιπάση αυξημένη	Πολύ συχνές	12,8	6,8
Αμυλάση αυξημένη	Πολύ συχνές	11,3	2,7
Παράταση του διαστήματος PR στο ηλεκτροκαρδιογράφημα	Όχι συχνές	0,7	0

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αντιπροσωπεύουν την ίδια ιατρική έννοια ή πάθηση ομαδοποιήθηκαν και αναφέρθηκαν ως μία ανεπιθύμητη ενέργεια στον παραπάνω πίνακα. Οι όροι που πραγματικά αναφέρθηκαν στις μελέτες και συνεισέφεραν στη σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια υποδεικνύονται εντός παρενθέσεων, όπως παρατίθενται παρακάτω.

^α Υπερχοληστερολαιμία (συμπεριλαμβανομένων χοληστερόλης αίματος αυξημένης και υπερχοληστερολαιμίας).

^β Υπερτριγλυκεριδαίμια (συμπεριλαμβανομένων τριγλυκεριδίων αίματος αυξημένων και υπερτριγλυκεριδαίμιας).

^γ Επιδράσεις στη διάθεση (συμπεριλαμβανομένων συναισθηματικής διαταραχής, συναισθηματικής αστάθειας, επιθετικότητας, διέγερσης, θυμού, άγχους, διπολικής διαταραχής τύπου I, καταθλιπτικής διάθεσης, κατάθλιψης, καταθλιπτικού συμπτώματος, ευφορικής συναισθηματικής διάθεσης, ευερεθιστότητας, μανίας, αλλαγής διάθεσης, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, κρίσης πανικού, μεταβολής προσωπικότητας, στρες).

^δ Ψυχωσικές επιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων ακουστικής ψευδαίσθησης, ψευδαίσθησης, οπτικής ψευδαίσθησης).

^ε Νοητικές επιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων από την κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Διαταραχές του νευρικού συστήματος: αμνησία, νοητική διαταραχή, άνοια, διαταραχή στην προσοχή, επηρεασμένη μνήμη, επηρεασμένη διανοητική κατάσταση συμπεριλαμβανομένων επίσης και των συμβάντων από την κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Ψυχιατρικές διαταραχές: διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας, συγχυτική κατάσταση, παραλήρημα, αποπροσανατολισμός, διαταραχή διαβάσματος). Εντός αυτών των ενεργειών, οι όροι από το SOC Διαταραχές του νευρικού συστήματος αναφέρθηκαν πιο συχνά από τους όρους του SOC Ψυχιατρική διαταραχή.

^{στ} Περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένων αισθήματος καύσου, δυσαισθησία, μυρμηκίαση, διαταραχή της βάδισης, υπαισθησία, κινητική δυσλειτουργία, μυϊκή αδυναμία, νευραλγία, περιφερική νευροπάθεια, νευροτοξικότητα, παραισθησία, περιφερική κινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, παράλυση περονιαίου νεύρου, διαταραχή αισθητικότητας).

^ζ Επιδράσεις στον λόγο (δυσarthρία, αργή ομιλία, διαταραχή λόγου).

^η Διαταραχή της όρασης (συμπεριλαμβανομένων διπλωπίας, φωτοφοβίας, φωτοψίας, θαμπής όρασης, μειωμένης οπτικής οξύτητας, διαταραχής της όρασης, εξιδρωμάτων του υαλοειδούς σώματος).

^θ Πνευμονίτιδα (συμπεριλαμβανομένων διάμεσης πνευμονοπάθειας, πνευμονικής θολερότητας, πνευμονίτιδας)

^ι Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένων δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή, κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, κνησμών εξανθήματος, εξανθήματος)

^{ια} Μυαλγία (συμπεριλαμβανομένων μυοσκελετικού άλγους, μυαλγίας)

^{ιβ} Οίδημα (συμπεριλαμβανομένων γενικευμένου οιδήματος, οιδήματος, περιφερικού οιδήματος, περιφερικής διόγκωσης, διόγκωσης).

^{ιγ} Κόπωση (συμπεριλαμβανομένων εξασθένισης, κόπωσης).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπερχοληστερολαιμία/υπερτριγλυκεριδαίμια

Αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες αύξησης της χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων στον ορό στο 79,0% και 67,5% των ασθενών, αντίστοιχα. Από αυτές, ήπιες ή μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες υπερχοληστερολαιμίας ή υπερτριγλυκεριδαίμιας παρουσιάστηκαν στο 59,8% και 47,2% των ασθενών, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη για την υπερχοληστερολαιμία και για την υπερτριγλυκεριδαίμια ήταν 15 ημέρες (εύρος: 1 έως 1.921 ημέρες) και 16 ημέρες (εύρος: 1 έως 1.921 ημέρες), αντίστοιχα. Η διάμεση διάρκεια της υπερχοληστερολαιμίας και της υπερτριγλυκεριδαίμιας ήταν 526 και 519 ημέρες, αντίστοιχα.

Επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ΚΝΣ ήταν κυρίως νοητικές επιδράσεις (27,4%), επιδράσεις στη διάθεση (21,4%), επιδράσεις στον λόγο (8,2%) και ψυχωσικές επιδράσεις (6,9%) και γενικά ήταν ήπιες, παροδικές και αυθόρμητα αναστρέψιμες με καθυστέρηση και/ή μείωση της δόσης (βλ.

παραγράφους 4.2 και 4.4). Η πιο συχνή νοητική επίδραση οποιουδήποτε βαθμού ήταν η επηρεασμένη μνήμη (10,8%) και η πιο συχνή αντίδραση Βαθμού 3 ή 4 ήταν η συγχυτική κατάσταση και η νοητική διαταραχή (1,6% και 0,7%, αντίστοιχα). Η πιο συχνή επίδραση στη διάθεση οποιουδήποτε βαθμού ήταν το άγχος (7,3%), και οι συχνότερες αντιδράσεις Βαθμού 3 και 4 ήταν η ευερεθιστότητα (0,7%), η κατάθλιψη (0,4%), το άγχος, η διέγερση και η διπολική διαταραχή Ι (0,2% το καθένα). Οι πιο συχνές επιδράσεις στον λόγο οποιουδήποτε βαθμού ήταν η δυσαρθρία (3,8%) και οι αντιδράσεις Βαθμού 3 ή 4 ήταν η δυσαρθρία (0,4%), η αργή ομιλία και η διαταραχή της ομιλίας (0,2% έκαστο). Η πιο συχνή ψυχωσική επίδραση οποιουδήποτε βαθμού ήταν η ψευδαίσθηση (2,7%) και οι πιο συχνές αντιδράσεις Βαθμού 3 ή 4 ήταν η ακουστική ψευδαίσθηση, η οπτική ψευδαίσθηση, η παραληρητική ιδέα, η οξεία ψύχωση και η σχιζοφρενική διαταραχή (0,2% η κάθε μία). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη για νοητικές επιδράσεις, επιδράσεις στη διάθεση, επιδράσεις στον λόγο και ψυχωσικές επιδράσεις ήταν 129, 57, 58 και 27 ημέρες, αντίστοιχα. Η διάμεση διάρκεια των νοητικών επιδράσεων, των επιδράσεων στη διάθεση, των επιδράσεων στον λόγο και των ψυχωσικών επιδράσεων ήταν 270, 145, 147 και 84 ημέρες, αντίστοιχα.

Υπέρταση

Αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες υπέρτασης στο 14,8% των ασθενών από τη Μελέτη Α, CROWN (B7461006) και τη Μελέτη Β (B7461027). Από αυτές, ήπιες ή μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες υπέρτασης παρουσιάστηκαν στο 8,8% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη της υπέρτασης ήταν 295 ημέρες (εύρος: 1 έως 1.990 ημέρες). Η διάμεση διάρκεια της υπέρτασης ήταν 505 ημέρες.

Υπεργλυκαιμία

Αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες υπεργλυκαιμίας στο 9,7% των ασθενών από τη Μελέτη Α, CROWN (B7461006) και τη Μελέτη Β (B7461027). Από αυτές, ήπιες ή μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες υπεργλυκαιμίας παρουσιάστηκαν στο 6,0% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη της υπεργλυκαιμίας ήταν 148 ημέρες (εύρος: 1 έως 1.637 ημέρες). Η διάμεση διάρκεια της υπέρτασης υπεργλυκαιμίας ήταν 118 ημέρες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με φαρμακευτικά προϊόντα συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Δεδομένης της δόσοεξαρτώμενης επίδρασης στο διάστημα PR, συνιστάται η παρακολούθηση με ΗΚΓ. Δεν υπάρχει αντίδοτο για τη λорλατινίμη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κίνησης, κωδικός ATC: L01ED05

Μηχανισμός δράσης

Η λорλατινίμη είναι ένας εκλεκτικός, συναγωνιστικός αναστολέας τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) της ALK και των τυροσινικών κινάσων του ογκογονιδίου c-ros 1 (ROS1).

Σε μη κλινικές μελέτες, η λορλατινίμπη ανέστειλε τις καταλυτικές δράσεις της μη μεταλλαγμένης ALK και κλινικά σημαντικών μεταλλαγμένων κινασών ALK σε προσδιορισμούς με βάση ανασυνδυασμένα ένζυμα και κύτταρα. Η λορλατινίμπη επέδειξε σημαντική αντικαρκινική δράση σε ποντίκια που έφεραν ξενομοσχεύματα όγκου που εκφράζουν τις σχετιζόμενες με μικροσωληνίσκους εχινόδερμων πρωτεϊνόμερφες συντήξεις 4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EML4) με την παραλλαγή ALK 1 (variant 1,v1), συμπεριλαμβανομένων των μεταλλάξεων L1196M, G1269A, G1202R και I1171T της ALK. Δύο από αυτά τα μεταλλαγμένα ALK, το G1202R και το I1171T, είναι γνωστό ότι προκαλούν αντίσταση στην αλεκτινίμπη, την μπριγκατινίμπη, τη σεριτινίμπη και την κριζοτινίμπη. Η λορλατινίμπη μπόρεσε επίσης να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η λορλατινίμπη παρουσίασε δραστηριότητα σε ποντικούς που έφεραν ορθοτοπικά εμφυτεύματα όγκου εγκεφάλου EML4-ALK ή EML4-ALK^{L1196M}.

Κλινική αποτελεσματικότητα

ALK-θετικός, προχωρημένος NSCLC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (μελέτη CROWN)

Η αποτελεσματικότητα της λορλατινίμπης στη θεραπεία ασθενών με ALK-θετικό NSCLC, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για τη μεταστατική νόσο θεμελιώθηκε στην ανοιχτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη B7461006 (μελέτη CROWN). Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν κατάσταση απόδοσης 0-2 κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) και ALK-θετικό NSCLC, όπως προσδιορίζεται από τη δοκιμασία VENTANA ALK (D5F3) CDx. Ασθενείς με ασυμπτωματικές μεταστάσεις στο ΚΝΣ με και χωρίς θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των λεπτομηνιγγικών μεταστάσεων, μπορούσαν να ενταχθούν εφόσον είχαν σταθερή νευρολογική συμπτωματολογία. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ολοκληρώσει την ακτινοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της στερεοτακτικής ή μερικής ακτινοβολίας του εγκεφάλου σε διάστημα 2 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση, της ολικής ακτινοβολίας του εγκεφάλου σε διάστημα 4 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 στη λήψη 100 mg λορλατινίμπης από του στόματος μία φορά την ημέρα ή 250 mg κριζοτινίμπης από του στόματος δύο φορές την ημέρα. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε βάσει εθνικής προέλευσης (Ασιάτες έναντι μη Ασιατών) και παρουσίας ή απουσίας μεταστάσεων στο ΚΝΣ κατά την αρχική αξιολόγηση. Η θεραπεία σε αμφοτέρους τα σκέλη συνεχίστηκε μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η κύρια μέτρηση έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (progression-free survival, PFS) όπως προσδιορίζεται από τον Τυφλοποιημένο Ανεξάρτητο Κεντρικό έλεγχο (BICR) σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST), έκδοση 1.1 (έκδ. 1.1). Οι επιπλέον μετρήσεις των εκβάσεων αποτελεσματικότητας ήταν η ολική επιβίωση (OS), η PFS κατά την αξιολόγηση του ερευνητή, η PFS2 και η αξιολόγηση των σχετιζόμενων με τον όγκο δεδομένων από τον BIRC, συμπεριλαμβανομένου του ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης (objective response rate, ORR), της διάρκειας της ανταπόκρισης (DOR) και του χρόνου έως την ενδοκρανιακή πρόοδο (IC TTP). Στους ασθενείς με μεταστάσεις στο ΚΝΣ κατά την αρχική αξιολόγηση, οι επιπλέον μετρήσεις της έκβασης ήταν το ποσοστό ενδοκρανιακής αντικειμενικής ανταπόκρισης (IC-ORR) και η διάρκεια της ενδοκρανιακής ανταπόκρισης (IC-DOR), όλα κατά BICR.

Συνολικά 296 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν λορλατινίμπη (n=149) ή κριζοτινίμπη (n=147). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του συνολικού πληθυσμού της μελέτης ήταν: διάμεση ηλικία 59 έτη (εύρος: 26 έως 90 έτη), ηλικία ≥65 έτη (35%), 59% γυναίκες, 49% Λευκοί, 44% Ασιάτες και 0,3% Μαύροι. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε αδενοκαρκίνωμα (95%) και δεν είχε καπνίσει ποτέ (59%). Μεταστάσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως προσδιορίζονται από τους νευροακτινολόγους της BICR παρουσιάστηκαν στο 26% (n=78) των ασθενών: από αυτούς, 30 ασθενείς είχαν μετρήσιμες βλάβες στο ΚΝΣ CNS.

Τα αποτελέσματα από τη μελέτη CROWN συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Κατά το σημείο αποκοπής των δεδομένων, τα δεδομένα της OS και της PFS2 δεν ήταν ακόμη ώριμα.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα συνολικής αποτελεσματικότητας στη μελέτη CROWN

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Λορλατινίμπη N=149	Κριζοτινίμπη N=147
Διάρκεια διάρκειας παρακολούθησης, μήνες (95% CI) ^α	18 (16, 20)	15 (13, 18)
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση κατά BICR		
Αριθμός ασθενών με συμβάν, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Πρόοδος νόσου, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
Θάνατος, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Διάρκεια τιμή, μήνες (95% CI) ^α	NE (NE, NE)	9 (8, 11)
Λόγος κινδύνου (95% CI) ^β	0,28 (0,19, 0,41)	
Τιμή p [*]	< 0,0001	
Ολική επιβίωση		
Αριθμός ασθενών με συμβάν, n (%)	23 (15%)	28 (19%)
Διάρκεια τιμή, μήνες (95% CI) ^α	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Λόγος κινδύνου (95% CI) ^β	0,72 (0,41, 1,25)	
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση κατά τον ερευνητή		
Αριθμός ασθενών με συμβάν, n (%)	40 (27%)	104 (71%)
Πρόοδος νόσου, n (%)	34 (23%)	99 (67%)
Θάνατος, n (%)	6 (4%)	5 (3%)
Διάρκεια τιμή, μήνες (95% CI) ^α	NE (NE, NE)	9 (7, 11)
Λόγος κινδύνου (95% CI) ^β	0,21 (0,14, 0,31)	
Τιμή p [*]	< 0,0001	
Ολική ανταπόκριση κατά BICR		
Ποσοστό ολικής ανταπόκρισης, n (%) (95% CI) ^γ	113 (76%) (68, 83)	85 (58%) (49, 66)
Χρόνος έως την ενδοκρανιακή πρόοδο		
Διάρκεια τιμή, μήνες (95% CI) ^α	NE (NE, NE)	16,6 (11, NE)
Λόγος κινδύνου (95% CI) ^β	0,07 (0,03,0,17)	
Διάρκεια ανταπόκρισης		
Αριθμός ανταποκριθέντων	113	85
Διάρκεια τιμή, μήνες (95% CI) ^α	NE (NE, NE)	11 (9, 13)
Ενδοκρανιακή ολική ανταπόκριση σε ασθενείς με μετρήσιμες βλάβες στο ΚΝΣ κατά την αρχική αξιολόγηση		
	N=17	N=13
Ποσοστό ενδοκρανιακής ανταπόκρισης, n (%) (95% CI) ^γ	14 (82%) (57, 96)	3 (23%) (5, 54)
Ποσοστό ολικής ανταπόκρισης	71%	8%
Διάρκεια ανταπόκρισης		
Αριθμός ανταποκριθέντων	14	3
Διάρκεια τιμή, μήνες (95% CI) ^α	NE (NE, NE)	10 (9, 11)
Ενδοκρανιακή ολική ανταπόκριση σε ασθενείς με ή χωρίς μετρήσιμες βλάβες στο ΚΝΣ κατά την αρχική αξιολόγηση		
	N=38	N=40
Ποσοστό ενδοκρανιακής ανταπόκρισης, n (%) (95% CI) ^γ	25 (66%) (49, 80)	8 (20%) (9, 36)
Ποσοστό ολικής ανταπόκρισης	61%	15%
Διάρκεια ανταπόκρισης		
Αριθμός ανταποκριθέντων	25	8
Διάρκεια τιμή, μήνες (95% CI) ^α	NE (NE, NE)	9 (6, 11)

Συντομογραφίες: BICR= τυφλοποιημένος ανεξάρτητος κεντρικός έλεγχος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ΚΝΣ=κεντρικό νευρικό σύστημα, INV=αξιολόγηση ερευνητή, N/n=αριθμός ασθενών, NE=μη εκτιμήσιμος.

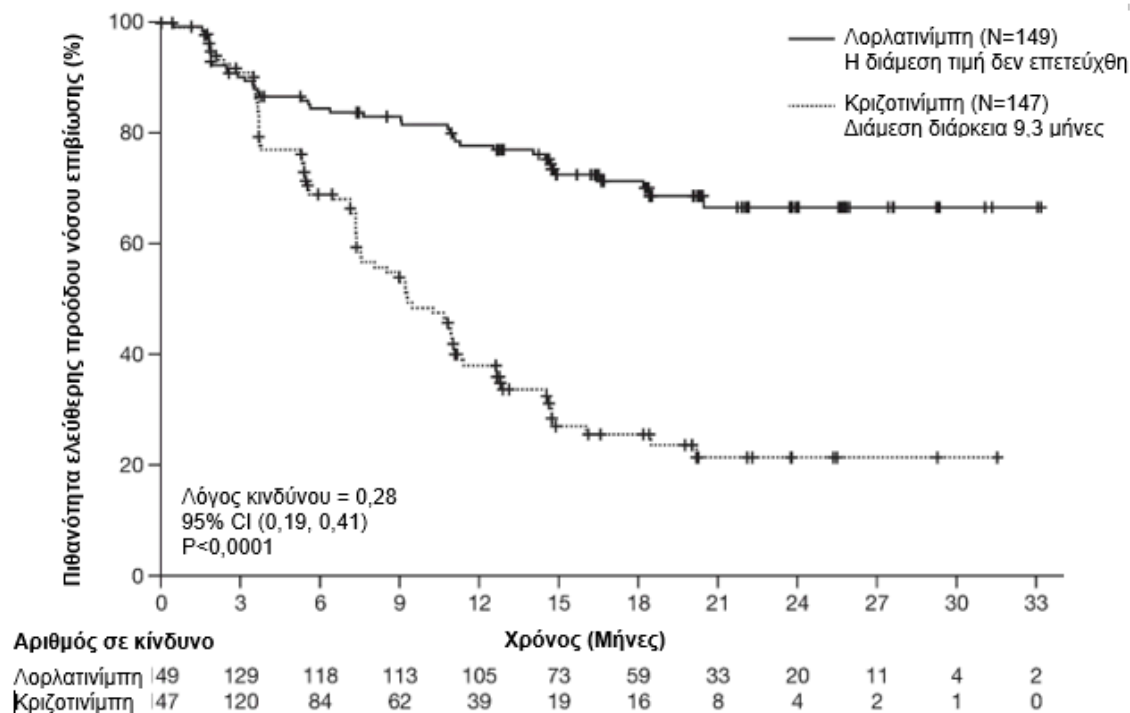
* Τιμή p βάσει μονόπλευρου, στρωματοποιημένου τεστ λογαριθμικού ελέγχου.

^α Βάσει της μεθόδου Brookmeyer και Crowley.

^β Λόγος κινδύνου βάσει μοντέλου αναλογικού κινδύνου Cox. Στο πλαίσιο του αναλογικού κινδύνου, λόγος κινδύνου <1 υποδεικνύει μείωση στο ποσοστό κινδύνου υπέρ της λορλατινίμης.

^γ Χρησιμοποιώντας μέθοδο ακριβείας βάσει διωνυμικής κατανομής.

Εικόνα 1. Διάγραμμα Kaplan-Meier της ελεύθερης προόδου νόσου επιβίωσης σύμφωνα με τον τυφλοποιημένο ανεξάρτητο κεντρικό έλεγχο στη μελέτη CROWN



Συντομογραφίες: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, N/No.=αριθμός ασθενών.

Το όφελος από τη θεραπεία με λορλατινίμνη ήταν συγκρίσιμο μεταξύ των υποομάδων ασθενών βάσει των χαρακτηριστικών της νόσου κατά την αρχική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με μεταστάσεις στο ΚΝΣ κατά την αρχική αξιολόγηση (n=38, HR=0,2, 95% CI: 0,10-0,43) και των ασθενών χωρίς μεταστάσεις στο ΚΝΣ κατά την αρχική αξιολόγηση (n=111, HR=0,32, 95% CI: 0,20-0,49).

ALK-θετικός, προχωρημένος NSCLC με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα κινάσης ALK

Η χρήση της λορλατινίμης στη θεραπεία ALK-θετικού, προχωρημένου NSCLC μετά από θεραπεία με τουλάχιστον έναν ALK TKI δεύτερης γενιάς διερευνήθηκε στη Μελέτη A, μια πολυκεντρική μελέτη Φάσης 1/2, μονού σκέλους και στη Μελέτη B, μια πολυκεντρική μελέτη Φάσης 4, μονού σκέλους. Στη Μελέτη A, συνολικά 139 ασθενείς με ALK-θετικό, προχωρημένο NSCLC μετά από θεραπεία με τουλάχιστον έναν ALK TKI δεύτερης γενιάς εντάχθηκαν στο τμήμα Φάσης 2 της μελέτης. Στη Μελέτη B, εντάχθηκαν συνολικά 71 ασθενείς με ALK-θετικό, προχωρημένο NSCLC μετά από μία προηγούμενη θεραπεία με ALK TKI (αλεκτινίμνη ή σεριτινίμνη). Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν λορλατινίμνη από του στόματος στη συνιστώμενη δόση των 100 mg μία φορά ημερησίως, συνεχόμενα.

Στη Μελέτη A, το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας στο τμήμα Φάσης 2 της μελέτης ήταν το ORR, συμπεριλαμβανομένου του ενδοκρανιακού (intracranial, IC)-ORR, σύμφωνα με τον ανεξάρτητο κεντρικό έλεγχο (Independent Central Review, ICR), με βάση τα τροποποιημένα κριτήρια RECIST έκδ. 1.1. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλαμβάνονταν η DOR, η IC-DOR, ο χρόνος μέχρι την ανταπόκριση του όγκου (time-to-tumour response, TTR) και η PFS. Στη Μελέτη B, το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ORR, σύμφωνα με τον ICR με βάση τα κριτήρια RECIST έκδ. 1.1. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλαμβάνονταν η IC-ORR, η

DOR, η IC-DOR, ο χρόνος μέχρι την ανταπόκριση του όγκου (time-to-tumour response, TTR), ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη του όγκου (time-to-tumour progression, TTP) και η PFS.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών για τους 139 ασθενείς με ALK-θετικό, προχωρημένο NSCLC, μετά από θεραπεία με τουλάχιστον έναν ALK TKI δεύτερης γενιάς στη Μελέτη Α, ήταν 56% γυναίκες, 48% Λευκοί, 38% Ασιάτες, ενώ η διάμεση ηλικία ήταν τα 53 έτη (εύρος: 29-83 έτη) με 16% των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών. Η κατάσταση απόδοσης βάσει της ECOG κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 0 ή 1 στο 96% των ασθενών. Εγκεφαλικές μεταστάσεις υπήρχαν κατά την αρχική αξιολόγηση στο 67% των ασθενών. Από τους 139 ασθενείς, το 20% είχε λάβει 1 προηγούμενο ALK TKI, εκτός της κριζοτινίμπης, το 47% είχε λάβει 2 προηγούμενους ALK TKIs και το 33% είχε λάβει 3 ή περισσότερους προηγούμενους ALK TKIs.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών για τους 71 ασθενείς με ALK-θετικό, προχωρημένο NSCLC, που παρουσίασαν εξέλιξη μετά από θεραπεία με έναν προηγούμενο ALK TKI (αλεκτινίμπη ή σεριτινίμπη) με ή χωρίς χημειοθεραπεία στη Μελέτη Β ήταν 42% γυναίκες, 76% Λευκοί, 21% Ασιάτες, ενώ η διάμεση ηλικία ήταν τα 59 έτη (εύρος: 26-87 έτη) με 32% των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών. Η κατάσταση απόδοσης βάσει της ECOG κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 0 στο 52% ή 1 στο 48% των ασθενών. Εγκεφαλικές μεταστάσεις υπήρχαν κατά την αρχική αξιολόγηση στο 42% των ασθενών. Από τους 71 ασθενείς, το 84% είχε λάβε αλεκτινίμπη και το 16% είχε λάβε σεριτινίμπη ως προηγούμενους ALK TKIs.

Τα κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη Α και τη Μελέτη Β περιλαμβάνονται στους Πίνακες 4 και 5.

Πίνακας 4. Δεδομένα συνολικής αποτελεσματικότητας στη Μελέτη Α και τη Μελέτη Β με βάση την προηγούμενη θεραπεία

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Ένας προηγούμενος ALK TKI ^α με ή χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία (N = 99) ^β	Δύο ή περισσότεροι προηγούμενοι ALK TKIs με ή χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία (N = 111) ^γ
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ^δ (95% CI)	42,4% (32,5, 52,8)	39,6% (30,5, 49,4)
Πλήρης ανταπόκριση, n	5	2
Μερική ανταπόκριση, n	37	42
Διάρκεια της ανταπόκρισης Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	ME (7,8, ME)	9,9 (5,7, 24,4)
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	8,3 (6,3, 16,5)	6,9 (5,4, 9,5)

Συντομογραφίες: ALK=κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ICR=ανεξάρτητος κεντρικός έλεγχος, N/n=αριθμός ασθενών, ME=μη εκτιμώμενη, TKI=αναστολέας τυροσινικής κινάσης.

^α Αλεκτινίμπη, μπριγκατινίμπη ή σεριτινίμπη.

^β Συγκεντρωτικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη Α και Β

^γ Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας μόνο από τη Μελέτη Α

^δ Βάσει ICR.

Πίνακας 5. Δεδομένα ενδοκρανιακής* αποτελεσματικότητας στη Μελέτη Α και στη Μελέτη Β με βάση την προηγούμενη θεραπεία

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Ένας προηγούμενος ALK TKI ^α με ή χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία (N = 19) ^β	Δύο ή περισσότεροι προηγούμενοι ALK TKIs με ή χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία (N = 48) ^γ
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ^δ (95% CI)	63,2% (38,4, 83,7)	52,1% (37,2, 66,7)
Πλήρης ανταπόκριση, n	4	10
Μερική ανταπόκριση, n	8	15
Διάρκεια ενδοκρανιακής ανταπόκρισης Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	ME (4,2, ME)	12,4 (6,0, ME)

Συντομογραφίες: ALK=κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ICR=ανεξάρτητος κεντρικός έλεγχος, N/n=αριθμός ασθενών, ME=μη εκτιμώμενη, TKI=αναστολέας τυροσινικής κινάσης.

* Σε ασθενείς με τουλάχιστον μία μετρήσιμη εγκεφαλική μετάσταση κατά την αρχική αξιολόγηση

^α Αλεκτινίμπη, μπριγκατινίμπη ή σεριτινίμπη.

^β Συγκεντρωτικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη Α και Β

^γ Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας μόνο από τη Μελέτη Α

^δ Βάσει ICR.

Στον πληθυσμό συνολικής αποτελεσματικότητας των 210 ασθενών, 86 ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση βάσει ICR, με διάμεσο TTR 1,4 μήνες (εύρος: 1,2 έως 16,6 μήνες). Το ORR για τους Ασιάτες ήταν 48,5% (95% CI: 36,2, 61,0) και 35,7% για τους μη Ασιάτες (95% CI: 27,4, 44,6). Μεταξύ των 37 ασθενών με επιβεβαιωμένη IC αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου και τουλάχιστον μία μετρήσιμη εγκεφαλική μετάσταση κατά την αρχική αξιολόγηση βάσει ICR, η διάμεση IC-TTR ήταν 1,4 μήνες (εύρος: 1,2 έως 16,2 μήνες). Το IC ORR ήταν 58,3% για τους Ασιάτες (95% CI: 36,6, 77,9) και 47,2% για τους μη Ασιάτες (95% CI: 30,4, 64,5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη λορλατινίμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του καρκινώματος του πνεύμονα (μικροκυτταρικού και μη μικροκυτταρικού καρκινώματος) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της λορλατινίμπης στο πλάσμα επιτυγχάνονται ταχέως, με διάμεσο T_{max} 1,2 ώρες μετά από άπαξ δόση των 100 mg και 2,0 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις των 100 mg μία φορά ημερησίως.

Μετά την από του στόματος χορήγηση δισκίων λορλατινίμπης, η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 80,8% (90% CI: 75,7, 86,2) συγκριτικά με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Η χορήγηση της λορλατινίμπης με γεύμα υψηλό σε λιπαρά και σε θερμίδες προκάλεσε 5% υψηλότερη έκθεση σε σύγκριση με καταστάσεις νηστείας. Η λορλατινίμπη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς φαγητό.

Στη δόση των 100 mg μία φορά ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος (% συντελεστή διακύμανσης [coefficient of variation, CV]) της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα ήταν 577 (42) ng/ml και η AUC₂₄ ήταν 5.650 (39) ng h/ml σε ασθενείς με καρκίνο. Ο γεωμετρικός μέσος (% CV) της κάθαρσης από του στόματος ήταν 17,7 (39) l/h.

Κατανομή

Η *in vitro* πρόσδεση της λορλατινίμης σε ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος είναι 66%, με μέτρια πρόσδεση στην αλβουμίνη ή στην α₁-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

Βιομετασχηματισμός

Στους ανθρώπους, η λορλατινίμη υφίσταται οξείδωση και γλυκουρονιδίωση, ως οι κύριες μεταβολικές οδοί. *In vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι η λορλατινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 και την UGT1A4, με ελάσσονα συνεισφορά από τα CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 και UGT1A3.

Στο πλάσμα, ένας μεταβολίτης βενζοϊκού οξέος της λορλατινίμης που προήλθε από την οξειδωτική διάσπαση των αμιδικών και αρωματικών αιθερικών δεσμών της λορλατινίμης παρατηρήθηκε ως κύριος μεταβολίτης, στον οποίο αντιστοιχούσε το 21% της ραδιενέργειας στην κυκλοφορία. Ο μεταβολίτης από την οξειδωτική διάσπαση είναι φαρμακολογικά αδρανής.

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής της λορλατινίμης στο πλάσμα μετά από άπαξ δόση των 100 mg ήταν 23,6 ώρες. Ο εκτιμώμενος αποτελεσματικός χρόνος ημιζωής της λορλατινίμης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση μετά από την ολοκλήρωση της αυτοεπαγωγής ήταν 14,83 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση 100 mg ραδιοσημασμένης δόσης λορλατινίμης, κατά μέσο όρο το 47,7% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και το 40,9% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα, με συνολική μέση ολική ανάκτηση 88,6%..

Η αμετάβλητη λορλατινίμη ήταν το κύριο συστατικό μέρος του ανθρώπινου πλάσματος και των ανθρώπινων κοπράνων, στην οποία αντιστοιχούσε το 44% και το 9,1% της συνολικής ραδιενέργειας, αντίστοιχα. Λιγότερο από το 1% της αμετάβλητης λορλατινίμης ανιχνεύτηκε στα ούρα.

Επιπλέον, η λορλατινίμη είναι ένας επαγωγέας μέσω του υποδοχέα της ανθρώπινης πρεγκνάνης X (PXR) και του ανθρώπινου ιδιοστατικού υποδοχέα ανδροστανίου (CAR).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε άπαξ δόση, η συστηματική έκθεση στη λορλατινίμη (AUC_{inf} και C_{max}) αυξήθηκε με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, στο εύρος δόσεων 10 έως 200 mg. Λίγα δεδομένα είναι διαθέσιμα στο εύρος δόσεων 10 έως 200 mg. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία παρέκκλιση από τη γραμμικότητα για την AUC_{inf} και τη C_{max} μετά από άπαξ δόση.

Μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης μία φορά ημερησίως, η C_{max} της λορλατινίμης αυξήθηκε αναλογικά με τη δόση και η AUC_{tau} αυξήθηκε ελαφρώς λιγότερο από αναλογικά, στο εύρος δόσεων 10 έως 200 mg μία φορά ημερησίως.

Επίσης, οι εκθέσεις της λορλατινίμης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι χαμηλότερες από αυτές που αναμένονται από τη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης, υποδεικνύοντας καθαρή, χρονοεξαρτώμενη επίδραση αυτο-επαγωγής.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς η λορλατινίμη μεταβολίζεται στο ήπαρ, η ηπατική δυσλειτουργία είναι πιθανόν να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της λορλατινίμης στο πλάσμα. Στις κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν αποκλείστηκαν ασθενείς με AST ή $ALT > 2,5 \times ULN$ ή εάν οφειλόταν σε υποκείμενη κακοήθεια, $> 5,0 \times ULN$ ή με ολική χολερυθρίνη $> 1,5 \times ULN$. Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής έχουν καταδείξει ότι η έκθεση στη λορλατινίμη δεν ήταν κλινικώς σημαντικά αλλαγμένη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία ($n = 50$). Δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης για ασθενείς με

ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Λιγότερο από 1% της χορηγούμενης δόσης ανιχνεύεται ως αμετάβλητη λορλατινίμη στα ούρα. Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής έχουν καταδείξει ότι η έκθεση σταθερής κατάστασης πλάσματος στη λορλατινίμη και οι τιμές της C_{max} αυξάνουν ελαφρώς με την επιδείνωση της αρχικής νεφρικής λειτουργίας. Με βάση μια μελέτη νεφρικής δυσλειτουργίας, δεν συνιστώνται προσαρμογές της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία [eGFR με βάση τον eGFR που προέρχεται από την εξίσωση της μελέτης τροποποίησης της διατροφής στη νεφρική νόσο (Modification of Diet in Renal Disease Study, MDRD) (σε ml/min/1,73 m²) × μετρούμενο εμβαδόν επιφανείας σώματος/1,73 ≥ 30 ml/min]. Σε αυτήν τη μελέτη, το AUC_{inf} της λορλατινίμης αυξήθηκε κατά 41% σε συμμετέχοντες με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (απόλυτος eGFR < 30 ml/min) συγκριτικά με συμμετέχοντες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (απόλυτος eGFR ≥ 90 ml/min). Συνιστάται μειωμένη δόση της λορλατινίμης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, π.χ. αρχική δόση 75 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν είναι διαθέσιμη καμία πληροφορία για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Ηλικία, φύλο, φυλή, σωματικό βάρος και φαινότυπος

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με προχωρημένο NSCLC και υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της ηλικίας, του φύλου, της φυλής, του σωματικού βάρους και των φαινοτύπων για τα CYP3A5 και τα CYP2C19.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Στη Μελέτη A, 2 ασθενείς (0,7%) είχαν απόλυτες τιμές QTc με διόρθωση κατά Fridericia (Fridericia's correction QTc, QTcF) > 500 msec και 5 ασθενείς (1,8%) είχαν μεταβολή του QTcF από την αρχική τιμή > 60 msec.

Επιπλέον, η επίδραση της μεμονωμένης από του στόματος δόσης της λορλατινίμης (50 mg, 75 mg και 100 mg), με και χωρίς 200 mg μία φορά την ημέρα ιτρακοναζόλη, αξιολογήθηκε σε μια αμφίδρομη διασταυρούμενη μελέτη σε 16 υγιείς εθελοντές. Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις στη μέση QTc, στις μέσες συγκεντρώσεις λορλατινίμης που παρατηρήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη.

Σε 295 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν λορλατινίμη στη συνιστώμενη δόση των 100 mg μία φορά ημερησίως και είχαν μια μέτρηση ΗΚΓ στη Μελέτη A, η λορλατινίμη μελετήθηκε σε έναν πληθυσμό ασθενών με εξαίρεση όσων είχαν διάστημα QTc > 470 msec. Στον πληθυσμό της μελέτης, η μέγιστη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή για το διάστημα PR ήταν 16,4 msec (αμφίπλευρο 90% ανώτερο CI 19,4 msec) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8). Από αυτούς, 7 ασθενείς είχαν αρχικό PR > 200 msec. Μεταξύ των 284 ασθενών με διάστημα PR < 200 msec, 14% είχαν παράταση του διαστήματος PR ≥ 200 msec μετά την έναρξη της λορλατινίμης. Η παράταση του διαστήματος PR παρουσιάστηκε με τρόπο εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση. Κολποκοιλιακός αποκλεισμός παρουσιάστηκε στο 1,0% των ασθενών.

Για όσους ασθενείς εκδηλώσουν παράταση του διαστήματος PR, μπορεί να απαιτηθεί τροποποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Οι κύριες τοξικότητες που παρατηρήθηκαν ήταν η φλεγμονή σε πολλαπλούς ιστούς (δέρμα και τράχηλος αρουραίων και πνεύμονας, τραχεία, δέρμα, λεμφαδένες και/ή στοματική κοιλότητα, συμπεριλαμβανομένης της κάτω γνάθου των σκύλων· σχετίζονταν με αυξήσεις στα λευκά αιμοσφαίρια, το ινωδογόνο και/ή τη σφαιρίνη και μειώσεις στην αλβουμίνη) και οι αλλαγές στο

πάγκρεας (με αυξήσεις στην αμυλάση και τη λιπάση), το σύστημα του ήπατος και των χοληφόρων (με αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα), το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα, το καρδιαγγειακό σύστημα, τους νεφρούς και το γαστρεντερικό σωλήνα, τα περιφερικά νεύρα και το ΚΝΣ (ενδεχόμενο διαταραχής της νοητικής λειτουργίας), σε δόση ισοδύναμη με την ανθρώπινη κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δοσολογία. Αλλαγές στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα, το σύμπλεγμα QRS και το διάστημα PR παρατηρήθηκαν επίσης σε ζώα μετά από οξεία χορήγηση δόσης (περίπου 2,6 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη κλινική έκθεση στα 100 mg μετά από άπαξ δόση, βάσει C_{max}). Όλα τα ευρήματα στα όργανα-στόχους, με εξαίρεση την υπερπλασία του ηπατικού χοληφόρου πόρου, ήταν εν μέρει έως πλήρως αναστρέψιμα.

Γονοτοξικότητα

Η λορλατινίμη δεν είναι μεταλλαξογόνος, αλλά είναι ανευπλοειδική *in vitro* και *in vivo* με επίπεδο μη παρατηρούμενης επίδρασης για την ανευπλοειδία περίπου 16,5 φορές υψηλότερο από την ανθρώπινη κλινική έκθεση στα 100 mg, βάσει AUC.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη λορλατινίμη.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Εκφυλισμός σπερματικών σωληναρίων και/ή ατροφία των όρχεων και αλλαγές στην επιδιδυμίδα (φλεγμονή και/ή δημιουργία κενотоπίων) παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και σε σκύλους. Στον προστάτη, παρατηρήθηκε ελάχιστη έως ήπια αδενική ατροφία σε σκύλους, σε δόση ισοδύναμη με την ανθρώπινη κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση. Οι επιδράσεις στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα ήταν εν μέρει έως πλήρως αναστρέψιμες.

Σε μελέτες εμβρυϊκής τοξικότητας, που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και κουνέλια, αντίστοιχα, παρατηρήθηκαν αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα, χαμηλότερα σωματικά βάρη των εμβρύων και δυσπλασίες. Στις εμβρυϊκές μορφολογικές δυσπλασίες συγκαταλέγονταν συστροφή των άκρων, υπεράριθμα δάκτυλα, γαστροσχιστία, δυσπλασία των νεφρών, θολωτή κεφαλή, θολωτή υπερώα και διάταση των κοιλιών του εγκεφάλου. Η έκθεση στις χαμηλότερες δόσεις με εμβρυϊκές επιδράσεις σε ζώα ήταν ισοδύναμη με την ανθρώπινη κλινική έκθεση στα 100 mg, βάσει AUC.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ασβέστιο φωσφορικό μονόξινο
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Υπρομελλόζη
Λακτόζη μονοϋδρική
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τριακετίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης (blister) OPA/Al/PVC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος που περιέχουν 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Lorviqua 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε συσκευασία περιέχει 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 9 κυψέλες (blister).

Lorviqua 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε συσκευασία περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 3 κυψέλες (blister).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 6 Μαΐου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 5 Απριλίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση ολοκλήρωσης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα της λορλατινίμπης σε ασθενείς με ALK-θετικό, προχωρημένο NSCLC χωρίς προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα ALK, ο ΚΑΚ θα υποβάλλει τα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων ολικής επιβίωσης (OS) της μελέτης Φάσης ΙΙΙ CROWN (B7461006) σύγκρισης της λορλατινίμπης έναντι της κριζοτινίμπης στο πλαίσιο της θεραπείας πρώτης γραμμής. Η αναφορά της κλινικής μελέτης θα υποβληθεί έως τις:	01 Δεκεμβρίου 2027

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lorviqua 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λορλατινίμητη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg λορλατινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη (βλέπε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1355/003 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Lorviqua 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δισκία Lorviqua 25 mg
λορλατινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer (ως λογότυπο ΚΑΚ)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lorviqua 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λορλατινίμητη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λορλατινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη (βλέπε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1355/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Lorviqua 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δισκία Lorviqua 100 mg
λορλατινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer (ως λογότυπο ΚΑΚ)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Lorviqua 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Lorviqua 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λορλατινίμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Lorviqua και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lorviqua
3. Πώς να πάρετε το Lorviqua
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lorviqua
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Lorviqua και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Lorviqua

Το Lorviqua περιέχει τη δραστική ουσία λορλατινίμπη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με προχωρημένα στάδια μιας μορφής καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (NSCLC). Το Lorviqua ανήκει στην κατηγορία των φαρμάκων που αναστέλλουν ένα ένζυμο που ονομάζεται κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK). Το Lorviqua χορηγείται μόνο σε ασθενείς οι οποίοι έχουν μια μεταβολή στο γονίδιο ALK, βλ. **Πώς δρα το Lorviqua** παρακάτω.

Ποια είναι η χρήση του Lorviqua

Το Lorviqua χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με ένα είδος καρκίνου των πνευμόνων, το οποίο ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC). Χρησιμοποιείται εφόσον ο καρκίνος του πνεύμονα:

- είναι ALK-θετικός – αυτό σημαίνει ότι τα κύτταρα του καρκίνου σας έχουν μία βλάβη στο γονίδιο που φτιάχνει το ένζυμο που ονομάζεται ALK (κινάση αναπλαστικού λεμφώματος), βλέπε **Πώς δρα το Lorviqua**, παρακάτω, και
- είναι προχωρημένος.

Το Lorviqua μπορεί να σας συνταγογραφηθεί εάν:

- δεν έχετε λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα ALK, ή
- έχετε λάβει προηγούμενη θεραπεία με ένα φάρμακο που ονομάζεται αλεκτινίμπη ή σεριτινίμπη, τα οποία είναι αναστολείς ALK ή
- έχετε λάβει προηγούμενη θεραπεία με κριζοτινίμπη, ακολουθούμενη από έναν ακόμα αναστολέα ALK.

Πώς δρα το Lorviqua

Το Lorviqua αναστέλλει έναν τύπο ενζύμου που ονομάζεται τυροσινική κινάση και ενεργοποιεί τον θάνατο των καρκινικών κυττάρων σε ασθενείς με μεταβολές στα γονίδια του ALK. Το Lorviqua χορηγείται μόνο σε ασθενείς η νόσος των οποίων οφείλεται σε μια μεταβολή του γονιδίου για την τυροσινική κινάση ALK.

Εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Lorviqua ή γιατί έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο σε εσάς, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lorviqua

Μην πάρετε το Lorviqua

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λωρλατινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα:
 - ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
 - καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας)
 - ενζαλουταμίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη)
 - μιτοτάνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου των επινεφριδίων)
 - φάρμακα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) (*Hypericum perforatum*, ένα φυτικό σκεύασμα)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Lorviqua:

- εάν έχετε υψηλά επίπεδα χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων στο αίμα
- εάν έχετε υψηλά επίπεδα ενζύμων που είναι γνωστά ως αμυλάση ή λιπάση στο αίμα ή μια πάθηση που είναι γνωστή ως παγκρεατίτιδα, που μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα αυτών των ενζύμων
- εάν έχετε προβλήματα με την καρδιά σας, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας, της χαμηλής καρδιακής συχνότητας ή εάν τα αποτελέσματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) δείχνουν ότι έχετε μια ανωμαλία στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας που είναι γνωστή ως παρατεταμένο διάστημα PR ή ΚΚ αποκλεισμός.
- εάν έχετε βήχα, πόνο στο στήθος, δύσπνοια ή επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων ή είχατε ποτέ μια πνευμονική πάθηση που ονομάζεται πνευμονίτιδα.
- εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση.
- εάν έχετε υψηλό σάκχαρο αίματος.

Εάν έχετε αμφιβολίες, μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Lorviqua.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εκδηλώσετε τα εξής:

- καρδιακά προβλήματα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας σχετικά με αλλαγές στον καρδιακό σας ρυθμό (γρήγορος ή αργός), τάση λιποθυμίας, λιποθυμία, ζάλη ή δύσπνοια. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να είναι σημεία καρδιακών προβλημάτων. Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει για προβλήματα με την καρδιά σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lorviqua. Εάν τα αποτελέσματα δεν είναι φυσιολογικά, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του Lorviqua ή να σταματήσει τη θεραπεία σας.
- προβλήματα ομιλίας, δυσκολία στην ομιλία, συμπεριλαμβανομένης της μπερδεμένης ή αργής ομιλίας. Ο γιατρός σας μπορεί διερευνήσει περαιτέρω και να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του Lorviqua ή να σταματήσει τη θεραπεία σας.
- μεταβολές της ψυχικής κατάστασης, προβλήματα με τη διάθεση ή τη μνήμη, όπως αλλαγή στη διάθεσή σας (συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, της ευφορίας και των διακυμάνσεων της συναισθηματικής διάθεσης), ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, διέγερση, άγχος ή αλλαγή στην προσωπικότητά σας και επεισόδια σύγχυσης ή απώλεια της επαφής με την πραγματικότητα, όπως το να πιστεύει, να βλέπει ή να ακούει κάποιος πράγματα που δεν είναι πραγματικά. Ο γιατρός σας μπορεί διερευνήσει περαιτέρω και να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του Lorviqua ή να σταματήσει τη θεραπεία σας.
- πόνο στην πλάτη ή την κοιλιά, κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος), ναυτία ή έμετος. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να είναι σημεία παγκρεατίτιδας. Ο γιατρός σας μπορεί να διερευνήσει περαιτέρω και μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του Lorviqua.

- βήχα, πόνο στο στήθος ή επιδείνωση υφιστάμενων αναπνευστικών συμπτωμάτων. Ο γιατρός σας μπορεί να διερευνήσει περαιτέρω και να σας χορηγήσει άλλα φάρμακα, όπως αντιβιοτικά και στεροειδή. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του Lorviqua που παίρνετε ή να σταματήσει τη θεραπεία σας.
- πονοκεφάλους, ζάλη, θολωμένη όραση, πόνο στο στήθος ή δύσπνοια. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να είναι σημεία υψηλής αρτηριακής πίεσης. Ο γιατρός σας μπορεί να διερευνήσει περαιτέρω και να σας χορηγήσει φάρμακα για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσής σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του Lorviqua που παίρνετε ή να σταματήσει τη θεραπεία σας.
- αίσθημα έντονης δίψας, συχνουρία, αίσθημα έντονης πείνας, δυσφορία στο στομάχι, αδυναμία ή κόπωση ή σύγχυση. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να είναι σημεία υψηλού σακχάρου αίματος. Ο γιατρός σας μπορεί να διερευνήσει περαιτέρω και να σας χορηγήσει φάρμακα για τον έλεγχο του σακχάρου του αίματός σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του Lorviqua που παίρνετε ή να σταματήσει τη θεραπεία σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να κάνει περαιτέρω αξιολογήσεις και να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του Lorviqua ή να σταματήσει τη θεραπεία σας, εάν:

- εκδηλώσετε ηπατικά προβλήματα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν αισθάνεστε πιο κουρασμένος από ό,τι συνήθως, το δέρμα σας και το λευκό μέρος των ματιών σας γίνει κίτρινο, τα ούρα σας γίνουν σκούρα ή καφέ (χρώμα τσαγιού), έχετε ναυτία, εμετό ή μειωμένη όρεξη, έχετε πόνο στη δεξιά πλευρά του στομαχιού σας, έχετε φαγούρα ή εάν κάνετε μελανιές πιο εύκολα από ό,τι συνήθως. Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει την ηπατική λειτουργία σας.
- έχετε νεφρικά προβλήματα.

Δείτε την ενότητα **Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες** στην παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο ενδείκνυται μόνο για ενήλικες και δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους.

Εξετάσεις και έλεγχοι

Ο γιατρός σας θα κάνει εξετάσεις αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας. Αυτές οι εξετάσεις γίνονται για να ελέγξουν το επίπεδο της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και των ενζύμων αμυλάση ή λιπάση στο αίμα σας, πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Lorviqua και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Άλλα φάρμακα και Lorviqua

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών φαρμάκων και των φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή. Αυτό γίνεται επειδή το Lorviqua μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που δρουν ορισμένα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Lorviqua.

Δεν πρέπει να παίρνετε το Lorviqua μαζί με ορισμένα φάρμακα. Αυτά παρατίθενται στην ενότητα **Μην πάρετε το Lorviqua**, στην αρχή της παραγράφου 2.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- μποςεπρεβίρη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C.
- βουπροπιόνη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή για να βοηθήσει τους ανθρώπους να κόψουν το κάπνισμα.
- διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των πονοκεφάλων ημικρανίας.
- εφαβιρένζη, κομπισιστάτη, ριτοναβίρη, παριταπρεβίρη σε συνδυασμό με ριτοναβίρη και ομπιτασβίρη και/ή ντασαμπουβίρη, καθώς και ριτοναβίρη σε συνδυασμό με ελβιτεγκραβίρη,

ινδιναβίρη, λοπιναβίρη ή τιπραναβίρη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του AIDS/HIV.

- κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιάσεων. Επίσης τρολεανδομυκίνη, φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων βακτηριακών λοιμώξεων.
- κινιδίνη – φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού και άλλων καρδιακών προβλημάτων.
- πιμοζίδη – φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία προβλημάτων πνευματικής υγείας.
- αλφεντανίλη και φαιντανύλη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του έντονου πόνου.
- κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους – φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε μεταμόσχευση οργάνων για να εμποδίσουν την απόρριψη των οργάνων.

Το Lorvíqua με τροφή και ποτό

Δεν πρέπει να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ή να τρώτε γκρέιπφρουτ για όσο διάστημα λαμβάνετε θεραπεία με Lorvíqua, καθώς αυτά μπορεί να αλλάξουν την ποσότητα του Lorvíqua στον οργανισμό σας.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

- **Αντισύλληψη – πληροφορίες για γυναίκες**
Δεν θα πρέπει να μείνετε έγκυος για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε εξαιρετικά αποτελεσματική αντισύλληψη (για παράδειγμα, αντισύλληψη διπλού φραγμού, όπως προφυλακτικό και διάφραγμα) για όσο διάστημα λαμβάνετε θεραπεία και για τουλάχιστον 5 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η λορλατινίμη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών μεθόδων αντισύλληψης (για παράδειγμα, αντισυλληπτικό χάπι). Συνεπώς, τα ορμονικά αντισυλληπτικά δεν είναι δυνατόν να θεωρηθούν εξαιρετικά αποτελεσματικά. Εάν είναι αναπόφευκτη η χρήση ορμονικής αντισύλληψης, πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με προφυλακτικό. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για τις σωστές μεθόδους αντισύλληψης για εσάς και τον σύντροφό σας.
- **Αντισύλληψη – πληροφορίες για άντρες**
Δεν θα πρέπει να κάνετε παιδιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lorvíqua, επειδή αυτό το φάρμακο μπορεί να βλάψει το μωρό. Εάν υπάρχει πιθανότητα να κάνετε παιδί για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο, πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και για τουλάχιστον 14 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για τις σωστές μεθόδους αντισύλληψης για εσάς και τον σύντροφό σας.
- **Κύηση**
 - Μην πάρετε το Lorvíqua εάν είστε έγκυος. Αυτό γίνεται γιατί μπορεί να βλάψει το μωρό σας.
 - Εάν ο άντρας σύντροφός σας λαμβάνει θεραπεία με Lorvíqua, πρέπει να χρησιμοποιεί προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 14 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.
 - Εάν μείνετε έγκυος στο διάστημα κατά το οποίο παίρνετε το φάρμακο ή κατά τη διάρκεια 5 εβδομάδων μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- **Θηλασμός**
Μη θηλάζετε για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο και για 7 ημέρες μετά την τελευταία δόση. Αυτό γίνεται επειδή δεν είναι γνωστό εάν το Lorvíqua μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και, συνεπώς, θα μπορούσε να βλάψει το μωρό σας.
- **Γονιμότητα**
Το Lorvíqua μπορεί να επηρεάζει τη γονιμότητα των αντρών. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας πριν πάρετε το Lorvíqua:

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Θα πρέπει να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί όταν οδηγείτε και χειρίζεστε μηχανήματα όταν λαμβάνετε το Lorvíqua, λόγω των επιδράσεών του στη νοητική κατάσταση.

Το Lorviqua περιέχει λακτόζη

Εάν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Lorviqua περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο 25 mg ή 100 mg, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Lorviqua

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 100 mg, από το στόμα, μία φορά την ημέρα.
- Να παίρνετε τη δόση περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Μπορείτε να πάρετε τα δισκία με φαγητό ή μεταξύ των γευμάτων, αποφεύγοντας πάντοτε το γκρέιπφρουτ και τον χυμό γκρέιπφρουτ.
- Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα και να μη συνθλίβετε, να μη μασάτε και να μη διαλύετε τα δισκία.
- Μερικές φορές, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας, να διακόψει τη θεραπεία σας για σύντομο χρονικό διάστημα ή να διακόψει τη θεραπεία σας πλήρως, εάν δεν αισθάνεστε καλά.

Εάν κάνετε εμετό αφού πάρετε το Lorviqua

Εάν κάνετε εμετό αφού πάρετε μια δόση του Lorviqua, μην πάρετε μια επιπλέον δόση, απλά πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lorviqua από την κανονική

Εάν πήρατε κατά λάθος πάρα πολλά δισκία, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Μπορεί να χρειάζεστε ιατρική φροντίδα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Lorviqua

Το τι θα πρέπει να κάνετε εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο εξαρτάται από το πότε πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση.

- Εάν η επόμενη δόση σας είναι σε 4 ώρες ή περισσότερο, πάρτε το δισκίο που ξεχάσατε μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν, πάρτε το επόμενο δισκίο τη συνηθισμένη ώρα.
- Εάν η επόμενη δόση σας είναι σε λιγότερες από 4 ώρες, παραλείψτε το δισκίο που ξεχάσατε. Κατόπιν, πάρτε το επόμενο δισκίο τη συνηθισμένη ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Lorviqua

Είναι σημαντικό να παίρνετε το Lorviqua κάθε μέρα, για όσο διάστημα σας έχει ζητήσει ο γιατρός σας. Εάν δεν μπορείτε να πάρετε το φάρμακο όπως σας το έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας ή εάν αισθάνεστε ότι δεν το χρειάζεστε πλέον, συζητήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε επίσης παράγραφο 2 **Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lorviqua**). Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας, να διακόψει τη θεραπεία σας για σύντομο χρονικό διάστημα ή να διακόψει τη θεραπεία σας πλήρως:

- βήχα, δύσπνοια, πόνο στο στήθος ή επιδείνωση αναπνευστικών προβλημάτων
- αργό παλμό, (50 παλμούς το δευτερόλεπτο ή λιγότερους), αίσθημα κόπωσης, ζάλη, λιποθυμία ή απώλεια των αισθήσεων
- πόνο στην κοιλιά, πόνο στην πλάτη, ναυτία, εμετό, φαγούρα ή κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών
- μεταβολές της νοητικής κατάστασης, αλλαγές στη νοητική κατάσταση, συμπεριλαμβανομένης της σύγχυσης, της απώλειας μνήμης, της μειωμένης δυνατότητας συγκέντρωσης, μεταβολές της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένης της ευερεθιστότητας και των διακυμάνσεων της συναισθηματικής διάθεσης, μεταβολές στον λόγο, συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας στην ομιλία, όπως μπερδεμένη ή αργή ομιλία ή απώλεια της επαφής με την πραγματικότητα, όπως το να πιστεύει, να βλέπει ή να ακούει κάποιος πράγματα που δεν είναι πραγματικά

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Lorviqua μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- αύξηση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων (λίπη στο αίμα σας που θα ανιχνεύονται κατά τη διάρκεια εξετάσεων αίματος)
- πρήξιμο των άκρων ή του δέρματος
- προβλήματα με τα μάτια σας, όπως δυσκολία στην όραση στο ένα ή και στα δύο μάτια, διπλή όραση ή φωταψίες (λάμψεις)
- προβλήματα με τα νεύρα στα χέρια και τα πόδια σας, όπως πόνος, μούδιασμα, ασυνήθιστες αισθήσεις όπως κάψιμο ή αίσθημα τρυπήματος από καρφίτσες και βελόνες, δυσκολία στο περπάτημα ή δυσκολία με τις συνηθισμένες καθημερινές δραστηριότητες, όπως το γράψιμο
- αυξημένα επίπεδα ενζύμων που ονομάζονται λιπάση ή/και αμυλάση στο αίμα που θα ανιχνεύονται κατά τη διάρκεια εξετάσεων αίματος
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων, γνωστός ως αναιμία, που θα ανιχνεύεται κατά τη διάρκεια εξετάσεων αίματος
- διάρροια
- δυσκοιλιότητα
- πόνο στις αρθρώσεις σας
- αύξηση σωματικού βάρους
- πονοκέφαλος
- εξάνθημα
- μυαλγίες
- αύξηση της αρτηριακής πίεσης

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- αύξηση του σακχάρου αίματος
- περίσσεια πρωτεΐνης στα ούρα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Lorviqua

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φύλλο αλουμινίου της κυψέλης (blister) και στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ»/«EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά ή εάν υπάρχουν ενδείξεις παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Lorviqua

- Η δραστική ουσία είναι η λорλατινίμη.
Lorviqua 25 mg: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) περιέχει 25 mg λорλατινίμης.
Lorviqua 100 mg: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) περιέχει 100 mg λорλατινίμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ασβέστιο φωσφορικό μονόξινο, άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο, στεατικό μαγνήσιο
Επικάλυψη λεπτού υμενίου: Υπρομελλόζη, λακτόζη μονοϋδρική, πολυαιθυλενογλυκόλη, τριακετίνη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).

Δείτε τις ενότητες **Το Lorviqua περιέχει λακτόζη** και **Το Lorviqua περιέχει νάτριο** στην παράγραφο 2.

Εμφάνιση του Lorviqua και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Lorviqua 25 mg διατίθεται ως στρογγυλά, ανοικτού ροζ χρώματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και τις ενδείξεις «25» και «LLN» στην άλλη πλευρά.

Το Lorviqua 25 mg παρέχεται σε κυψέλες (blister) των 10 δισκίων, οι οποίες είναι διαθέσιμες σε συσκευασίες που περιέχουν 90 δισκία [9 κυψέλες (blister)].

Το Lorviqua 100 mg διατίθεται ως οβάλ, σκούρου ροζ χρώματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και την ένδειξη «LLN 100» στην άλλη πλευρά.

Το Lorviqua 100 mg παρέχεται σε κυψέλες (blister) των 10 δισκίων, οι οποίες είναι διαθέσιμες σε συσκευασίες που περιέχουν 30 δισκία [3 κυψέλες (blister)].

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1

79108 Freiburg Im Breisgau
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

France
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

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 22817690

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.