

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lorviqua 25 mg филмирани таблетки
Lorviqua 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Lorviqua 25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg лорлатиниб (lorlatinib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 1,58 mg лактоза монохидрат.

Lorviqua 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лорлатиниб (lorlatinib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 4,20 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Lorviqua 25 mg филмирани таблетки

Кръгла (8 mm), светлорозова филмирана таблетка с незабавно освобождаване, с вдлъбнато релефно означение „Pfizer“ от едната страна и „25“ и „LLN“ от другата.

Lorviqua 100 mg филмирани таблетки

Овална (8,5 × 17 mm), тъмнорозова филмирана таблетка с незабавно освобождаване, с вдлъбнато релефно означение „Pfizer“ от едната страна и „LLN 100“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Lorviqua, като монотерапия, е показан за лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен карцином на белия дроб (NSCLC), положителен за киназа на анапластичен лимфом (ALK), които преди това не са лекувани с инхибитор на ALK.

Lorviqua, като монотерапия, е показан за лечение на възрастни пациенти с авансирал NSCLC, положителен за ALK, чието заболяване е прогресирало след:

- алектиниб или церитиниб като първа линия на лечение с ALK тирозинкиназен инхибитор (TKI), или
- кризотиниб и поне още един ALK TKI.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с лорлатиниб трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Откриването на ALK-положителен NSCLC е необходимо за избор на пациентите за лечение с лорлатиниб, тъй като те са единствените пациенти, при които е доказана полза. Оценката на ALK-положителността при NSCLC трябва да се извърши от лаборатории с доказан опит при използването на конкретната технология, която се прилага. Неправилното извършване на теста може да доведе до ненадеждни резултати от теста.

Дозировка

Препоръчителната доза е 100 mg лорлатиниб, приемани перорално веднъж дневно.

Продължителност на лечението

Лечението с лорлатиниб трябва да се продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Закъснение на приема или пропуснати дози

Ако бъде пропусната доза Lorviqua, то тя трябва да бъде приета възможно най-скоро, след като пациентът се сети, освен ако не остават по-малко от 4 часа до следващата доза, като в този случай пациентът не трябва да приема пропуснатата доза. Пациентите не трябва да приемат 2 дози едновременно, за да компенсират пропуснатата доза.

Промени на дозата

Прекъсване на приема или намаление на дозата може да са необходими въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост. Нивата на намаление на дозата на лорлатиниб са обобщени по-долу:

- Първо намаление на дозата: 75 mg, приемани перорално веднъж дневно
- Второ намаление на дозата: 50 mg, приемани перорално веднъж дневно

Приемът на лорлатиниб трябва да се прекрати окончателно, ако пациентът не може да понесе доза от 50 mg, приемана перорално веднъж дневно.

Препоръки за промени на дозата при токсичност и при пациенти, развиващи атриовентрикуларен блок (AV), са предоставени в таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителни промени на дозата на лорлатиниб при нежелани реакции

Нежелана реакция ^a	Дозиране на лорлатиниб
Хиперхолестеролемия или хипертриглицеридемия	
<p>Лека хиперхолестеролемия (холестерол между горната граница на нормата (ULN) и 300 mg/dl, или между ULN и 7,75 mmol/l)</p> <p><u>ИЛИ</u></p> <p>Умерена хиперхолестеролемия (холестерол между 301 и 400 mg/dl или между 7,76 и 10,34 mmol/l)</p> <p><u>ИЛИ</u></p> <p>Лека хипертриглицеридемия (триглицериди между 150 и 300 mg/dl или 1,71 и 3,42 mmol/l)</p> <p><u>ИЛИ</u></p> <p>Умерена хипертриглицеридемия (триглицериди между 301 и 500 mg/dl или 3,43 и 5,7 mmol/l)</p>	<p>Започнете или променете започнатата липидопонижаваща терапия^b съгласно съответната кратка характеристика на продукта; продължете приема на лорлатиниб при същата доза.</p>
<p>Тежка хиперхолестеролемия (холестерол между 401 и 500 mg/dl или между 10,35 и 12,92 mmol/l)</p> <p><u>ИЛИ</u></p> <p>Тежка хипертриглицеридемия (триглицериди между 501 и 1 000 mg/dl или 5,71 и 11,4 mmol/l)</p>	<p>Започнете липидопонижаваща терапия^b; ако понастоящем се прилага такава, повишете дозата ѝ^b съгласно съответната кратка характеристика на продукта или преминете към нова липидопонижаваща терапия^b. Продължете приема на лорлатиниб при същата доза без прекъсване.</p>
<p>Животозастрашаваща хиперхолестеролемия (холестерол над 500 mg/dl или над 12,92 mmol/l)</p> <p><u>ИЛИ</u></p> <p>Животозастрашаваща хипертриглицеридемия (триглицериди над 1 000 mg/dl или над 11,4 mmol/l)</p>	<p>Започнете липидопонижаваща терапия^b или повишете дозата ѝ^b съгласно съответната кратка характеристика на продукта или преминете към нова липидопонижаваща терапия^b. Временно прекратете приема на лорлатиниб до възстановяване на хиперхолестеролемията и/или хипертриглицеридемията до умерена или лека степен.</p> <p>Възобновете приема на лорлатиниб при същата доза, като приложите максимална доза липидопонижаваща терапия^b съгласно съответната кратка характеристика на продукта.</p> <p>Ако тежката хиперхолестеролемия и/или хипертриглицеридемия се появят отново, въпреки прилагането на максимална доза липидопонижаваща терапия^b, съгласно съответната кратка характеристика на продукта, намалете дозата лорлатиниб до първо намалено дозово ниво.</p>

Таблица 1: Препоръчителни промени на дозата на лорлатиниб при нежелани реакции

Нежелана реакция ^a	Дозирание на лорлатиниб
Ефекти върху централната нервна система (ЦНС) (включват психотични ефекти и промени в когнитивните способности, настроението, психичното състояние или говора)	
Степен 2: умерена <u>ИЛИ</u> Степен 3: тежка	Временно прекратете приема до токсичност, пониска или равна на степен 1. След това възобновете приема на лорлатиниб при първо намалено дозово ниво.
Степен 4: животозастрашаваща/показана е спешна интервенция	Прекратете окончателно лорлатиниб.
Повишение на липаза/амилаза	
Степен 3: тежка <u>ИЛИ</u> Степен 4: животозастрашаваща/показана е спешна интервенция	Временно прекратете приема на лорлатиниб до възстановяване на стойностите на липазата или амилазата до изходните нива. След това възобновете приема на лорлатиниб при първо намалено дозово ниво.
Интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит	
Степен 1: лека <u>ИЛИ</u> Степен 2: умерена	Временно прекратете приема на лорлатиниб до отзвучаване на симптомите до изходното ниво и обмислете започването на кортикостероиди. Възобновете приема на лорлатиниб при първо намалено дозово ниво. Прекратете окончателно лорлатиниб, ако ИББ/пневмонит се появи отново или не отзвучи 6 седмици след спиране на лорлатиниб и лечение със стероиди.
Степен 3: тежка <u>ИЛИ</u> Степен 4: животозастрашаваща/показана е спешна интервенция	Прекратете окончателно приема на лорлатиниб.
Удължаване на PR интервала/атриовентрикуларен (AV) блок	
AV блок първа степен: асимптоматичен	Продължете приема при същата доза лорлатиниб без прекъсване. Обмислете ефектите на съпътстващите лекарствени продукти и оценете и коригирайте електролитния дисбаланс, който може да удължи PR интервала. Мониторирайте внимателно ЕКГ/симптомите, потенциално свързани с AV блок.
AV блок първа степен: симптоматичен	Временно прекратете приема на лорлатиниб. Обмислете ефектите на съпътстващите лекарствени продукти и оценете и коригирайте електролитния дисбаланс, който може да удължи PR интервала. Мониторирайте внимателно ЕКГ/симптомите, потенциално свързани с AV блок. Ако симптомите отзвучат, възобновете приема на лорлатиниб при първо намалено дозово ниво.

Таблица 1: Препоръчителни промени на дозата на лорлатиниб при нежелани реакции

Нежелана реакция ^a	Дозирание на лорлатиниб
AV блок втора степен асимптоматичен	Временно прекратете приема на лорлатиниб. Обмислете ефектите на съпътстващите лекарствени продукти и оценете и коригирайте електролитния дисбаланс, който може да удължи PR интервала. Мониторирайте внимателно ЕКГ/симптомите, потенциално свързани с AV блок. Ако следващата ЕКГ не покаже AV блок от втора степен, възобновете приема на лорлатиниб при първо намалено дозово ниво.
AV блок втора степен симптоматичен	Временно прекратете приема на лорлатиниб. Обмислете ефектите на съпътстващите лекарствени продукти и оценете и коригирайте електролитния дисбаланс, който може да удължи PR интервала. Насочете за кардиологично наблюдение и мониториране. Ако симптоматичният AV блок персистира, обмислете поставяне на пейсмейкър. Ако симптомите и AV блокът от втора степен отзвучат или пациентът премине към асимптоматичен AV блок от първа степен, възобновете приема на лорлатиниб при първо намалено дозово ниво.
Пълнен AV блок	<p>Временно прекратете приема на лорлатиниб. Обмислете ефектите на съпътстващите лекарствени продукти и оценете и коригирайте електролитния дисбаланс, който може да удължи PR интервала. Насочете за кардиологично наблюдение и мониториране. При тежки симптоми, свързани с AV блок, може да е показано поставянето на пейсмейкър. Ако AV блокът не отзвучи, може да се обмисли поставянето на постоянен пейсмейкър.</p> <p>Ако бъде поставен пейсмейкър, възобновете приема на лорлатиниб при пълна доза. Ако не е поставен пейсмейкър, възобновете приема на лорлатиниб при първо намалено дозово ниво, само след като симптомите отзвучат и PR интервалът стане по-малък от 200 msec.</p>
Хипертония	
Степен 3 (СКН, по-високо или равно на 160 mmHg, или ДКН, по-високо или равно на 100 mmHg; показана е медицинска интервенция; показано е повече от едно антихипертензивно лекарство или по-интензивна терапия, отколкото преди това)	<p>Временно прекратете приема на лорлатиниб до възстановяване до степен 1 или по-ниска (СКН под 140 mmHg и ДКН под 90 mmHg), след което възобновете лорлатиниб при същата доза.</p> <p>Ако хипертония степен 3 се появи отново, временно прекратете приема на лорлатиниб до възстановяване до степен 1 или по-ниска и възобновете приема при намалена доза.</p> <p>Ако с оптимално медицинско лечение не може да се постигне адекватен контрол на хипертонията, прекратете окончателно лорлатиниб.</p>

Таблица 1: Препоръчителни промени на дозата на лорлатиниб при нежелани реакции

Нежелана реакция^a	Дозирание на лорлатиниб
Степен 4 (животозастрашаващи последици, показана е спешна интервенция)	Временно прекратете приема на лорлатиниб до възстановяване до степен 1 или по-ниска и възобновете приема при намалена доза или прекратете окончателно приема на лорлатиниб. Ако хипертония степен 4 се появи отново, прекратете окончателно приема на лорлатиниб.
Хипергликемия	
Степен 3 <u>ИЛИ</u> Степен 4 (персистираща хипергликемия над 250 mg/dl въпреки оптимална антихипергликемична терапия)	Временно прекратете приема на лорлатиниб до постигане на адекватен контрол на хипергликемията, след което възобновете лорлатиниб при следващата по-ниска доза. Ако с оптимално медицинско лечение не може да се постигне адекватен контрол на хипергликемията, прекратете окончателно лорлатиниб.
Други нежелани реакции	
Степен 1: лека <u>ИЛИ</u> Степен 2: умерена	Обмислете да не се променя дозата или да се намали до първо намалено дозово ниво, в зависимост от клиничните показания.
По-висока или равна на степен 3: тежка	Временно прекратете приема на лорлатиниб до отзвучаване на симптомите до степен, по-ниска или равна на степен 2, или до изходното ниво. След това възобновете приема на лорлатиниб при първо намалено дозово ниво.

Съкращения: ЦНС = централна нервна система; СТСАЕ = Общи терминологични критерии за нежелани събития; ДКН = диастолично кръвно налягане; ЕКГ = електрокардиограма; НМГ СоА = 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А; NCI = Национален онкологичен институт; СКН = систолно кръвно налягане; ULN = горна граница на нормата.

^a Степента е базирана на класификациите на Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт на САЩ (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI СТСАЕ).

^b Липидопонижаващата терапия може да включва: инхибитор на НМГ СоА редуктаза, никотинова киселина, производни на фибриновата киселина или етилови естери на омега-3 мастни киселини.

Мощни инхибитори на цитохром P-450 (CYP) 3A4/5

Едновременната употреба на лорлатиниб с лекарствени продукти, които са мощни инхибитори на CYP3A4/5, и продукти, съдържащи сок от грейпфрут, може да повиши плазмените концентрации на лорлатиниб. Трябва да се обмисли алтернативен съпътстващ лекарствен продукт с по-малък потенциал за инхибиране на CYP3A4/5 (вж. точка 4.5). Ако трябва да се прилага едновременно мощен CYP3A4/5 инхибитор, началната доза на лорлатиниб от 100 mg веднъж дневно трябва да бъде намалена на 75 mg веднъж дневно (вж. точки 4.5 и 5.2). Ако едновременната употреба на мощен CYP3A4/5 инхибитор бъде прекратена, приемът на лорлатиниб трябва да продължи с дозата, използвана преди започване на мощния CYP3A4/5 инхибитор след период на почистване от 3 до 5 полуживота на мощния CYP3A4/5 инхибитор.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Поради ограничените данни за тази популация не могат да бъдат направени препоръки за дозирание при пациентите на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция и леко до умерено бъбречно увреждане [абсолютна изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR): ≥ 30 ml/min]. Препоръчва се намалена доза лорлатиниб при пациенти с тежко бъбречно увреждане (абсолютна eGFR < 30 ml/min), напр. начална доза 75 mg, приемана перорално веднъж дневно (вж. точка 5.2). Няма налична информация за пациенти на бъбречна диализа.

Чернодробно увреждане

Не се препоръчват корекции на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Липсва информация за лорлатиниб при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане. Поради това лорлатиниб не се препоръчва при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на лорлатиниб при педиатрични пациенти под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Logviqua е предназначен за перорално приложение.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да приемат дозата лорлатиниб приблизително по едно и също време всеки ден със или без храна (вж. точка 5.2). Таблетките трябва да се поглъщат цели (не трябва да се дъвчат, разтрошават или разделят преди поглъщане). Таблетките не трябва да се поглъщат, ако са счупени, напукани или целостта им е нарушена по някакъв друг начин.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лорлатиниб или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременна употреба на мощни CYP3A4/5 индуктори (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хиперлипидемия

Употребата на лорлатиниб се свързва с повишения на серумния холестерол и триглицеридите (вж. точка 4.8). Медианата на времето от появата на сериозно повишаване на серумния холестерол и триглицеридите е съответно 104 дни (диапазон: 29 до 518 дни) и 120 дни (диапазон: 15 до 780 дни). Серумният холестерол и триглицеридите трябва да се мониторира преди започване на лечение с лорлатиниб, 2, 4 и 8 седмици след започване на лечение с лорлатиниб и редовно след това. Започнете или повишете дозата на лекарствените продукти за понижаване на липидите, ако е показано (вж. точка 4.2).

Ефекти върху централната нервна система

Наблюдавани са ефекти върху централната нервна система (ЦНС) при пациентите, получаващи лорлатиниб, включително психотични ефекти и промени в когнитивната функция, настроението, психичното състояние или говора (вж. точка 4.8). Може да е необходима промяна на дозата или прекратяване на приема при тези пациенти, при които се наблюдават ефекти върху ЦНС (вж. точка 4.2).

Атриовентрикуларен блок

Лорлатиниб е проучен при популация пациенти, от която са изключени пациентите с AV блок втора или трета степен (освен ако не е имплантиран пейсмейкър) или какъвто и да е AV блок с

PR интервал > 220 msec. Съобщава се за удължаване на PR интервал и AV блок при пациентите, получаващи лорлатиниб (вж. точка 5.2). Мониторирайте чрез електрокардиограма (ЕКГ) преди започване на лорлатиниб и месечно след това, особено при пациентите със заболявания, предразполагащи към поява на клинично значими сърдечни събития. Може да е необходима промяна на дозата при тези пациенти, при които се наблюдава развитие на AV блок (вж. точка 4.2).

Намаление на левокамерната фракция на изтласкване

Съобщава се за намаление на левокамерната фракция на изтласкване (LVEF) при пациенти, получаващи лорлатиниб, които имат оценка на LVEF на изходното ниво и поне една оценка за проследяване. Въз основа на наличните данни от клинични проучвания не може да се определи причинно-следствена връзка между промените в сърдечния контрактилитет и лорлатиниб. При пациентите със сърдечни рискови фактори и тези със заболявания, които могат да окажат влияние върху LVEF, трябва да се обмисли сърдечно мониториране, включително оценка на LVEF на изходното ниво и по време на лечението. Трябва да се обмисли сърдечно мониториране, включително оценка на LVEF, при пациентите, които развият съответни сърдечни признаци/симптоми по време на лечение.

Повишение на липаза и амилаза

Наблюдавано е повишение на липазата и/или амилазата при пациентите, получаващи лорлатиниб (вж. точка 4.8). Медианата на времето от появата на повишение на серумната липаза и амилаза е съответно 141 дни (диапазон: 1 до 1 091 дни) и 138 дни (диапазон: 1 до 1 112 дни).

Трябва да се има предвид рискът от панкреатит при пациентите, получаващи лорлатиниб, поради съпътстваща хипертриглицеридемия и/или потенциален вътрешен механизъм. Пациентите трябва да се мониторира за повишения на липаза и амилаза преди започване на лечението с лорлатиниб и редовно след това, в зависимост от клиничните показания (вж. точка 4.2).

Интерстициална белодробна болест/пневмонит

Наблюдавани са тежки или животозастрашаващи белодробни нежелани реакции, съответстващи на интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит, при лечение с лорлатиниб (вж. точка 4.8). При всеки пациент, при който се наблюдава влошаване на дихателните симптоми, показателни за ИББ/пневмонит (напр. диспнея, кашлица и треска), трябва да се направи своевременна оценка за ИББ/пневмонит. Лорлатиниб трябва да бъде спрял и/или окончателно прекратен въз основа на тежестта (вж. точка 4.2).

Хипертония

При пациенти, получаващи лорлатиниб, се съобщава хипертония (вж. точка 4.8). Кръвното налягане трябва да е под контрол преди започване на лорлатиниб. Кръвното налягане трябва да се мониторира след 2 седмици и най-малко веднъж месечно след това по време на лечение с лорлатиниб. Лорлатиниб трябва да бъде временно прекратен и възобновен при намалена доза или окончателно прекратен въз основа на тежестта (вж. точка 4.2).

Хипергликемия

При пациенти, получаващи лорлатиниб, се наблюдава хипергликемия (вж. точка 4.8). Серумната глюкоза на гладно трябва да бъде оценена преди започване на лорлатиниб и да се мониторира периодично след това в съответствие с националните ръководства. Лорлатиниб трябва да бъде временно прекратен и възобновен при намалена доза или окончателно прекратен въз основа на тежестта (вж. точка 4.2).

Лекарствени взаимодействия

В проучване, проведено при здрави доброволци, едновременната употреба на лорлатиниб и рифампин, мощен CYP3A4/5 индуктор, се свързва с повишение на аланин аминотрансферазата (ALT) и аспартат аминотрансферазата (AST) без повишение на общия билирубин и алкална фосфатаза (вж. точка 4.5). Едновременната употреба на мощен CYP3A4/5 индуктор е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.5). Не са наблюдавани клинично значими промени в резултатите от изследванията на чернодробната функция при здрави доброволци след прием на комбинация от лорлатиниб и умерения индуктор на CYP3A4/5 модафинил (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на лорлатиниб със CYP3A4/5 субстрати с тесен терапевтичен индекс, включително, но не само алфентанил, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, фентанил, хормонални контрацептиви, пимозид, хинидин, сиरोлимус и такролимус, трябва да се избягва, тъй като концентрацията на тези лекарствени продукти може да бъде понижена от лорлатиниб (вж. точка 4.5).

Фертилитет и бременност

По време на лечението с лорлатиниб и поне 14 седмици след последната доза, пациентите от мъжки пол, които имат партньорки с детероден потенциал, трябва да използват ефективна контрацепция, включително презерватив, а мъжете с бременни партньорки трябва да използват презервативи (вж. точка 4.6). Фертилитетът при мъжете може да бъде компрометиран по време на лечението с лорлатиниб (вж. точка 5.3). Преди лечението мъжете трябва да потърсят съвет относно ефективното запазване на фертилитета. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато получават лорлатиниб. Необходим е високоефективен нехормонален метод на контрацепция при пациентките по време на лечението с лорлатиниб, тъй като лорлатиниб може да доведе до неефективност на хормоналните контрацептиви (вж. точки 4.5 и 4.6). Ако хормоналният метод на контрацепция не може да бъде избегнат, тогава трябва да се използва презерватив в комбинация с хормоналния метод. Ефективната контрацепция трябва да бъде продължена поне 35 дни след завършване на лечението (вж. точка 4.6). Не е известно дали лорлатиниб повлиява женския фертилитет.

Лактозна непоносимост

Този лекарствен продукт съдържа лактоза като помощно вещество. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка от 25 mg или 100 mg. Пациенти на диета с ниско съдържание на натрий трябва да бъдат информирани, че този продукт практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

In vitro данните показват, че лорлатиниб се метаболизира основно чрез CYP3A4 и уридин дифосфат глюкуронилтрансфераза (UGT)1A4, с незначително участие на CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 и UGT1A3.

Ефекти на лекарствени продукти върху лорлатиниб

CYP3A4/5 индуктори

Рифампин, силен индуктор на CYP3A4/5, приложен при перорална доза от 600 mg веднъж

дневно в продължение на 12 дни, намалява средната площ под кривата концентрация-време (AUC_{inf}) на лорлатиниб с 85% и C_{max} със 76% при единична перорална доза от 100 mg лорлатиниб при здрави доброволци; наблюдавани са също повишения на AST и ALT. Едновременното приложение на лорлатиниб със силни CYP3A4/5 индуктори (напр. рифампицин, карбамазепин, ензалутамид, митотан, фенитоин и жълт кантарион) може да понижи плазмените концентрации на лорлатиниб. Съпътстващото приложение на мощен CYP3A4/5 индуктор с лорлатиниб е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.4). Не са наблюдавани клинично значими промени в резултатите от изследванията на чернодробната функция след приложение на комбинация от единична перорална доза 100 mg лорлатиниб и умерения индуктор на CYP3A4/5 модафинил (400 mg веднъж дневно за 19 дни) при здрави доброволци. Едновременната употреба на модафинил няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на лорлатиниб.

CYP3A4/5 инхибитори

Итраконазол, силен инхибитор на CYP3A4/5, приложен при перорална доза от 200 mg веднъж дневно в продължение на 5 дни, намалява средната AUC_{inf} на лорлатиниб с 42% и C_{max} с 24% при единична перорална доза от 100 mg лорлатиниб при здрави доброволци. Едновременното приложение на лорлатиниб със силни CYP3A4/5 инхибитори (напр. боцепревир, кобицистат, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, тролеандомицин, вориконазол, ритонавир, паритапревир в комбинация с ритонавир и омбитасвир и/или дазабувир, и ритонавир в комбинация с елвитегравир, индинавир, лопинавир или типранавир) може да повиши плазмените концентрации на лорлатиниб. Продуктите, съдържащи грейпфрут, също може да повишат плазмените концентрации на лорлатиниб и трябва да се избягват. Трябва да се обмисли алтернативен едновременен лекарствен продукт с по-малък потенциал за инхибиране на CYP3A4/5. Ако трябва да се прилага едновременно силен CYP3A4/5 инхибитор, се препоръчва намаляване на дозата на лорлатиниб (вж. точка 4.2).

Ефекти на лорлатиниб върху други лекарствени продукти

CYP3A4/5 субстрати

In vitro проучванията показват, че лорлатиниб е зависим от времето инхибитор, както и индуктор на CYP3A4/5. Лорлатиниб 150 mg перорално веднъж дневно за 15 дни понижава AUC_{inf} и C_{max} на единична перорална доза от 2 mg мидазолам (чувствителен CYP3A субстрат) със съответно 61% и 50%; следователно лорлатиниб е умерен CYP3A индуктор. Поради това едновременното приложение на лорлатиниб със CYP3A4/5 субстрати с тесен терапевтичен индекс, включително, но не само алфентанил, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, фентанил, хормонални контрацептиви, пимозид, хинидин, сиролimus и такролимус, трябва да се избягва, тъй като концентрацията на тези лекарствени продукти може да бъде понижена от лорлатиниб (вж. точка 4.4).

CYP2B6 субстрати

Лорлатиниб 100 mg веднъж дневно за 15 дни понижава AUC_{inf} и C_{max} на единична перорална доза от 100 mg бупропион (комбиниран CYP2B6 и CYP3A4 субстрат) със съответно 49,5% и 53%. Следователно лорлатиниб е слаб индуктор на CYP2B6 и не е необходима промяна на дозата, когато лорлатиниб се използва в комбинация с лекарствени продукти, които се метаболизират основно чрез CYP2B6.

CYP2C9 субстрати

Лорлатиниб 100 mg веднъж дневно за 15 дни понижава AUC_{inf} и C_{max} на единична перорална доза от 500 mg толбутамид (чувствителен CYP2C9 субстрат) със съответно 43% и 15%. Следователно лорлатиниб е слаб индуктор на CYP2C9 и не е необходима промяна на дозата за лекарствени продукти, които се метаболизират основно чрез CYP2C9. Пациентите обаче трябва да се мониторира в случай на едновременно лечение с лекарствени продукти с тесен

терапевтичен индекс, които се метаболизират чрез CYP2C9 (напр. кумаринови антикоагуланти).

UGT субстрати

Лорлатиниб 100 mg веднъж дневно за 15 дни понижава AUC_{inf} и C_{max} на единична перорална доза от 500 mg ацетаминофен (UGT, SULT и CYP1A2, 2A6, 2D6 и 3A4 субстрат) със съответно 45% и 28%. Следователно лорлатиниб е слаб индуктор на UGT и не е необходима промяна на дозата за лекарствени продукти, които се метаболизират основно чрез UGT. Пациентите обаче трябва да се мониторира в случай на едновременно лечение с лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, които се метаболизират чрез UGT.

Субстрати на P-гликопротеин

Лорлатиниб 100 mg веднъж дневно за 15 дни понижава AUC_{inf} и C_{max} на единична перорална доза от 60 mg фексофенадин [чувствителен P-гликопротеин (P-gp) субстрат] със съответно 67% и 63%. Следователно лорлатиниб е умерен индуктор на P-gp. Лекарствени продукти, които са P-gp субстрати с тесен терапевтичен индекс (напр. дигоксин, дабигатран етексилат), трябва да се използват с повишено внимание в комбинация с лорлатиниб поради вероятността за намалени плазмени концентрации на тези субстрати.

In vitro проучвания за инхибиране и индукция на други CYP ензими

In vitro лорлатиниб има нисък потенциал да предизвиква лекарствени взаимодействия чрез индукция на CYP1A2.

In vitro проучванията с лекарствени транспортери, различни от P-gp

In vitro проучванията показват, че лорлатиниб може да има потенциал да инхибира BCRP (в стомашно-чревния тракт), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 и OAT3 в клинично значими концентрации. Лорлатиниб трябва да се използва с повишено внимание в комбинация със субстрати на BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 и OAT3, тъй като не могат да се изключат клинично значими промени в плазмената експозиция на тези субстрати.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, докато приемат лорлатиниб. Изисква се високоефективен нехормонален метод на контрацепция при пациентките по време на лечението с лорлатиниб, тъй като лорлатиниб може да доведе до неефективност на хормоналните контрацептиви (вж. точки 4.4 и 4.5). Ако хормоналният метод на контрацепция не може да бъде избегнат, тогава трябва да се използва презерватив в комбинация с хормоналния метод. Ефективната контрацепция трябва да бъде продължена поне 35 дни след завършване на лечението.

По време на лечението с лорлатиниб и поне 14 седмици след последната доза пациентите от мъжки пол, които имат партньорки с детероден потенциал, трябва да използват ефективна контрацепция, включително презерватив, а мъжете с бременни партньорки трябва да използват презервативи.

Бременност

Проучванията при животни показват ембриофетална токсичност (вж. точка 5.3). Липсват данни от употребата на лорлатиниб при бременни жени. Лорлатиниб може да предизвика увреждане на плода, когато се прилага на бременна жена.

Лорлатиниб не се препоръчва по време на бременност или при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали лорлатиниб и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Лорлатиниб не трябва да се прилага в периода на кърмене. Кърменето трябва да се прекрати по време на лечението с лорлатиниб и за период от 7 дни след последната доза.

Фертилитет

Въз основа на неклиничните находки по отношение на безопасността, фертилитетът при мъжете може да се компрометира от лечението с лорлатиниб (вж. точка 5.3). Не е известно дали лорлатиниб повлиява женския фертилитет. Преди лечението мъжете трябва да потърсят съвет относно ефективното запазване на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лорлатиниб повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се обърща особено внимание при шофиране или работа с машини, тъй като пациентите може да получат ефекти върху ЦНС (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са хиперхолестеролемия (81,1%), хипертриглицеридемия (67,2%), оток (55,7%), периферна невропатия (43,7%), повишаване на теллото (30,9%), когнитивни ефекти (27,7%), умора (27,3%), артралгия (23,5%), диария (22,9%) и ефекти върху настроението (21,0%).

Съобщава се за сериозни нежелани реакции при 7,4% от пациентите, получаващи лорлатиниб. Най-честите сериозни нежелани лекарствени реакции са когнитивни ефекти и пневмонит.

Намаления на дозата поради нежелани реакции се наблюдават при 20,0% от пациентите, получаващи лорлатиниб. Най-честите нежелани реакции, които водят до намаление на дозата, са оток и периферна невропатия. Окончателно прекратяване на лечението, свързано с нежелани реакции, се наблюдава при 3,2% от пациентите, получаващи лорлатиниб. Най-честите нежелани реакции, които водят до окончателно прекратяване, са когнитивни ефекти, периферна невропатия, пневмонит и психотични ефекти.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 2 са представени нежеланите реакции, наблюдавани при 476 възрастни пациенти с авансирал NSCLC, лекувани с лорлатиниб 100 mg веднъж дневно, от проучване A (N = 327) и проучване CROWN (N = 149).

Нежеланите реакции, изброени в таблица 2, са представени по системо-органен клас (СОК) и категории по честота, дефинирани чрез използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции

Системо-органен клас и нежелана реакция	Категория по честота	Всички степени %	Степен 3-4 %
Нарушения на кръвта и лимфната система Анемия	Много чести	18,5	4,2
Нарушения на метаболизма и храненето Хиперхолестеролемия ^а Хипертриглицеридемия ^б Хипергликемия	Много чести Много чести Чести	81,1 67,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Психични нарушения Ефекти върху настроението ^в Психотични ефекти ^г Промени в психичното състояние	Много чести Чести Чести	21,0 6,5 2,0	1,5 0,4 1,7
Нарушения на нервната система Когнитивни ефекти ^д Периферна невропатия ^е Главоболие Ефекти върху говора ^ж	Много чести Много чести Много чести Чести	27,7 43,7 17,9 8,2	2,9 2,7 0,6 0,6
Нарушения на очите Нарушение на зрението ^з	Много чести	17,2	0,2
Съдови нарушения Хипертония	Много чести	13,0	6,1
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Пневмонит ^и	Чести	1,9	0,6
Стомашно-чревни нарушения Диария Гадене Запек	Много чести Много чести Много чести	22,9 17,6 17,4	1,5 0,6 0,2
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Обрив ^й	Много чести	13,7	0,2
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Артралгия Миалгия ^к	Много чести Много чести	23,5 19,3	0,8 0,2
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Оток ^л Умора ^м	Много чести Много чести	55,7 27,3	2,7 1,3
Изследвания Повишено телло Повишена липаза Повишена амилаза Електрокардиографско удължаване на PR интервала	Много чести Много чести Много чести Нечести	30,9 12,4 11,3 0,8	10,1 6,9 2,7 0

Нежеланите реакции, които представляват едно и също медицинско понятие или заболяване, са групирани заедно и са докладвани в таблицата по-горе като една нежелана реакция. Термините, докладвани в действителност в проучванията и включени в съответната нежелана реакция, са представени в скоби, както е посочено по-долу.

^а Хиперхолестеролемия (включително повишаване на холестерола в кръвта, хиперхолестеролемия).

^б Хипертриглицеридемия (включително повишение на триглицеридите в кръвта, хипертриглицеридемия).

- ^b Ефекти върху настроението (включително афективно разстройство, афективна лабилност, агресия, ажитация, гняв, тревожност, биполарно разстройство I, потиснато настроение, депресия, депресивен симптом, еуфорично настроение, раздразнителност, мания, променено настроение, чести промени в настроението, паническа атака, личностни промени, стрес).
- ^г Психотични ефекти (включително слухова халюцинация, халюцинация, зрителна халюцинация)
- ^д Когнитивни ефекти (включително събития от СОК „Нарушения на нервната система“: амнезия, когнитивно нарушение, деменция, нарушение на вниманието, нарушение на паметта, психично нарушение; включват също и събития от СОК „Психични нарушения“: дефицит на вниманието/хиперактивност, състояние на обърканост, делириум, дезориентация, нарушение на четенето). В рамките на тези ефекти термините от СОК „Нарушения на нервната система“ се съобщават по-често от термините от СОК „Психично нарушение“.
- ^е Периферна невропатия (включително усещане на парене, дизестезия, мравучкане, нарушение на походката, хипоестезия, моторна дисфункция, мускулна слабост, невралгия, периферна невропатия, невротоксичност, парестезия, периферна моторна невропатия, периферна сензорна невропатия, парализа на перонеалния нерв, сензорно нарушение).
- ^ж Ефекти върху говора (дизартрия, забавен говор, нарушение на говора).
- ^з Нарушение на зрението (включително диплопия, фотофобия, фотопсия, замъглено зрение, намалена зрителна острота, зрително нарушение, плаващи мътнини в стъкловидното тяло).
- ^и Пневмонит (включително интерстициална белодробна болест, непрозрачност на белия дроб, пневмонит).
- ⁱⁱ Обрив (включително акнеиформен дерматит, макуло-папулозен обрив, пруритичен обрив, обрив).
- ^к Миалгия (включително мускулно-скелетна болка, миалгия).
- ^л Оток (включително генерализиран оток, оток, периферен оток, периферно подуване, подуване).
- ^м Умора (включително астения, умора).

Описание на избрани нежелани реакции

Хиперхолестеролемия/хипертриглицеридемия

Нежелани реакции с повишение на серумния холестерол или триглицеридите се съобщават при съответно 81,1% и 67,2% от пациентите. От тях леки или умерени нежелани реакции на хиперхолестеролемия или хипертриглицеридемия се наблюдават при съответно 62,8% и 47,9% от пациентите (вж. точка 4.4). Медианата на времето до поява както на хиперхолестеролемия, така и на хипертриглицеридемия е 15 дни (диапазон на хиперхолестеролемия: 1 до 784 дни; диапазон на хипертриглицеридемия: 1 до 796 дни). Медианата на продължителността на хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия е съответно 451 и 427 дни.

Ефекти върху централната нервна система

Нежеланите реакции, свързани с ЦНС, са главно когнитивни ефекти (27,7%), ефекти върху настроението (21,0%), ефекти върху говора (8,2%) и психотични ефекти (6,5%) и по принцип са леки, преходни и спонтанно обратими при отлагане и/или намаление на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4). Най-честият когнитивен ефект от каквато и да е степен е нарушение на паметта (11,3%), а най-честите реакции степен 3 или 4 са състояние на обърканост и когнитивно разстройство (съответно 1,7% и 0,8%). Най-честият ефект върху настроението от каквато и да е степен е тревожност (6,5%), а най-честите реакции степен 3 или 4 са раздразнителност и депресия (съответно 0,8% и 0,4%). Най-честият ефект върху говора от каквато и да е степен е дизартрия (4,0%), а най-честите реакции от степен 3 или 4 са дизартрия, забавяне на говора и нарушение на говора (0,2% всяка). Най-честият психотичен ефект от каквато и да е степен е халюцинация (3,7%), а най-честите реакции степен 3 или 4 са халюцинация, слухова халюцинация и зрителна халюцинация (0,3% всяка). Медианата на времето до поява на когнитивни ефекти, ефекти върху настроението, говора и психотични ефекти е съответно 109, 43, 49 и 23 дни. Медианата на продължителността на когнитивните ефекти, ефектите върху настроението, говора и психотичните ефекти е съответно 223, 143, 147 и 74 дни.

Хипертония

Нежелани реакции на хипертония са съобщени при 13% от пациентите от проучване А и CROWN (B7461006). От тях леки или умерени нежелани реакции на хипертония са настъпили при 6,9% от пациентите (вж. точка 4.4). Медианата на времето до поява на хипертония е 208 дни (диапазон: 1 до 1 028 дни). Медианата на продължителността на хипертонията е 219 дни.

Хипергликемия

Нежелани реакции на хипергликемия са съобщени при 9,2% от пациентите от проучване А и CROWN (B7461006). От тях леки или умерени нежелани реакции на хипергликемия са настъпили при 6,1% от пациентите (вж. точка 4.4). Медианата на времето до поява на хипергликемия е 145 дни (диапазон: 1 до 1 058 дни). Медианата на продължителността на хипергликемията е 113 дни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Лечението на предозирането на лекарствения продукт включва общи поддържащи мерки. Поради дозозависимия ефект върху PR интервала се препоръчва ЕКГ мониториране. Няма антидот на лорлатиниб.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01ED05

Механизъм на действие

Лорлатиниб е селективен, аденозинтрифосфат (АТФ)-конкурентен инхибитор на ALK и c-ros онкоген 1 (ROS1) тирозинкиназа.

В неклинични проучвания лорлатиниб инхибира каталитичната активност на немутирала ALK и клинично значими ALK мутантни кинази в рекомбинантни ензимно- и клетъчнобазирани тестове. Лорлатиниб показва подчертана антитуморна активност при мишки с туморни ксенографти, които експресират ехинодерм микротубул-асоцииран протеин-подобен 4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EML4) фузии с ALK вариант 1 (v1), включително ALK мутациите L1196M, G1269A, G1202R и I1171T. За два от тези ALK мутанта – G1202R и I1171T, е известно, че водят до резистентност към алектиниб, бригатиниб, церитиниб и кризотиниб. Лорлатиниб също така може да преминава през кръвно-мозъчната бариера. Лорлатиниб показва активност при мишки с ортотопични EML4-ALK или EML4-ALK^{L1196M} мозъчни туморни имплантати .

Клинична ефикасност

Нелекуван преди това авансирал NSCLC, положителен за ALK (проучване CROWN)

Ефикасността на лорлатиниб за лечение на пациенти с NSCLC, положителен за ALK, които преди това не са получавали предходна системна терапия за метастатично заболяване е установена в открито, рандомизирано, активно-контролирано, многоцентрово проучване B7461006 (проучване CROWN). Изисква се пациентите да са с функционално състояние съгласно Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) от 0-2 и NSCLC, положителен за ALK, според идентифицираното чрез теста VENTANA ALK (D5F3) CDx. Неврологично стабилните пациенти с лекувани или нелекувани

асимптоматични метастази в ЦНС, включително лептоменингеални метастази, са подходящи за включване. Изисква се пациентите да са със завършена лъчетерапия, включително стереотактично или частично мозъчно облъчване в рамките на 2 седмици преди рандомизирането; облъчване на целия мозък в рамките на 4 седмици преди рандомизирането.

Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават лорлатиниб 100 mg перорално веднъж дневно или кризотиниб 250 mg перорално два пъти дневно. Рандомизирането е стратифицирано по етнически произход (азиатски спрямо неазиатски) и наличие или отсъствие на метастази в ЦНС на изходното ниво. Лечението в двете рамена трябва да се продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Измерител на основния резултат за ефикасност е преживяемост без прогресия (PFS) според определеното от заслепен, независим, централизиран преглед (Blinded Independent Central Review, BICR) в съответствие с критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) версия 1.1 (v1.1). Допълнителните измерители на резултата за ефикасност са обща преживяемост (OS), PFS според оценката на изследователя, PFS2 и свързаните данни за оценка на тумора чрез BICR, включително честота на обективен отговор (ORR), продължителност на отговора (DOR) и време до интракраниална прогресия (IC-TTP). При пациентите с метастази в ЦНС на изходното ниво допълнителните измерители на резултата са честота на интракраниален обективен отговор (IC-ORR) и интракраниална продължителност на отговора (IC-DOR), всичките определени чрез BICR.

Общо 296 пациенти са рандомизирани на лорлатиниб (n = 149) или кризотиниб (n = 147). Демографските характеристики на общата популация на проучването са: медиана на възрастта 59 години (диапазон: от 26 до 90 години), възраст ≥65 години (35%), 59% жени, 49% от бялата раса, 44% от азиатски произход и 0,3% чернокожи. По-голямата част от пациентите имат аденокарцином (95%) и никога не са били пушачи (59%). Местастази в централната нервна система според определеното чрез BICR от неврорентгенолози са налични при 26% (n = 78) от пациентите: от тези 30 пациенти са с измерими лезии в ЦНС.

Резултатите от проучването CROWN са обобщени в таблица 3. Данните за OS и PFS2 не са дефинитивни към датата на заключване на данните.

Таблица 3: Резултати за обща ефикасност в проучването CROWN

Параметър за ефикасност	Лорлатиниб N = 149	Кризотиниб N = 147
Медиана на продължителността на проследяването, месеца (95% CI) ^a	18 (16, 20)	15 (13, 18)
Преживяемост без прогресия чрез BICR		
Брой на участниците със събитие, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Прогресивно заболяване, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
Смърт, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Медиана, месеци (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	9 (8, 11)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,28 (0,19; 0,41)	
p-стойност [*]	< 0,0001	
Обща преживяемост		
Брой на участниците със събитие, n (%)	23 (15%)	28 (19%)
Медиана, месеци (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,72 (0,41; 1,25)	
Преживяемост без прогресия чрез INV		
Брой на участниците със събитие, n (%)	40 (27%)	104 (71%)
Прогресивно заболяване, n (%)	34 (23%)	99 (67%)
Смърт, n (%)	6 (4%)	5 (3%)
Медиана, месеци (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	9 (7, 11)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,21 (0,14; 0,31)	
p-стойност [*]	< 0,0001	

Параметър за ефикасност	Лорлатиниб N = 149	Кризотиниб N = 147
Обща честота на отговор BICR		
Обща честота на отговор, n (%)	113 (76%)	85 (58%)
(95% CI) ^b	(68, 83)	(49, 66)
Време до интракраниална прогресия		
Медиана, месеци (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	16,6 (11, NE)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,07 (0,03; 0,17)	
Продължителност на отговора		
Брой пациенти с отговор	113	85
Медиана, месеци (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	11 (9, 13)
Интракраниален общ отговор при пациентите с измерими лезии в ЦНС на изходното ниво		
	N = 17	N = 13
Честота на интракраниален отговор, n (%)	14 (82%)	3 (23%)
(95% CI) ^b	(57, 96)	(5, 54)
Честота на пълен отговор	71%	8%
Продължителност на отговора		
Брой пациенти с отговор	14	3
Медиана, месеци (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	10 (9, 11)
Интракраниален общ отговор при пациентите с каквито и да е измерими или неизмерими лезии в ЦНС на изходното ниво		
	N = 38	N = 40
Обща честота на отговор, n (%)	25 (66%)	8 (20%)
(95% CI) ^b	(49, 80)	(9, 36)
Честота на пълен отговор	61%	15%
Продължителност на отговора		
Брой пациенти с отговор	25	8
Медиана, месеци (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	9 (6, 11)

Съкращения: BICR = сляп, независим, централизиран преглед; CI = доверителен интервал; CNS = централна нервна система; INV = оценка от изследователя; N/n = брой пациенти; NE = неоченимо.

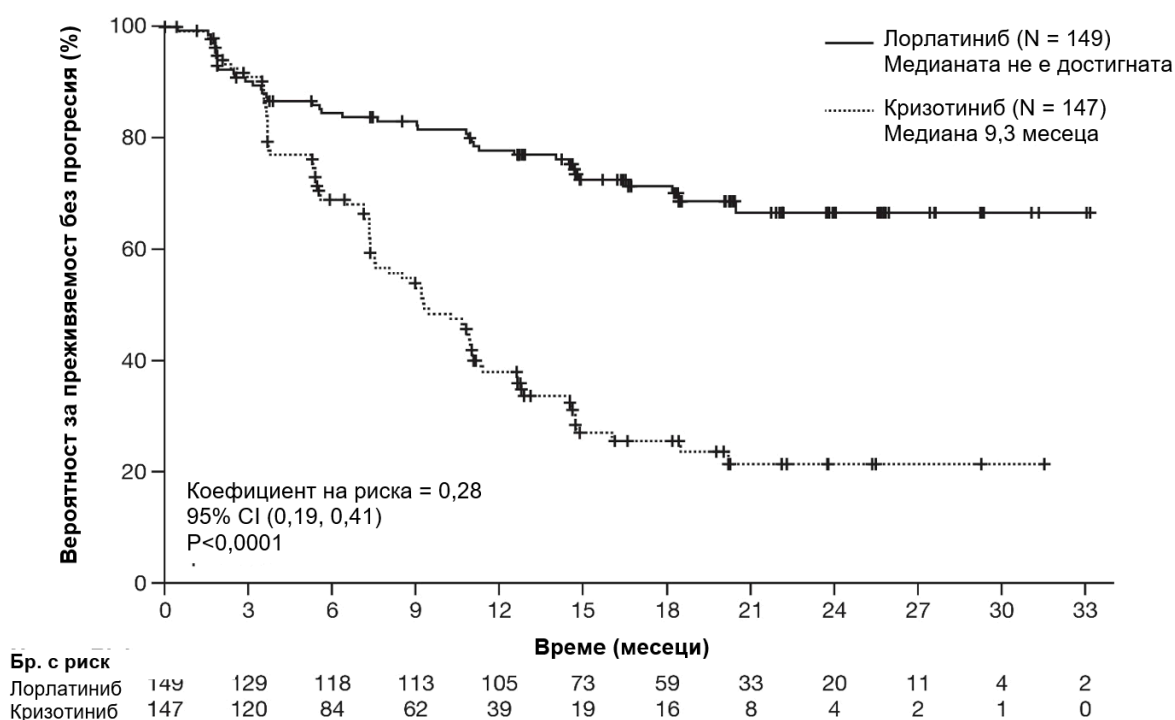
* р-стойност въз основа на 1-страничен стратифициран логаритмичен рангов тест.

^a Въз основа на метода на Brookmeyer и Crowley.

^b Коефициентът на риска въз основа на модела на пропорционални рискове на Cox; при пропорционални рискове, коефициент на риск < 1 показва намаление на коефициента на риска в полза на лорлатиниб.

^b С използване на точния метод въз основа на биномно разпределение.

Фигура 1. Крива на Карпан-Meier за преживяемост без прогресия чрез заслепен независим централен преглед в проучването CROWN



Съкращения: CI = доверителен интервал; N/No. = брой на пациентите.

Ползата от лечението с лорлатиниб е сравнимо в подгрупите на изходните характеристики на пациентите и заболяването, включително пациентите с метастази в ЦНС на изходното ниво (n = 38, HR = 0,2, 95% CI: 0,10 – 0,43) и пациентите без метастази в ЦНС на изходното ниво (n = 111, HR = 0,32, 95% CI: 0,20 – 0,49).

Авансирал NSCLC, положителен за ALK, които преди това са лекувани с инхибитор на ALK киназа

Употребата на лорлатиниб при лечението на ALK-положителен авансирал NSCLC след лечение с поне един ALK TKI от второ поколение, е изследвана в проучване А – многоцентрово, проучване фаза 1/2 с едно рамо. Общо 139 пациенти с ALK-положителен авансирал NSCLC след лечение с поне един ALK TKI от второ поколение, са включени във фаза 2 на проучването. Пациентите получават лорлатиниб перорално при препоръчителната доза от 100 mg веднъж дневно непрекъснато.

Първичната крайна точка за ефикасността във фаза 2 на проучването е честотата на обективен отговор (ORR), включително интракраниален (ИК) ORR, според независим централен преглед (Independent Central Review, ICR) съгласно модифицираните RECIST v1.1. Вторичните крайни точки включват DOR, интракраниалната продължителност на отговора (IC-DOR), време до отговор на тумора (TTR) и PFS.

Демографските характеристики на 139 пациенти с ALK-положителен авансирал NSCLC след лечение с поне един ALK TKI от второ поколение са, както следва: 56% жени, 48% от бялата раса, 38% от азиатски произход и медияна на възрастта 53 години (обхват: 29 –83 години), като 16% от пациентите са на възраст ≥ 65 години. Функционалното състояние съгласно ECOG на изходното ниво е 0 или 1 при 96% от пациентите. Мозъчни метастази са налични на изходното ниво при 67% от пациентите. От 139 пациенти 20% са получили 1 предходен ALK TKI, с изключение на кризотиниб, 47% са получили 2 предходни ALK TKI, а 33% са получили 3 или повече предходни ALK TKI.

Основните резултати за ефикасност от проучване А са включени в таблици 4 и 5.

Таблица 4: Общи резултати за ефикасност в проучване А по предходно лечение

Параметър за ефикасност	Един предходен ALK ТКИ ^a със или без предходна химиотерапия (N = 28)	Два или повече предходни ALK ТКИ със или без предходна химиотерапия (N = 111)
Честота на обективен отговор ^b (95% CI)	42,9% (24,5; 62,8)	39,6% (30,5; 49,4)
Пълен отговор, n	1	2
Частичен отговор, n	11	42
Продължителност на отговора Медиана, месеци (95% CI)	5,6 (4,2; NR)	9,9 (5,7; 24,4)
Преживяемост без прогресия Медиана, месеци (95% CI)	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)

Съкращения: ALK = киназа на анапластичен лимфом; CI = доверителен интервал; ICR = независим централен преглед; N/n = брой на пациентите; NR = не е достигната; ТКИ = тирозинкиназен инхибитор.

^a Алектиниб, бригагиниб или церитиниб

^b Според ICR.

Таблица 5: Резултати за интракраниална* ефикасност в проучване А по предходно лечение

Параметър за ефикасност	Един предходен ALK ТКИ ^a със или без предходна химиотерапия (N = 9)	Два или повече предходни ALK ТКИ със или без предходна химиотерапия (N = 48)
Честота на обективен отговор ^b (95% CI)	66,7% (29,9; 92,5)	52,1% (37,2; 66,7)
Пълен отговор, n	2	10
Частичен отговор, n	4	15
Продължителност на интракраниалния отговор Медиана, месеци (95% CI)	NR (4,1, NR)	12,4 (6,0, NR)

Съкращения: ALK = киназа на анапластичен лимфом; CI = доверителен интервал; ICR = независим централен преглед; N/n = брой на пациентите; NR = не е достигната; ТКИ = тирозинкиназен инхибитор.

* При пациентите с поне една измерима мозъчна метастаза на изходното ниво

^a Алектиниб, бригагиниб или церитиниб.

^b Според ICR.

В общата популация за ефикасност от 139 пациенти 56 пациенти имат потвърден чрез ICR обективен отговор с медиана на TTR 1,4 месеца (диапазон: 1,2 до 16,6 месеца). ORR за пациентите от азиатски произход е 49,1% (95% CI: 35,1, 63,2) и 31,5% при пациентите от неазиатски произход (95% CI: 21,1, 43,4). При 31 пациенти с потвърден чрез ICR IC обективен туморен отговор и поне една измерима мозъчна метастаза на изходното ниво медианата на ИК TTR е 1,4 месеца (диапазон: 1,2 до 16,2 месеца). IC ORR е 54,5% при пациентите от азиатски произход (95% CI: 32,2, 75,6) и 46,4% при пациентите от неазиатски произход (95% CI: 27,5, 66,1).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с лорлатиниб във всички подгрупи на педиатричната популация при белодробен карцином (дребноклетъчен и недребноклетъчен карцином) (вж. точка 4.2 за

информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пиковите концентрации на лорлатиниб в плазмата се достигат бързо с медиана на T_{max} 1,2 часа след единична доза от 100 mg и 2,0 часа след многократни дози от 100 mg веднъж дневно.

След перорално приложение на таблетки лорлатиниб средната абсолютна бионаличност е 80,8% (90% CI: 75,7, 86,2) в сравнение с интравенозно приложение.

Приложението на лорлатиниб с храна с високо съдържание на мазнини и калории води до 5% по-висока експозиция в сравнение със състояние на гладно. Лорлатиниб може да се прилага със или без храна.

При 100 mg веднъж дневно средногеометричната (% коефициент на вариация [CV]) пикова плазмена концентрация е 577 (42) ng/ml, а AUC_{24} е 5 650 (39) ng h/ml при пациенти с рак. Средногеометричният (% CV) перорален клирънс е 17,7 (39) l/h.

Разпределение

In vitro свързването на лорлатиниб с човешки плазмени протеини е 66% с умерено свързване с албумин или α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

При хора лорлатиниб претърпява оксидиране и глюкурониране като основни метаболитни пътища. *In vitro* данните показват, че лорлатиниб се метаболизира основно чрез CYP3A4 и UGT1A4, с незначително участие на CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 и UGT1A3.

В плазмата метаболит на лорлатиниб, с остатък на бензоена киселина, получен при оксидативно разцепване на amidните и ароматните етерни връзки на лорлатиниб, се наблюдава като основен метаболит, представляващ 21% от радиоактивното вещество в циркулацията. Метаболитът в резултат на оксидативно разцепване е фармакологично неактивен.

Елиминиране

Плазменият полуживот на лорлатиниб след единична доза 100 mg е 23,6 часа. Изчисленият ефективен плазмен полуживот на лорлатиниб в стационарно състояние след завършване на автоиндукция е 14,83 часа. След перорално приложение на 100 mg радиоизотопно маркирана доза лорлатиниб средно 47,7% от радиоактивността се възстановява в урината, а 40,9% от радиоактивността се възстановява във фецеса, като общото средно тотално възстановяване е 88,6%.

Непромененият лорлатиниб е основният компонент в човешката плазма и фецес, представлявайки съответно 44% и 9,1% от общата радиоактивност. По-малко от 1% от непроменения лорлатиниб се открива в урината.

Освен това лорлатиниб е индуктор чрез човешкия прегнан-Х-рецептор (PXR) и човешкия конститутивен андростан рецептор (CAR).

Линейност/нелинейност

При единична доза системната експозиция на лорлатиниб (AUC_{inf} и C_{max}) се повишава по зависим от дозата начин в рамките на дозов диапазон от 10 до 200 mg. Наличните данни за дозовия диапазон от 10 до 200 mg са оскъдни; не се наблюдава обаче отклонение от линейността за AUC_{inf} и C_{max} след единична доза.

След многократно приложение веднъж дневно C_{max} на лорлатиниб се повишава пропорционално на дозата, а AUC_{tau} се повишава по-малко от пропорционално в рамките на дозовия диапазон от 10 до 200 mg веднъж дневно.

Също така плазмените експозиции на лорлатиниб в стационарно състояние са по-ниски от очакваните от фармакокинетиката на единична доза, което е показателно за времево-зависим автоиндукционен ефект.

Чернодробно увреждане

Тъй като лорлатиниб се метаболизира в черния дроб, чернодробното увреждане вероятно ще повиши плазмените концентрации на лорлатиниб. При проведените клинични проучвания са изключени пациенти с AST или ALT $> 2,5 \times ULN$, или, ако се дължи на подлежащо злокачествено заболяване, $> 5,0 \times ULN$ или с общ билирубин $> 1,5 \times ULN$. Популационните фармакокинетични анализи показват, че експозицията на лорлатиниб не е клинично значимо променена при пациентите с леко чернодробно увреждане ($n = 50$). Не се препоръчват корекции на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Липсва информация за пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

По-малко от 1% от приложената доза се открива като непроменен лорлатиниб в урината. Популационните фармакокинетични анализи показват, че плазмената експозиция в стационарно състояние и стойностите на C_{max} на лорлатиниб са леко повишени с влошаване на изходната бъбречна функция. Въз основа на проучване при бъбречно увреждане не се препоръчват корекции на началната доза при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане [eGFR, базирана на получена чрез формулата, разработена въз основа на проучването Модификация на диетата при бъбречна болест (Modification of Diet in Renal Disease Study, MDRD) eGFR (в ml/min/1,73 m²) \times измерена телесна повърхност/1,73 ≥ 30 ml/min]. В това проучване AUC_{inf} на лорлатиниб е повишена с 41% при участници с тежко бъбречно увреждане (абсолютна eGFR < 30 ml/min) в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция (абсолютна eGFR ≥ 90 ml/min). Препоръчва се намалена доза лорлатиниб при пациенти с тежко бъбречно увреждане, напр. начална доза 75 mg перорално веднъж дневно (вж. точка 4.2). Няма налична информация за пациенти на бъбречна диализа.

Възраст, пол, раса, телесно тегло и фенотип

Популационните фармакокинетични анализи при пациенти с авансирал NSCLC и здрави доброволци показват, че няма клинично значими ефекти на възрастта, пола, расата, телесното тегло и CYP3A5- и CYP2C19-фенотипа.

Сърдечна електрофизиология

В проучване А 2 пациенти (0,7%) имат абсолютни стойности на QTc интервала (корекция по Fridericia) (QTcF) > 500 msec, а при 5 пациенти (1,8%) има промяна на QTcF от изходното ниво > 60 msec.

Освен това ефектът на единична перорална доза лорлатиниб (50 mg, 75 mg и 100 mg) със или без 200 mg итраконазол веднъж дневно е оценен при кръстосано проучване при 16 здрави доброволци. В това проучване не е наблюдавано удължаване на средния QTc интервал при

средните наблюдавани концентрации на лорлатиниб.

При 295 пациенти, които получават лорлатиниб при препоръчителна доза от 100 mg веднъж дневно и имат ЕКГ измервания в проучване А, лорлатиниб е проучен при пациентска популация, която изключва тези с QTc интервал > 470 msec. При проучваната популация, максималната средна промяна от изходното ниво за PR интервала е 16,4 msec (2-странин 90% горен CI 19,4 msec) (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8). От тях 7 пациенти имат изходен PR > 200 msec. От 284 пациенти с PR интервал < 200 msec, 14% имат удължаване на PR интервала \geq 200 msec след започване на лорлатиниб. Удължаването на PR интервала възниква по зависим от концентрацията начин. Атриовентрикуларен блок се наблюдава при 1,0% от пациентите.

При пациентите, които развият удължаване на PR интервала, може да е необходима промяна на дозата (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане

Основните наблюдавани прояви на токсичност са възпаление на множество тъкани (кожа и цервикс при плъхове и бели дробове, трахея, кожа, лимфни възли и/или устна кухина, включително мандибулата при кучета; свързано с повишение на броя на белите кръвни клетки, фибриногена и/или глобулините и понижения на албумина) и промени в панкреаса (с повишения на амилазата и липазата), хепатобилиарната система (с повишения на чернодробните ензими), мъжката репродуктивна система, сърдечносъдовата система, бъбреците и стомашно-чревния тракт, периферните нерви и ЦНС (потенциал за когнитивно функционално увреждане) при доза, еквивалентна на клиничната експозиция при хора при препоръчаната дозировка. При животни се наблюдават и промени в кръвното налягане и сърдечната честота, QRS комплекса и PR интервала след остро прилагане (приблизително 2,6 пъти клиничната експозиция при хора при 100 mg след единична доза на базата на C_{max}). Всички находки в таргетните органи, с изключение на хиперплазия на чернодробния жлъчен канал, са частично до напълно обратими.

Генотоксичност

Лорлатиниб не е мутагенен, но е анеугенен *in vitro* и *in vivo* с ниво без наблюдаван ефект за анеугенност приблизително 16,5 пъти клиничната експозиция при хора при 100 mg на базата на AUC.

Карциногенност

Не са провеждани проучвания за карциногенност при лорлатиниб.

Репродуктивна токсичност

Дегенерация на семенните каналчета и/или атрофия на тестисите, както и епидидимални промени (възпаление и/или вакуолизация) се наблюдават при плъхове и кучета. В простатата се наблюдава минимална до лека атрофия на жлезата при кучета, при доза, еквивалентна на клиничната експозиция при хора при препоръчителната доза). Ефектите върху мъжките репродуктивни органи са частично до напълно обратими.

В проучвания за ембриофетална токсичност, проведени при плъхове и зайци, се наблюдават съответно повишена ембриолеталност и по-ниско фетално телесно тегло и малформации. Феталните морфологични аномалии включват извити крайници, свръхбройни пръсти, гастрошиза, малформация на бъбреците, куполообразна глава, високо сводесто небце и разширение на мозъчните вентрикули. Експозицията при най-ниските дози с ембриофетални ефекти при животни е еквивалентна на клиничната експозиция при хора при 100 mg на базата на AUC.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Калциев хидрогенфосфат
Натриев нишестен глюколат
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Макрогол
Триацетин
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, черен (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от OPA/Al/PVC, запечатани с алуминиево фолио, съдържащи 10 филмирани таблетки.

Lorviqua 25 mg филмирани таблетки

Всяка опаковка съдържа 90 филмирани таблетки в 9 блистера.

Lorviqua 100 mg филмирани таблетки

Всяка опаковка съдържа 30 филмирани таблетки в 3 блистера

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06 май 2019
Дата на последно подновяване: 31 март 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Задължение за завършване на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се охарактеризира допълнително ефикасността на лорлатиниб при пациенти с авансирал NSCLC, положителен за ALK, които преди това не са лекувани с инхибитор на ALK, ПРУ ще предостави резултатите, включително данни за обща преживяемост (OS) на проучването фаза III CROWN (B7461006), сравняващо лорлатиниб спрямо кризотиниб в условията на лечение от първа линия. Докладът от клиничното проучване ще бъде подаден до:	30 юни 2025 г.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърди ефикасността на лорлатиниб при пациенти с прогресия след алектиниб или церитиниб като първата ALK ТКІ терапия, ПРУ трябва да проведе проучване с едно рамо, изследващо пациентите при същите такива условия (B7461027) и да подаде доклад от клиничното проучване до:	30 юни 2024 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lorviqua 25 mg филмирани таблетки
лорлатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg лорлатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза (вижте листовката за допълнителна информация).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1355/003 90 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Lorviqua 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lorviqua 25 mg таблетки
лорлатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lorviqua 100 mg филмирани таблетки
лорлатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лорлатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза (вижте листовката за допълнителна информация).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1355/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Lorviqua 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lorviqua 100 mg таблетки
лорлатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Lorviqua 25 mg филмирани таблетки Lorviqua 100 mg филмирани таблетки лорлатиниб (lorlatinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Lorviqua и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lorviqua
3. Как да приемате Lorviqua
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lorviqua
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Lorviqua и за какво се използва

Какво представлява Lorviqua

Lorviqua съдържа активното вещество лорлатиниб, лекарство, което се използва за лечение на възрастни с напреднали стадии на форма на рак на белия дроб, наречен „недребноклетъчен карцином на белия дроб“ (НДКБД). Lorviqua принадлежи към група лекарства, които потискат ензим, наречен киназа на анапластичен лимфом (ALK). Lorviqua се прилага само на пациенти, които имат промяна в гена за ALK, вижте **Как действа Lorviqua** по-долу.

За какво се използва Lorviqua

Lorviqua се използва за лечение на възрастни с вид рак на белите дробове, наречен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД). То се използва, ако Вашият рак на белия дроб:

- е „ALK-положителен“ – това означава, че при Вас раковите клетки са с дефект в гена, отговарящ за ензим, наречен ALK (анапластична лимфом киназа), вижте **Как действа Lorviqua** по-долу и
- е авансирал.

Lorviqua може да Ви бъде предписан, ако:

- преди това не сте били лекувани с инхибитор на ALK; или
- преди това сте били лекувани с лекарство, наречено алектиниб или церитиниб, които са инхибитори на ALK; или
- преди това сте били лекувани с кризотиниб, последван от друг инхибитор на ALK.

Как действа Lorviqua

Lorviqua потиска вид ензим, наречен тирозинкиназа, и отключва смъртта на раковите клетки при пациентите с промени в гена за ALK. Lorviqua се прилага само при пациенти, чието

заболяване се дължи на промяна в гена за тирозинкиназата ALK.

Ако имате някакви въпроси за това как действа Lorviqua или защо това лекарство Ви е предписано, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lorviqua

Не приемайте Lorviqua

- ако сте алергични към лорлатиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако приемате някое от следните лекарства:
 - рифампицин (използван за лечение на туберкулоза)
 - карбамазепин, фенитоин (използвани за лечение на епилепсия)
 - ензалутамид (използван за лечение на рак на простатата)
 - митотан (използван за лечение на рак на надбъбречните жлези)
 - лекарства, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum* – билков препарат)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Lorviqua:

- ако имате високи нива на холестерола или триглицеридите в кръвта
- ако имате високи нива в кръвта на ензими, познати като амилаза или липаза, или заболяване, като панкреатит, което може да повиши нивата на тези ензими
- ако имате проблеми със сърцето, включително сърдечна недостатъчност, забавена сърдечна честота, или ако резултатите от електрокардиограма (ЕКГ) показват, че има промяна в електрическата активност на Вашето сърце, позната като удължен PR интервал или AV блок
- ако имате кашлица, болка в гърдите, недостиг на въздух или влошаване на дихателните симптоми или някога сте имали белодробно заболяване, наречено пневмонит
- ако имате високо кръвно налягане
- ако имате висока кръвна захар.

Ако не сте сигурни, разговаряйте с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Lorviqua.

Незабавно кажете на Вашия лекар, ако получите:

- сърдечни проблеми. Незабавно информирайте Вашия лекар за промени в сърдечната честота (ускоряване или забавяне), прималвяване, припадък, замаяност или недостиг на въздух. Тези симптоми може да са признаци на сърдечни проблеми. Вашият лекар може да провери дали няма проблеми с Вашето сърце по време на лечението с Lorviqua. Ако резултатите са с отклонения, Вашият лекар може да реши да намали дозата на Lorviqua или да спре Вашето лечение.
- проблеми с речта, затруднен говор, включително неразбираема реч или забавен говор. Вашият лекар може да направи допълнителни изследвания и може да реши да намали дозата на Lorviqua или да спре Вашето лечение.
- промени в психичното състояние, проблеми с настроението или паметта, като промени в настроението (включително депресия, еуфория и чести промени на настроението), раздразнителност, агресия, възбуда, тревожност или личностни промени и епизоди на объркваност или загуба на връзка с реалността, като вярване, виждане или чуване на неща, които не са реални. Вашият лекар може да направи допълнителни изследвания и може да реши да намали дозата на Lorviqua или да спре Вашето лечение.
- болка в гърба или корема, пожълтяване на кожата и очите (жълтеница), гадене или повръщане. Тези симптоми може да са признаци на панкреатит. Вашият лекар може да направи допълнителни изследвания и може да реши да намали дозата на Lorviqua.
- кашлица, болка в гърдите или влошаване на съществуващи белодробни симптоми. Вашият лекар може да направи допълнителни изследвания и да Ви лекува с други

лекарства, като антибиотици и стероиди. Вашият лекар може да реши да намали дозата на Lorviqua или да спре Вашето лечение.

- главоболия, замаяност, замъглено зрение, болка в гърдите или задух. Тези симптоми може да са признаци на високо кръвно налягане. Вашият лекар може да направи допълнителни изследвания и да Ви лекува с лекарства за контролиране на кръвното налягане. Вашият лекар може да реши да намали дозата Lorviqua или да спре Вашето лечение.
- усещане за силна жажда, нужда от по-често уриниране от обикновено, усещане за силен глад, гадене, слабост или умора, или обърканост. Тези симптоми може да са признаци на висока кръвна захар. Вашият лекар може да направи допълнителни изследвания и да Ви лекува с лекарства за контролиране на кръвната захар. Вашият лекар може да реши да намали дозата Lorviqua или да спре Вашето лечение.

Вашият лекар може да направи допълнителни оценки и може да реши да намали дозата на Lorviqua или да спре Вашето лечение, ако:

- се появят чернодробни проблеми. Информирайте Вашия лекар незабавно, ако се чувствате по-изморени от обичайното, кожата и бялата част на очите Ви станат жълти, урината Ви стане тъмна или кафява (с цвят на чай), имате гадене, повръщане или намален апетит, болка в дясната част на стомаха, сърбеж или получавате синини по-лесно, отколкото обичайно. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери чернодробната функция.
- имате бъбречни проблеми.

Вижте **Възможни нежелани реакции** в точка 4 за повече информация.

Деца и юноши

Това лекарство е показано само при възрастни и не трябва да се прилага при деца и юноши.

Изследвания

Ще Ви бъдат направени кръвни изследвания, преди да започнете лечението и по време на лечението. Те се правят, за да се провери нивото на холестерола, триглицеридите и ензимите амилаза или липаза в кръвта Ви, преди да започнете лечението си с Lorviqua и редовно по време на самото лечение.

Други лекарства и Lorviqua

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително билкови препарати и лекарства, отпускани без рецепта. Това е така, тъй като Lorviqua може да окаже влияние върху действието на някои други лекарства. Също така някои лекарства може да окажат влияние върху действието на Lorviqua.

Не трябва да приемате Lorviqua с определени лекарства. Те са изброени в **Не приемайте Lorviqua**, в началото на точка 2.

По-конкретно, информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате следните лекарства:

- боцепревир – лекарство, използвано за лечение на хепатит С
- бупроприон – лекарство, използвано за лечение на депресия или за спиране на тютюнопушенето
- дихидроерготамин, ерготамин – лекарства за лечение на мигренозно главоболие
- ефавиренц, кобицистат, ритонавир, паритапревир в комбинация с ритонавир и омбитасвир и/или дазабувир, както и ритонавир в комбинация с елвитегравир, индинавир, лопинавир или типранавир – лекарства, използвани за лечение на СПИН/ХИВ
- кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол – лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции, както и тролеандомицин – лекарство, използвано за лечение на определени видове бактериални инфекции

- хинидин – лекарство, използвано за лечение на неправилен сърдечен ритъм и други сърдечни проблеми
- пимозид – лекарство, използвано за лечение на психични проблеми
- алфентанил и фентанил – лекарства, използвани за лечение на силна болка
- циклоспорин, сиролимус и такролимус – лекарства, използвани при трансплантирането на органи за предотвратяване на отхвърляне.

Lorviqua с храна и напитки

Не трябва да пиете сок от грейпфрут или да ядете грейпфрут, докато приемате Lorviqua, тъй като те може да променят количеството на Lorviqua в организма Ви.

Бременност, кърмене и фертилитет

- Контрацепция – информация за жени

Не трябва да забременявате, докато приемате това лекарство. Ако можете да имате деца, трябва да използвате високоефективна контрацепция (например двойнобариерна контрацепция, като презерватив и диафрагма) по време на лечението и поне 5 седмици след спиране на лечението. Lorlatinib може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви (например противозачатъчни таблетки); поради това хормоналните контрацептиви не може да се считат за високоефективни. Ако хормоналната контрацепция не може да бъде избегната, тя трябва да се използва в комбинация с презерватив. Консултирайте се с Вашия лекар относно правилните методи на контрацепция за Вас и Вашия партньор.

- Контрацепция – информация за мъже

Не трябва да зачевате деца по време на лечението с Lorviqua, тъй като това лекарство може да е вредно за бебето. Ако съществува вероятност да заченете дете, докато приемате това лекарство, трябва да използвате презерватив по време на лечението и поне 14 седмици след завършване на лечението. Консултирайте се с Вашия лекар относно правилните методи на контрацепция за Вас и Вашата партньорка.

- Бременност

- Не приемайте Lorviqua, ако сте бременна, тъй като това може да е вредно за бебето.
- Ако Вашият партньор получава лечение с Lorviqua, той трябва да използва презерватив по време на лечението и поне 14 седмици след завършване на лечението.
- Ако забременеете, докато приемате това лекарство или през 5-те седмици след приема на последната доза, незабавно информирайте Вашия лекар.

- Кърмене

Не кърмете, докато приемате това лекарство и 7 дни след последната доза, тъй като не е известно дали Lorviqua може да преминава в кърмата и следователно да навреди на бебето.

- Фертилитет

Lorviqua може да окаже влияние върху мъжкия фертилитет. Говорете с Вашия лекар за запазване на фертилитета, преди да приемете Lorviqua.

Шофиране и работа с машини

Трябва да обръщате особено внимание по време на шофиране и работа с машини, докато приемате Lorviqua, поради ефектите върху психичното състояние.

Lorviqua съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, се свържете с него, преди да приемете това лекарство.

Lorviqua съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка от 25 mg или 100 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Lorviqua

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

- Препоръчителната доза е една таблетка 100 mg, приемана през устата веднъж дневно.
- Приемайте дозата по едно и също време всеки ден.
- Може да приемате таблетките с храна или между храненията, като избягвате грейпфрут и сок от грейпфрут.
- Поглъщайте таблетките цели и не ги разтрошавайте, не ги дъвчете и не ги разтваряйте.
- Понякога Вашият лекар може да намали Вашата доза, да спре лечението за кратко време или да спре окончателно Вашето лечение, ако не се чувствате добре.

Ако повърнете, след като приемете Lorviqua

Ако повърнете след като приемете дозата Lorviqua, не приемайте допълнителна доза, приемете Вашата следваща доза по обичайното време.

Ако сте приели повече от необходимата доза Lorviqua

Ако случайно приемете твърде много таблетки, незабавно кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Може да се нуждаете от медицинска помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Lorviqua

Какво трябва да направите, ако забравите да приемете таблетка, зависи от това колко време остава до следващата Ви доза.

- Ако следващата Ви доза е след 4 часа или повече, приемете пропуснатата таблетка веднага щом си спомните. След това приемете следващата таблетка по обичайното време.
- Ако следващата Ви доза е след по-малко от 4 часа, пропуснете забравената таблетка. След това приемете следващата таблетка по обичайното време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Lorviqua

От важно значение е да приемате Lorviqua всеки ден, докато Ви е казано от Вашия лекар. Ако не можете да приемате лекарството както Ви е предписал Вашият лекар или мислите, че вече не се нуждаете от него, веднага говорете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции може да са сериозни.

Незабавно информирайте Вашия лекар, ако забележите някои от следните нежелани реакции (вижте също точка 2 Какво трябва да знаете, преди да приемете Lorviqua). Вашият лекар може да понижи Вашата доза, да спре лечението за кратко време или да спре напълно Вашето лечение:

- кашлица, недостиг на въздух, болка в гърдите или влошаване на дихателни проблеми
- забавен пулс (50 удара в минута или по-малко), чувство на умора, замаяване или прималяване, или загуба на съзнание
- болка в корема, болка в гърба, гадене, повръщане, сърбеж или пожълтяване на кожата и очите

- промени в психичното състояние; промени в познавателната способност, включително обърканост, загуба на памет, намалена способност за концентриране; промени на настроението, включващи раздразнителност и чести промени на настроението; промени в говора, включително затруднен говор, като неразбираема реч или забавен говор; или загуба на връзка с реалността, като вярване, виждане или чуване на неща, които не са реални.

Другите нежелани реакции при Lorviqua може да включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- повишение на холестерола и триглицеридите (масти в кръвта, които ще бъдат открити при кръвни изследвания)
- подуване на крайник или на кожата
- проблеми с очите, като затруднено виждане с едното или двете очи, двойно виждане или виждане на искри пред очите
- проблеми с нервите на ръцете и краката, като болка, изтръпване, необичайно усещане за парене или боцкане, затруднено ходене, или трудности при обичайни ежедневни дейности, като писане
- повишено ниво на ензими, наречени липаза и/или амилаза, в кръвта, които ще бъдат открити при кръвни изследвания
- понижен брой на червените кръвни клетки, познато като анемия, което ще бъде открито по време на кръвни изследвания
- диария
- запек
- болка в ставите
- повишаване на телото
- главоболие
- обрив
- мускулна болка
- повишение на кръвното налягане

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 човека

- повишение на кръвната захар

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Lorviqua

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера след „EXP“ и на картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или се вижда, че е отворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези

мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Lorviqua

- Активно вещество: лорлатиниб.
Всяка филмирана таблетка (таблетка) Lorviqua 25 mg съдържа 25 mg лорлатиниб.
Всяка филмирана таблетка (таблетка) Lorviqua 100 mg съдържа 100 mg лорлатиниб.
- Други съставки:
ядро на таблетката: микрокристална целулоза, калциев хидрогенфосфат, натриев нишестен глюколат, магнезиев стеарат.
филмово покритие: хипромелоза, лактоза монохидрат, макрогол, триацетин, титанов диоксид (E171), железен оксид, черен (E172) и железен оксид, червен (E172).

Вижте **Lorviqua съдържа лактоза** и **Lorviqua съдържа натрий** в точка 2.

Как изглежда Lorviqua и какво съдържа опаковката

Lorviqua 25 mg се предлага като кръгли, светлорозови филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „Pfizer“ от едната страна и „25“ и „LLN“ от другата.

Lorviqua 25 mg се предлага в блистери по 10 таблетки, в опаковки, съдържащи 90 таблетки (9 блистера).

Lorviqua 100 mg се предлага като овални, тъмнорозови филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „Pfizer“ от едната страна и „LLN 100“ от другата.

Lorviqua 100 mg се предлага в блистери по 10 таблетки, в опаковки, съдържащи 30 таблетки (3 блистера).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.