

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lorviqua 25 mg filmovertrukne tabletter
Lorviqua 100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Lorviqua 25 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg lorlatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1,58 mg lactosemonohydrat.

Lorviqua 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg lorlatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 4,20 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Lorviqua 25 mg filmovertrukne tabletter

Runde (8 mm) svagt lyserøde filmovertrukne tabletter med øjeblikkelig frigivelse med "Pfizer" præget på den ene side og "25" og "LLN" på den anden side.

Lorviqua 100 mg filmovertrukne tabletter

Ovale (8,5 x 17 mm) mørkt lyserøde filmovertrukne tabletter med øjeblikkelig frigivelse med "Pfizer" præget på den ene side og "LLN 100" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lorviqua, som monoterapi, er indiceret til behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase-positiv (ALK-positiv), fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), der ikke tidligere er behandlet med en ALK-hæmmer.

Lorviqua, som monoterapi, er indiceret til behandling af voksne patienter med ALK-positiv, fremskreden NSCLC ved sygdomsprogression efter behandling med:

- alectinib eller ceritinib, som den første ALK tyrosinkinasehæmmer (TKI) behandling, eller

- crizotinib og mindst en anden ALK TKI.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med lorlatinib skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i administration af lægemidler mod cancer.

Det er nødvendigt at påvise ALK-positiv NSCLC for at kunne udvælge patienter til behandling med lorlatinib, da det er de eneste patienter, hvor der er set gavnlig effekt. Vurdering med hensyn til ALK-positiv NSCLC må kun udføres af laboratorier, der har vist, at de kan håndtere den konkrete teknologi, der skal anvendes. Forkert håndtering af analyserne kan føre til upålidelige resultater.

Dosering

Den anbefalede dosis er 100 mg lorlatinib taget oralt en gang dagligt.

Behandlingsvarighed

Behandlingen med lorlatinib skal fortsættes, til der ses sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Forsinkede eller manglende doser

Hvis der glemmes en dosis Lorviqua, skal den tages så snart, patienten husker det, medmindre der er mindre end 4 timer til den næste dosis. Hvis det er tilfældet, må patienten ikke tage den manglende dosis. Patienter må ikke tage 2 doser samtidig som erstatning for den manglende dosis.

Dosisjusteringer

Dosisafbrydelse eller dosisreduktion kan være påkrævet baseret på individuel sikkerhed og tolerabilitet. Lorlatinibs dosisreduktions-niveauer er opsummeret nedenfor:

- Første dosisreduktion: 75 mg taget oralt en gang dagligt
- Anden dosisreduktion: 50 mg taget oralt en gang dagligt

Lorlatinib skal seponeres permanent, hvis patienten ikke kan tåle dosen på 50 mg oralt en gang dagligt.

Anbefalinger til dosisjusteringer for toksiciteter og for patienter, der udvikler atrioventrikulær blok ses i tabel 1.

Tabel 1. Anbefalede dosisjusteringer af lorlatinib ved bivirkninger

Bivirkning ^a	Dosering af lorlatinib
Hyperkolesterolæmi eller hypertriglyceridæmi	
Let hyperkolesterolæmi (kolesterol mellem ULN og 300 mg/dl eller mellem ULN og 7,75 mmol/l)	Introducér eller regulér den lipidsænkende behandling ^b i henhold til den respektive doseringsanvisning; fortsæt lorlatinib ved samme dosis.
<u>ELLER</u> Moderat hyperkolesterolæmi (kolesterol mellem 301 og 400 mg/dl eller mellem 7,76 og 10,34 mmol/l)	
<u>ELLER</u> Let hypertriglyceridæmi (triglycerider mellem 150 og 300 mg/dl eller 1,71 og 3,42 mmol/l)	

Tabel 1. Anbefalede dosisjusteringer af lorlatinib ved bivirkninger

Bivirkning^a	Dosering af lorlatinib
<p><u>ELLER</u></p> <p>Moderat hypertriglyceridæmi (triglycerider mellem 301 og 500 mg/dl eller 3,43 og 5,7 mmol/l)</p>	
<p>Svær hyperkolesterolæmi (kolesterol mellem 401 og 500 mg/dl eller mellem 10,35 og 12,92 mmol/l)</p> <p><u>ELLER</u></p> <p>Svær hypertriglyceridæmi (triglycerider mellem 501 og 1.000 mg/dl eller 5,71 og 11,4 mmol/l)</p>	<p>Introducér anvendelsen af lipidsænkende behandling^b; hvis patienten i øjeblikket får lipidsænkende terapi, øg dosis af denne behandling^b i henhold til den respektive doseringsanvisning, eller skift til en ny lipidsænkende behandling^b. Fortsæt lorlatinib ved samme dosis uden afbrydelse.</p>
<p>Livstruende hyperkolesterolæmi (kolesterol over 500 mg/dl eller over 12,92 mmol/l)</p> <p><u>ELLER</u></p> <p>Livstruende hypertriglyceridæmi (triglycerider over 1.000 mg/dl eller over 11,4 mmol/l)</p>	<p>Introducér anvendelsen af lipidsænkende behandling^b eller øg dosis af denne behandling^b i henhold til den respektive doseringsanvisning, eller skift til en ny lipidsænkende behandling^b. Tilbagehold lorlatinib indtil der ses forbedring af hyperkolesterolæmi og/eller hypertriglyceridæmi til moderat eller let sværhedsgrad.</p> <p>Genoptag behandlingen ved samme lorlatinibdosis, mens den lipidsænkende behandling^b maksimeres i henhold til den respektive doseringsanvisning.</p> <p>Hvis svær hyperkolesterolæmi og/eller hypertriglyceridæmi recidiverer på trods af maksimal lipidsænkende behandling^b i henhold til den respektive doseringsanvisning, reduceres lorlatinib med 1 dosisniveau.</p>
<p>Virkninger på centralnervesystemet (CNS) (omfatter psykotiske virkninger og ændringer i kognition, humør, mental tilstand eller tale)</p>	
<p>Grad 2: Moderat</p> <p><u>ELLER</u></p> <p>Grad 3: Svær</p>	<p>Tilbagehold dosis, indtil toksicitet er mindre end eller lig med grad 1. Fortsæt derefter lorlatinib ved 1 reduceret dosisniveau.</p>
<p>Grad 4: Livstruende/akut intervention indiceret</p>	<p>Seponér lorlatinib permanent.</p>
<p>Lipase-/amylasestigning</p>	
<p>Grad 3: Svær</p> <p><u>ELLER</u></p> <p>Grad 4: Livstruende/akut intervention indiceret</p>	<p>Tilbagehold lorlatinib, indtil lipase eller amylase vender tilbage til baseline-niveau. Fortsæt derefter lorlatinib ved 1 reduceret dosisniveau.</p>
<p>Interstitiel lungesygdom (ILS)/pneumonitis</p>	
<p>Grad 1: Let</p> <p><u>ELLER</u></p> <p>Grad 2: Moderat</p>	<p>Tilbagehold lorlatinib, indtil symptomerne er vendt tilbage til baseline-niveau og overvej påbegyndelse af kortikosteroider. Fortsæt lorlatinib ved 1 reduceret dosisniveau.</p> <p>Seponér lorlatinib permanent, hvis ILS/pneumonitis recidiverer eller ikke forbedres efter 6 ugers pause fra</p>

Tabel 1. Anbefalede dosisjusteringer af lorlatinib ved bivirkninger

Bivirkning^a	Dosering af lorlatinib
Grad 3: Svær <u>ELLER</u> Grad 4: Livstruende/akut intervention indiceret	lorlatinib og steroidbehandling. Seponér lorlatinib permanent.
Forlængelse af PR-interval/atrioventrikulær (AV-) blok	
Grad 1 AV-blok: Asymptomatisk	Fortsæt lorlatinib ved samme dosis uden afbrydelse. Overvej virkningerne ved samtidig brug af andre lægemidler og vurder og korriger eventuelle elektrolytforstyrrelser, der kan forlænge PR-intervallet. Monitorér nøje EKG/symptomer, der kan være relateret til AV-blok.
Grad 1 AV-blok: Symptomatisk	Tilbagehold lorlatinib. Overvej virkningerne ved samtidig brug af andre lægemidler og vurder og korriger eventuelle elektrolytforstyrrelser, der kan forlænge PR-intervallet. Monitorér nøje EKG/symptomer, der kan være relateret til AV-blok. Hvis symptomerne forsvinder, genoptages behandlingen med lorlatinib ved 1 reduceret dosisniveau.
Grad 2 AV-blok Asymptomatisk	Tilbagehold lorlatinib. Overvej virkningerne ved samtidig brug af andre lægemidler og vurder og korriger eventuelle elektrolytforstyrrelser, der kan forlænge PR-intervallet. Monitorér nøje EKG/symptomer, der kan være relateret til AV-blok. Hvis efterfølgende EKG-målinger ikke viser grad 2 AV-blok, genoptages behandlingen med lorlatinib ved 1 reduceret dosisniveau.
Grad 2 AV-blok Symptomatisk	Tilbagehold lorlatinib. Overvej virkningerne ved samtidig brug af andre lægemidler og vurder og korriger eventuelle elektrolytforstyrrelser, der kan forlænge PR-intervallet. Henvis til hjerteobservation og monitorering. Overvej indsættelse af pacemaker, hvis symptomatisk AV-blok varer ved. Hvis symptomer og grad 2 AV-blok forsvinder, eller hvis patienten vender tilbage til asymptomatisk grad 1 AV-blok, genoptages behandlingen med lorlatinib ved 1 reduceret dosisniveau.
Komplet AV-blok	Tilbagehold lorlatinib. Overvej virkningerne ved samtidig brug af andre lægemidler og vurder og korriger eventuelle elektrolytforstyrrelser, der kan forlænge PR-intervallet. Henvis til hjerteobservation og monitorering. Indsættelse af pacemaker kan være indiceret for svære symptomer forbundet med AV-blok. Hvis AV-blok ikke forsvinder, kan en indsættelse af en permanent pacemaker overvejes. Hvis en pacemaker indsættes, genoptages behandlingen med lorlatinib ved fuld dosis. Hvis der ikke indsættes en pacemaker, genoptages behandlingen med lorlatinib ved 1 reduceret dosisniveau først, når symptomerne er forsvundet, og PR-intervallet er mindre end 200 msek.

Tabel 1. Anbefalede dosisjusteringer af lorlatinib ved bivirkninger

Bivirkning ^a	Dosering af lorlatinib
Hypertension	
Grad 3 (SBT større end eller lig med 160 mmHg eller DBT* større end eller lig med 100 mmHg; medicinsk intervention indiceret; mere end ét blodtrykssænkende lægemiddel eller mere intensiv behandling end tidligere anvendt)	Tilbagehold lorlatinib, indtil hypertension er forbedret til grad 1 eller derunder (SBT mindre end 140 mmHg og DBT mindre end 90 mmHg). Genoptag derefter lorlatinib ved den samme dosis. Hvis grad 3 hypertension recidiverer, tilbageholdes lorlatinib, indtil der er sket bedring til grad 1 eller derunder. Genoptag derefter behandlingen ved en reduceret dosis. Hvis der ikke kan opnås tilstrækkelig kontrol af hypertension med optimal medicinsk behandling, skal lorlatinib seponeres permanent.
Grad 4 (livstruende konsekvenser, akut intervention indiceret)	Tilbagehold lorlatinib, indtil der er sket bedring til grad 1 eller derunder. Genoptag derefter behandlingen ved en reduceret dosis, eller seponer lorlatinib permanent. Hvis grad 4 hypertension recidiverer, skal lorlatinib seponeres permanent.
Hyperglykæmi	
Grad 3 <u>ELLER</u> Grad 4 (persistent hyperglykæmi over 250 mg/dl på trods af optimal antihyperglykæmisk behandling)	Tilbagehold lorlatinib, indtil der er opnået tilstrækkelig kontrol af hyperglykæmi. Genoptag derefter behandlingen med lorlatinib ved den næste lavere dosis. Hvis der ikke kan opnås tilstrækkelig hyperglykæmisk kontrol med optimal medicinsk behandling, skal lorlatinib seponeres permanent.
Andre bivirkninger	
Grad 1: Let <u>ELLER</u> Grad 2: Moderat	Overvej ingen dosisjustering eller reducer med 1 dosisniveau, efter den kliniske indikation.
Større end eller lig med grad 3: Svær	Tilbagehold lorlatinib, indtil symptomer forbedres til mindre end eller lig med grad 2 eller baseline. Fortsæt derefter lorlatinib ved 1 reduceret dosisniveau.

Forkortelser: CNS=centralnervesystem; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; DBT=diastolisk blodtryk; EKG=elektrokardiogram; HMG CoA=3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A; NCI=National Cancer Institute; SBT= systolisk blodtryk; ULN=upper limit of normal (øvre normalgrænse).

^a Kategorierne er baseret på NCI CTCAE-klassificering

^b Lipidsænkende behandling kan omfatte: HMG CoA-reduktasehæmmer, nikotinsyre, fibrinsyrederivater eller ethylestere af omega-3-fedtsyrer.

Stærke cytochrom P-450 (CYP) 3A4/5-hæmmere

Samtidig anvendelse af lorlatinib med lægemidler, der er stærke CYP3A4/5-hæmmere og produkter med grapefrugtsaft kan øge lorlatinibs plasmakoncentration. Overvej et alternativt samtidigt lægemiddel med mindre risiko for at hæmme CYP3A4/5 (se pkt. 4.5). Hvis en stærk CYP3A4/5-hæmmer skal administreres samtidigt, skal startdosis af 100 mg lorlatinib en gang dagligt reduceres til 75 mg en gang dagligt (se pkt. 4.5 og 5.2). Hvis samtidig anvendelse af den stærke CYP3A4/5-hæmmer seponeres, bør behandlingen med lorlatinib genoptages ved den dosis, der anvendtes før påbegyndelsen af den stærke CYP3A4/5-hæmmer og efter en udvaskningsperiode på 3 til 5 halveringstider af den stærke CYP3A4/5-hæmmer.

Særlige populationer

Ældre patienter (≥ 65 år)

Grundet de begrænsede data for denne population kan der ikke gives nogen dosis anbefaling for patienter i alderen 65 år og ældre (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med normal nyrefunktion og let eller moderat nedsat nyrefunktion [estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR): ≥ 30 ml/min]. En reduceret dosis lorlatinib anbefales hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min), f.eks. en startdosis på 75 mg taget oralt én gang dagligt (se pkt. 5.2). Der findes ingen oplysninger vedrørende patienter i dialyse.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen information om lorlatinib hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Derfor anbefales lorlatinib ikke hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Lorlatinibs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Lorviqua er til oral anvendelse.

Patienterne skal opfordres til at tage deres dosis lorlatinib på omtrent samme tidspunkt hver dag med eller uden mad (se pkt. 5.2). Tabletterne skal synkes hele (tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles, inden de synkes). Tabletterne må ikke indtages, hvis de er gået i stykker, revnede eller på anden måde ikke er intakte.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig anvendelse af stærke CYP3A4/5-inducere (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hyperlipidæmi

Anvendelsen af lorlatinib er blevet forbundet med øgning i serumkolesterol og triglycerider (se pkt. 4.8). Mediantiden til forekomst af kraftig øgning af serumkolesterol og triglycerider er henholdsvis 104 dage (interval: 29 til 518 dage) og 120 dage (interval: 15 til 780 dage). Serumkolesterol og triglycerider skal monitoreres før behandlingen med lorlatinib og 2, 4 og 8 uger efter start af behandling med lorlatinib og regelmæssigt derefter. Initier behandling med eller øg dosis af lipidsænkende lægemidler, hvis indiceret (se pkt. 4.2).

Virksomheder i centralnervesystemet

Der er blevet observeret virkninger i centralnervesystemet hos patienter, der fik lorlatinib, herunder psykotiske virkninger og ændringer af den kognitive funktion, humør, mental tilstand eller tale (se pkt. 4.8). Det kan være nødvendigt med en dosisjustering eller seponering for de patienter, der udvikler virkninger i centralnervesystemet (se pkt. 4.2).

Atrioventrikulær blok

Lorlatinib blev undersøgt i en patientpopulation, der ekskluderede patienter med grad 2 eller grad 3

AV-blok (medmindre de havde pacemaker) eller AV-blok med et PR-interval på > 220 msek. Der er blevet indberettet om forlængelse af PR-interval og AV-blok hos patienter, der fik lorlatinib (se pkt. 5.2). Der skal tages et elektrokardiogram (EKG) før påbegyndelse af behandlingen med lorlatinib og månedligt derefter, særligt hos patienter med prædisponerende tilstande mht. forekomst af klinisk signifikante hjertehændelser. Det kan være nødvendigt med en dosisjustering for de patienter, der udvikler AV-blok (se pkt. 4.2).

Fald i venstre ventrikels uddrivningsfraktion

Der er rapporteret fald i venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) hos patienter, der fik lorlatinib, og som havde baseline-måling og mindst én opfølgende måling af LVEF. Ud fra de foreliggende data fra kliniske studier er det ikke muligt at bestemme en årsagssammenhæng mellem ændringer i hjertets kontraktilitet og lorlatinib. Hos patienter med kardiale risikofaktorer eller med tilstande, der kan påvirke LVEF, skal kardiologisk monitorering, herunder måling af LVEF ved baseline og under behandling, overvejes. Hos patienter, som udvikler relevante kardiale symptomer under behandlingen, skal kardiologisk monitorering, herunder måling af LVEF, overvejes.

Lipase- og amylasestigning

Der er forekommet stigninger i lipase og/eller amylase hos patienter, der fik lorlatinib (se pkt. 4.8). Mediantiden til forekomst af stigning i serumlipase og -amylase er henholdsvis 141 dage (interval: 1 til 1091 dage) og 138 dage (interval: 1 til 1112 dage). Risiko for pankreatitis bør overvejes hos patienter, der får lorlatinib pga. samtidig hypertriglyceridæmi og/eller en potentiel intrinsik mekanisme. Patienter skal monitoreres for lipase- og amylasestigninger før start af lorlatinibbehandling og regelmæssigt derefter i henhold til den kliniske indikation (se pkt. 4.2).

Interstitiel lungesygdom/pneumonitis

Der er forekommet alvorlige eller livstruende pulmonale bivirkninger svarende til ILS/pneumonitis ved anvendelse af lorlatinib (se pkt. 4.8). De patienter, der får en forværring af respirationssymptomer, der tyder på ILS/pneumonitis (f.eks. dyspnø, hoste og feber), skal straks evalueres med henblik på ILS/pneumonitis. Lorlatinib skal tilbageholdes og/eller seponeres permanent, baseret på sværhedsgrad (se pkt. 4.2).

Hypertension

Der er indberettet hypertension hos patienter, der fik lorlatinib (se pkt. 4.8). Blodtrykket skal være kontrolleret, før behandling med lorlatinib påbegyndes. Blodtrykket skal monitoreres efter 2 uger og derefter mindst én gang om måneden under behandling med lorlatinib. Lorlatinib skal tilbageholdes og genoptages ved en reduceret dosis eller seponeres permanent, baseret på sværhedsgrad (se pkt. 4.2).

Hyperglykæmi

Hyperglykæmi er forekommet hos patienter, der fik lorlatinib (se pkt. 4.8). Fastende serumglukose bør vurderes før påbegyndelse af lorlatinib og derefter monitoreres periodisk i henhold til nationale retningslinjer. Lorlatinib skal tilbageholdes og genoptages ved en reduceret dosis eller seponeres permanent, baseret på sværhedsgrad (se pkt. 4.2).

Lægemedelinteraktioner

I et studie med raske frivillige blev samtidig anvendelse af lorlatinib og rifampin, en stærk CYP3A4/5-inducer, forbundet med stigninger i alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) uden en stigning af total-bilirubin og alkalisk phosphatase (se pkt. 4.5). Samtidig anvendelse af en stærk CYP3A4/5-inducer er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5). Der sås ingen klinisk relevante ændringer i leverfunktionstests hos raske personer efter administration af en kombination af lorlatinib med den moderate CYP3A4/5-inducer modafinil (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af lorlatinib med CYP3A4/5-substrater med snævert terapeutisk indeks, herunder, men ikke begrænset til, alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, hormonal kontraktion, pimozid, quinidin, sirolimus og tacrolimus, skal undgås, da koncentrationen af disse lægemidler kan reduceres af lorlatinib (se pkt. 4.5).

Fertilitet og graviditet

Under behandling med lorlatinib og i mindst 14 uger efter den sidste dosis, skal mandlige patienter med fertile kvindelige partnere anvende effektiv kontraktion, herunder kondom, og mandlige patienter med gravide partnere skal anvende kondom (se pkt. 4.6). Den mandlige fertilitet kan blive kompromitteret under behandling med lorlatinib (se pkt. 5.3). Mænd bør søge rådgivning vedrørende bevarelse af fertiliteten inden behandling. Fertile kvinder skal rådes til at undgå at blive gravide, mens de tager lorlatinib. En meget effektiv, ikke-hormonel kontraktionsmetode er påkrævet til kvindelige patienter under behandling med lorlatinib, eftersom lorlatinib kan ødelægge virkningen af hormonal prævention (se pkt. 4.5 og 4.6). Hvis det ikke er muligt at undgå hormonal kontraktion, skal der ud over den hormonelle metode bruges kondom. Der skal fortsat bruges effektiv kontraktion i mindst 35 dage efter afsluttet behandling (se punkt 4.6). Det vides ikke, om lorlatinib påvirker den kvindelige fertilitet.

Lactoseintolerans

Dette lægemiddel indeholder lactose som et hjælpestof. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucosegalactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 25 mg og 100 mg tablet, dvs. det er i det væsentlige ”natriumfrit”, og patienter på natriumfattig diæt skal informeres herom.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

In vitro-data indikerer, at lorlatinib primært metaboliseres af CYP3A4 og uridindiphosphat-glucuronosyltransferase (UGT)1A4, med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 og UGT1A3.

Lægemidlers virkning på lorlatinib

CYP3A4/5-inducere

Rifampin, en stærk CYP3A4/5-inducer, administreret ved orale doser på 600 mg en gang dagligt i 12 dage, reducerede middelværdien for arealet under kurven (AUC_{inf}) for lorlatinib med 85 % og C_{max} med 76 % i en enkelt 100 mg oral dosis lorlatinib hos raske frivillige. Der blev også observeret stigninger i ASAT og ALAT. Samtidig administration af lorlatinib med stærke CYP3A4/5-inducere (f.eks. rifampicin, carbamazepin, enzalutamid, mitotan, phenytoin og prikbladet perikum) kan reducere lorlatinibs plasmakoncentration. Anvendelsen af en stærk CYP3A4/5-inducer sammen med lorlatinib er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4). Der sås ingen klinisk relevante ændringer i leverfunktionstestresultater efter administration af kombinationen bestående af en enkelt 100 mg oral dosis lorlatinib med den moderate CYP3A4/5-inducer modafinil (400 mg én gang dagligt i 19 dage) hos raske frivillige. Samtidig anvendelse af modafinil havde ikke nogen klinisk relevant indvirkning på lorlatinibs farmakokinetik.

CYP3A4/5-hæmmere

Itraconazol, en stærk CYP3A4/5-hæmmer, administreret ved orale doser på 200 mg en gang dagligt i 5 dage, øgede middel- AUC_{inf} for lorlatinib med 42 % og C_{max} med 24 % for en enkelt 100 mg oral

dosis lorlatinib hos raske frivillige. Samtidig administration af lorlatinib med stærke CYP3A4/5-hæmmere (f.eks. boceprevir, cobicistat, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, troleandomycin, voriconazol, ritonavir, paritaprevir i kombination med ritonavir og ombitasvir og/eller dasabuvir samt ritonavir i kombination med enten elvitegravir, indinavir, lopinavir eller tipranavir) kan øge lorlatinibs plasmakoncentration. Grapefrugtprodukter kan også øge lorlatinibs plasmakoncentration og skal undgås. Overvej et alternativt samtidigt lægemiddel med mindre risiko for at hæmme CYP3A4/5. Hvis en stærk CYP3A4/5-hæmmer skal administreres samtidigt, anbefales en dosisreduktion af lorlatinib (se pkt. 4.2).

Lorlatinibs virkning på andre lægemidler

CYP3A4/5-substrater

In vitro-studier indikerede, at lorlatinib er en tidsafhængig hæmmer samt en inducer af CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg oralt en gang dagligt i 15 dage reducerede AUC_{inf} og C_{max} af en enkelt oral 2 mg dosis midazolam (et sensitivt CYP3A-substrat) med henholdsvis 61 % og 50 %; derfor er lorlatinib en moderat CYP3A-inducer. Derfor skal samtidig administration af lorlatinib med CYP3A4/5-substrater med snævert terapeutisk indeks, herunder, men ikke begrænset til, alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, hormonel kontraktion, pimozid, quinidin, sirolimus og tacrolimus, undgås, da koncentrationen af disse lægemidler kan reduceres af lorlatinib (se pkt. 4.4).

CYP2B6-substrater

Lorlatinib 100 mg en gang dagligt i 15 dage reducerede AUC_{inf} og C_{max} i en enkelt 100 mg oral dosis bupropion (et kombineret CYP2B6- og CYP3A4-substrat) med hhv. 49,5 % og 53 %. Dermed er lorlatinib en svag inducer af CYP2B6, og dosisjustering er ikke nødvendig, når lorlatinib anvendes i kombination med lægemidler, der primært metaboliseres af CYP2B6.

CYP2C9- substrater:

Lorlatinib 100 mg en gang dagligt i 15 dage reducerede AUC_{inf} og C_{max} i en enkelt 500 mg oral dosis tolbutamid (et sensitivt CYP2C9-substrat) med hhv. 43 % og 15 %. Dermed er lorlatinib en svag inducer af CYP2C9, og dosisjustering er ikke nødvendig for lægemidler, der primært metaboliseres af CYP2C9. Patienter skal dog monitoreres ved samtidig behandling med lægemidler med snævre terapeutiske indekser, der metaboliseres af CYP2C9 (f.eks. couramin-antikoagulantia).

UGT-substrater

Lorlatinib 100 mg en gang dagligt i 15 dage reducerede AUC_{inf} og C_{max} i en enkelt 500 mg oral dosis acetaminophen (et UGT-, SULT- og CYP1A2-, 2A6-, 2D6- og 3A4-substrat) med hhv. 45 % og 28 %. Dermed er lorlatinib en svag inducer af UGT, og dosisjustering er ikke nødvendig for lægemidler, der primært metaboliseres af UGT. Patienter skal dog monitoreres ved samtidig behandling med lægemidler med snævre terapeutiske indekser, der metaboliseres af UGT.

P-glycoproteinsubstrater

Lorlatinib 100 mg en gang dagligt i 15 dage reducerede AUC_{inf} og C_{max} i en enkelt 60 mg oral dosis fexofenadin (et sensitivt P-glycoprotein (P-gp) -substrat) med hhv. 67 % og 63 %. Dermed er lorlatinib en moderat inducer af P-gp. Lægemidler, der er P-gp-substrater med snævre terapeutiske indekser (f.eks. digoxin, dabigatranetexilat), skal anvendes med forsigtighed i kombination med lorlatinib på grund af sandsynligheden for reducerede plasmakoncentrationer af disse substrater.

In vitro-hæmnings- og induktionsstudier af andre CYP-enzymmer

Lorlatinib har *in vitro* en lav risiko for at forårsage lægemiddelinteraktioner ved induktion af CYP1A2.

In vitro-studier med andre lægemiddeltransportører end P-gp

In vitro-studier indikerede, at lorlatinib muligvis kan hæmme BCRP (mave-tarm-kanalen), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 og OAT3 ved klinisk relevante koncentrationer. Lorlatinib skal anvendes med forsigtighed i kombination med substrater af BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 og OAT3, eftersom klinisk relevante ændringer i plasmaeksposeringen for disse substrater ikke kan udelukkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/prævention til mænd og kvinder

Fertile kvinder skal rådes til at undgå at blive gravide, mens de får lorlatinib. En meget effektiv, ikke-hormonel kontraceptionsmetode er påkrævet til kvinder under behandling med lorlatinib. Dette skyldes, at lorlatinib kan ødelægge virkningen af hormonal kontraception (se pkt. 4.4 og 4.5). Hvis det ikke er muligt at undgå hormonal kontraception, skal der ud over den hormonelle metode bruges kondom. Der skal fortsat bruges effektiv kontraception i mindst 35 dage efter afsluttet behandling.

Under behandling med lorlatinib og i mindst 14 uger efter den sidste dosis, skal mænd med fertile kvindelige partnere anvende effektiv kontraception, herunder et kondom, og mænd med gravide partnere skal anvende kondom.

Graviditet

Dyreforsøg har påvist embryo-føtal toksicitet (se pkt. 5.3). Der er ingen data fra anvendelse af lorlatinib til gravide kvinder. Lorlatinib kan medføre fosterskader, hvis det administreres til gravide kvinder.

Lorlatinib anbefales ikke under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om lorlatinib/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Lorlatinib må ikke anvendes under amning. Amning skal ophøre under behandling med lorlatinib og i 7 dage efter den sidste dosis.

Fertilitet

På grundlag af ikke-kliniske sikkerhedsresultater kan mænds fertilitet blive kompromitteret under behandling med lorlatinib (se pkt. 5.3). Det er ikke kendt, om lorlatinib påvirker den kvindelige fertilitet. Mænd bør søge rådgivning omkring bevarelse af fertiliteten inden behandling.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lorlatinib påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der skal udvises forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner, da patienter kan opleve virkninger i centralnervesystemet (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger var hyperkolesterolemie (81,1 %), hypertriglyceridæmi (67,2 %), ødem (55,7 %), perifer neuropati (43,7 %), vægtstigning (30,9 %), kognitive virkninger

(27,7 %), træthed (27,3 %), artralgi (23,5 %), diarré (22,9 %) og virkninger på humøret (21,0 %).

Der blev indberettet alvorlige bivirkninger hos 7,4 % af de patienter, der fik lorlatinib. De hyppigst forekommende alvorlige lægemiddelbivirkninger var kognitive virkninger og pneumonitis.

Der blev foretaget dosisreduktion grundet bivirkninger hos 20,0 % af de patienter, der fik lorlatinib. De mest almindelige bivirkninger, der førte til dosisreduktion var ødem og perifer neuropati. Der blev foretaget en permanent seponering af behandlingen forbundet med bivirkninger hos 3,2 % af de patienter, der fik lorlatinib. De hyppigste bivirkninger, der førte til permanent seponering, var kognitive virkninger, perifer neuropati, pneumonitis og psykotiske virkninger.

Skema over bivirkninger

Tabel 2 præsenterer bivirkninger, der forekom hos 476 voksne patienter fra studie A (N=327) og CROWN-studiet (N=149), der blev behandlet med lorlatinib 100 mg en gang dagligt og havde fremskreden NSCLC.

Bivirkningerne angivet i Tabel 2 er angivet efter systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne listet efter hyppighed i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende medicinsk alvorlighed.

Tabel 2. Bivirkninger

Systemorganklasse og bivirkninger	Hyppighedskategori	Alle grader %	Grad 3-4 %
Blod og lymfesystem Anæmi	Meget almindelig	18,5	4,2
Metabolisme og ernæring Hyperkolesterolaemi ^a Hypertriglyceridaemi ^b Hyperglykæmi [*]	Meget almindelig Meget almindelig Almindelig	81,1 67,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Psykiske forstyrrelser Virkninger på humøret ^c Psykotiske virkninger ^d Ændringer i mental tilstand	Meget almindelig Almindelig Almindelig	21,0 6,5 2,0	1,5 0,4 1,7
Nervesystemet Kognitive virkninger ^e Perifer neuropati ^f Hovedpine Virkninger på talen ^g	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig	27,7 43,7 17,9 8,2	2,9 2,7 0,6 0,6
Øjne Synsforstyrrelser ^h	Meget almindelig	17,2	0,2
Vaskulære sygdomme Hypertension [*]	Meget almindelig	13,0	6,1
Luftveje, thorax og mediastinum Pneumonitis ⁱ	Almindelig	1,9	0,6
Mave-tarm-kanalen Diarré Kvalme Forstoppelse	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig	22,9 17,6 17,4	1,5 0,6 0,2
Hud og subkutane væv Udslæt ^j	Meget almindelig	13,7	0,2
Knogler, led, muskler og bindevæv Artralgi Myalgi ^k	Meget almindelig Meget almindelig	23,5 19,3	0,8 0,2

Systemorganklasse og bivirkninger	Hypighedskategori	Alle grader %	Grad 3-4 %
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Ødem ^l	Meget almindelig	55,7	2,7
Træthed ^m	Meget almindelig	27,3	1,3
Undersøgelser			
Vægtstigning	Meget almindelig	30,9	10,1
Forhøjet lipase	Meget almindelig	12,4	6,9
Forhøjet amylase	Meget almindelig	11,3	2,7
PR forlængelse i elektrokardiogram	Ikke almindelig	0,8	0

Bivirkninger, der repræsenterer det samme medicinske begreb eller den samme lidelse, blev grupperet sammen og indberettet som en enkelt bivirkning i tabellen ovenfor. Termerne, der rent faktisk blev indberettet i studierne, og som bidrog til den relevante bivirkning, er angivet i parentes, som angivet nedenfor.

- ^a Hyperkolesterolæmi (herunder forhøjet kolesterol i blodet, hyperkolesterolæmi).
- ^b Hypertriglyceridæmi (herunder forhøjet triglycerider i blodet, hypertriglyceridæmi).
- ^c Virkninger på humøret (herunder affektiv lidelse, affektabilitet, aggression, agitation, vrede, angst, bipolar lidelse I, nedtrykthed, depression, depressive symptomer, eufori, irritabilitet, mani, ændret humør, humørsvingninger, panikanfald, personlighedsændring, stress).
- ^d Psykotiske virkninger (herunder auditive hallucinationer, hallucinationer, visuelle hallucinationer)
- ^e Kognitive virkninger (herunder hændelser fra systemorganklassen Nervesystemet: amnesi, kognitiv forstyrrelse, demens, opmærksomhedsforstyrrelse, nedsat hukommelsesfunktion, psykisk svækkelse, og også inklusive hændelser fra systemorganklassen Psykiske forstyrrelser: mangel på opmærksomhed/hyperaktivitet, konfusionstilstand, delirium, desorientering, læsebesvær). Inden for disse virkninger blev termer fra systemorganklassen Nervesystemet hyppigere indberettet end termer fra systemorganklassen Psykiske forstyrrelser.
- ^f Perifer neuropati (herunder en brændende fornemmelse, dysæstesi, myrekryb, gangforstyrrelse, hypoæstesi, motorisk dysfunktion, muskelsvækkelse, neuralgi, perifer neuropati, neurotoksicitet, paræstesi, perifer, motorisk neuropati, perifer, sensorisk neuropati, peroneal nerveparese, sensorisk forstyrrelse).
- ^g Virkninger på talen (dysartri, langsom tale, taleforstyrrelse).
- ^h Synsforstyrrelser (herunder diplopi, fotofobi, fotopsi, sløret syn, nedsat synsskarphed, synsnedsættelse, mouches volantes).
- ⁱ Pneumonitis (herunder interstitiel lungesygdom, lungeopacitet, pneumonitis)
- ^j Udslæt (herunder akneiform dermatitis, makulopapuløst udslæt, pruritisk udslæt, udslæt)
- ^k Myalgi (herunder muskuloskeletale smerter, myalgi)
- ^l Ødem (herunder generaliseret ødem, ødem, perifert ødem, perifer hævelse, hævelse).
- ^m Træthed (herunder asteni, træthed).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hyperkolesterolæmi/hypertriglyceridæmi

Bivirkninger med øget serumkolesterol eller triglycerider blev indberettet hos henholdsvis 81,1 % og 67,2 % af patienterne. Af disse forekom lette eller moderate bivirkninger med hyperkolesterolæmi eller hypertriglyceridæmi hos henholdsvis 62,8 % og 47,9 % af patienterne (se pkt. 4.4). Mediantiden til forekomst af både hyperkolesterolæmi og hypertriglyceridæmi var 15 dage (interval for hyperkolesterolæmi: 1 til 784 dage; interval for hypertriglyceridæmi: 1 til 796 dage). Medianvarigheden af hyperkolesterolæmi og hypertriglyceridæmi var henholdsvis 451 og 427 dage.

Virkninger i centralnervesystemet

Bivirkninger i centralnervesystemet var primært kognitive påvirkninger (27,7 %), virkninger på humøret (21,0 %), virkninger på talen (8,2 %) og psykotiske virkninger (6,5 %) og var generelt lette, forbigående og spontant reversible ved dosisforsinkelse og/eller dosisreduktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Den hyppigste kognitive påvirkning af en hvilken som helst grad var nedsat hukommelsesfunktion (11,3 %) og de hyppigste bivirkninger af grad 3 og 4 var konfusionstilstand og kognitive lidelser (henholdsvis 1,7 og 0,8 %). Den hyppigste indvirkning på humøret af en hvilken som helst grad var angst (6,5 %), og de hyppigste bivirkninger af grad 3 og 4 var irritabilitet og depression (henholdsvis 0,8 % og 0,4 %). Den hyppigste virkning på talen af en hvilken som helst grad var dysartri (4,0 %), og for bivirkninger af grad 3 og 4 var det dysartri, langsom tale og taleforstyrrelse (0,2 % hver). Den hyppigste psykotiske virkning (alle grader) var hallucinationer (3,7 %), og de hyppigste reaktioner af

grad 3 eller 4 var hallucinationer, auditive hallucinationer og visuelle hallucinationer (0,3 % hver). Mediantid til indtræden af kognitive påvirkninger, virkninger på humøret, virkninger på talen og psykotiske virkninger var henholdsvis 109, 43, 49 og 23 dage. Medianvarighed af kognitive påvirkninger, virkninger på humøret, virkninger på talen og psykotiske virkninger var henholdsvis 223, 143, 147 og 74 dage.

Hypertension

Bivirkninger med hypertension blev rapporteret hos 13 % af patienterne fra studie A og CROWN (B7461006). Af disse forekom lette eller moderate bivirkninger med hypertension hos 6,9 % af patienterne (se pkt. 4.4). Mediantiden til forekomst af hypertension var 208 dage (interval: 1 til 1.028 dage). Medianvarigheden af hypertension var 219 dage.

Hyperglykæmi

Bivirkninger med hyperglykæmi blev rapporteret hos 9,2 % af patienterne fra studie A og CROWN (B7461006). Af disse forekom lette eller moderate bivirkninger med hyperglykæmi hos 6,1 % af patienterne (se pkt. 4.4). Mediantiden til forekomst af hyperglykæmi var 145 dage (interval: 1 til 1.058 dage). Medianvarigheden af hyperglykæmi var 113 dage.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Behandling af overdosering med lægemidlet består af generelle støtteforanstaltninger. I betragtning af den dosisafhængige virkning på PR-intervallet, anbefales EKG-monitorering. Der er ingen antidot mod lorlatinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01ED05

Virkningsmekanisme

Lorlatinib er en selektiv adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiv hæmmer af ALK og c-ros-onkogen 1 (ROS1) tyrosinkinase.

I ikke-kliniske studier hæmmede lorlatinib de katalytiske aktiviteter af ikke-muteret ALK og klinisk relevante ALK-mutantkinaser i rekombinant enzym- og cellebaserede analyser. Lorlatinib udviste markant antitumor-aktivitet hos mus, der bar tumor-xenografter, der udtrykker pighuds-mikrotubulus-associeret protein-lignende 4 (EML4) fusioner med ALK variant 1 (v1), herunder ALK-mutationerne L1196M, G1269A, G1202R og I1171T. To af disse ALK-mutanter, G1202R og I1171T, vides at udvise resistens over for alectinib, brigatinib, ceritinib og crizotinib. Lorlatinib kunne også penetrere blod-hjerne-barrieren. Lorlatinib viste aktivitet hos mus, der bar ortotopisk EML4-ALK eller EML4-ALK^{L1196M} hjernetumorimplantater.

Klinisk virkning

Tidligere ubehandlet ALK-positiv, fremskreden NSCLC (CROWN-studiet)

Virkingen af lorlatinib til behandling af patienter med ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere havde

modtaget systemisk behandling for sygdom med metastaser, blev fastlagt i et ikke-blindet, randomiseret, aktivt kontrolleret multicenterstudie B7461006 (CROWN-studiet). Patienterne skulle have en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancestatus på 0-2 og ALK-positiv NSCLC i henhold til VENTANA ALK (D5F3)-CDx-analysen. Neurologisk stabile patienter med behandlede eller ubehandlede asymptomatiske CNS-metastaser, herunder leptomeningeale metastaser, var egnede. Patienterne skulle have afsluttet strålebehandling, herunder stereotaktisk eller partiel strålebehandling af hjernen, højst 2 uger før randomisering; strålebehandling af hele hjernen højst 4 uger før randomisering.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage lorlatinib 100 mg oralt en gang dagligt eller crizotinib 250 mg oralt 2 gange dagligt. Randomisering blev stratificeret efter etnisk oprindelse (asiatisk vs. ikke-asiatisk) samt tilstedeværelsen eller fraværet af CNS-metastaser ved *baseline*. Behandling af begge grupper fortsatte til sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Det primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS) i henhold til blindet, uafhængig, central gennemgang (*Blinded Independent Central Review (BICR)*) i henhold til *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)* version 1.1 (v1.1). Andre effektmål var samlet overlevelse (OS), PFS ud fra investigators vurdering, PFS2 og data fra BICR vedrørende tumorvurdering, herunder objektiv responsrate (ORR), responsvarighed (DOR) og tid til intrakraniell progression (IC-TTP). Hos patienter med CNS-metastaser ved *baseline* var intrakraniell, objektiv responsrate (IC-ORR) og intrakraniell responsvarighed (IC-DOR), begge i henhold til BICR, yderligere effektmål.

I alt 296 patienter blev randomiseret til lorlatinib (n=149) eller crizotinib (n=147). De demografiske karakteristika for hele studiepopulationen var: medianalder 59 år (interval: 26 til 90 år), alder \geq 65 år (35 %), 59 % kvinder, 49 % hvide, 44 % asiatiske og 0,3 % sorte. De fleste patienter havde adenocarcinom (95 %) og aldrig røget (59 %). Metastaser i centralnervesystemet, bestemt af BICR-neuroradiologer, var til stede hos 26 % (n=78) af patienterne, hvoraf 30 patienter havde målbare CNS-læsioner.

Resultater fra CROWN-studiet er opsummeret i tabel 3. På skæringstidspunktet for data var OS-data og PFS2-data ikke færdige.

Tabel 3. Oversigt over effektresultater i CROWN-studiet

Effektparameter	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147
Medianvarighed af opfølgning, måneder (95 % CI) ^a	18 (16, 20)	15 (13, 18)
Progressionsfri overlevelse iht. BICR		
Antal patienter med hændelse, n (%)	41 (28 %)	86 (59 %)
Progressiv sygdom, n (%)	32 (22 %)	82 (56 %)
Dødsfald, n (%)	9 (6 %)	4 (3 %)
Median, måneder (95 % CI) ^a	NE (NE, NE)	9 (8, 11)
Hazard ratio (95 % CI) ^b	0,28 (0,19, 0,41)	
p-værdi [*]	< 0,0001	
Samlet overlevelse		
Antal patienter med hændelse, n (%)	23 (15 %)	28 (19 %)
Median, måneder (95 % CI) ^a	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio 95 % CI ^b	0,72 (0,41, 1,25)	
Progressionsfri overlevelse iht. INV		
Antal patienter med hændelse, n (%)	40 (27 %)	104 (71 %)
Progressiv sygdom, n (%)	34 (23 %)	99 (67 %)
Dødsfald, n (%)	6 (4 %)	5 (3 %)
Median, måneder (95 % CI) ^a	NE (NE, NE)	9 (7, 11)
Hazard ratio (95 % CI) ^b	0,21 (0,14, 0,31)	
p-værdi [*]	< 0,0001	

Effektparameter	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147
Samlet respons iht. BICR		
Samlet responsrate, n (%)	113 (76 %)	85 (58 %)
(95 % CI) ^c	(68, 83)	(49, 66)
Tid til intrakraniel progression		
Median, måneder (95 % CI) ^a	NE (NE, NE)	16,6 (11, NE)
Hazard ratio (95 % CI) ^b	0,07 (0,03, 0,17)	
Responsvarighed		
Antal respondenter	113	85
Median, måneder (95 % CI) ^a	NE (NE, NE)	11 (9, 13)
Samlet intrakranielt respons hos patienter med målbare CNS-læsioner ved <i>baseline</i>		
	N=17	N=13
Intrakraniel responsrate, n (%)	14 (82 %)	3 (23 %)
(95 % CI) ^c	(57, 96)	(5, 54)
Komplet responsrate	71 %	8 %
Responsvarighed		
Antal respondenter	14	3
Median, måneder (95 % CI) ^a	NE (NE, NE)	10 (9, 11)
Samlet intrakranielt respons hos patienter med målbare eller ikke-målbare CNS-læsioner ved <i>baseline</i>		
	N=38	N=40
Intrakraniel responsrate, n (%)	25 (66 %)	8 (20 %)
(95 % CI) ^c	(49, 80)	(9, 36)
Komplet responsrate	61 %	15 %
Responsvarighed		
Antal respondenter	25	8
Median, måneder (95 % CI) ^a	NE (NE, NE)	9 (6, 11)

Forkortelser: BICR=blindet, uafhængig central gennemgang; CI=konfidensinterval; CNS=centralnervesystemet; INV=investigators vurdering; N/n=antal patienter; NE=kan ikke anslås.

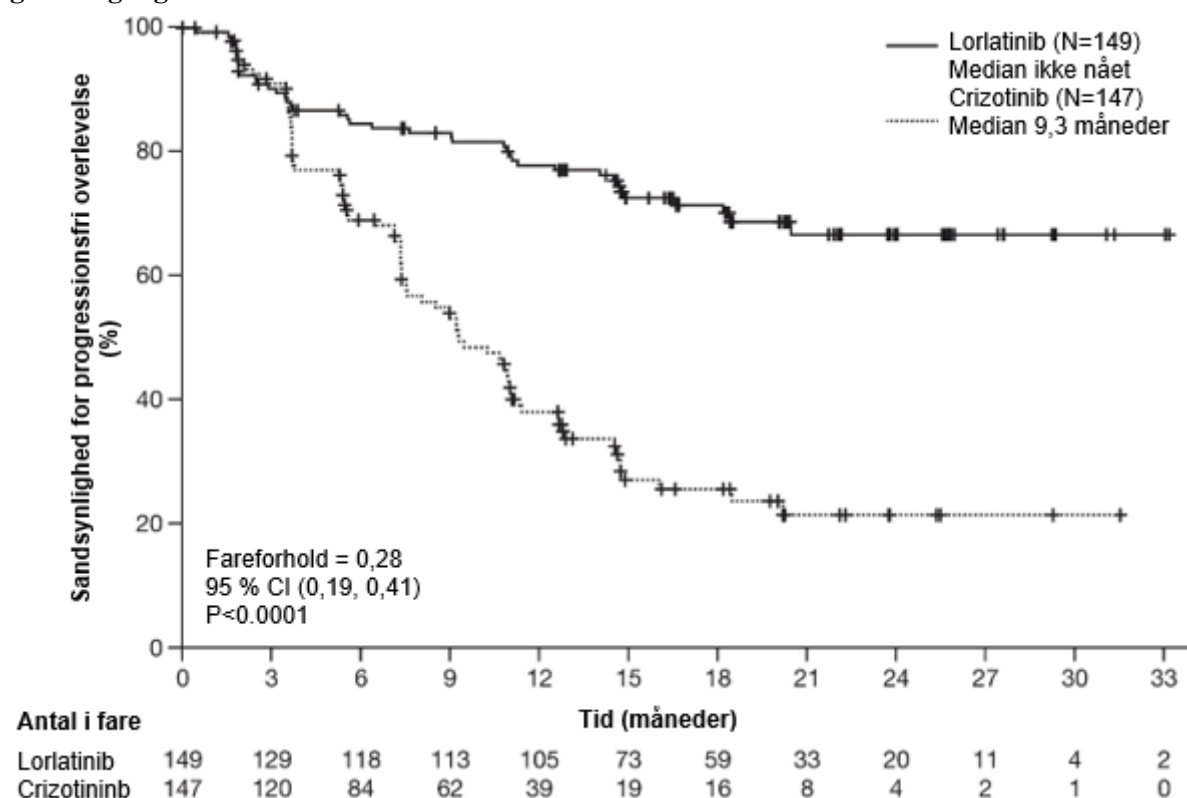
* p-værdi baseret på 1-sidet, stratificeret log-rank-test.

^a Baseret på Brookmeyer og Crowley-metoden.

^b Hazard ratio baseret på Cox' proportionale faremodel; under proportionale farer, Hazard ratio < 1 angiver en reduktion af Hazard ratio til fordel for lorlatinib.

^c Ved brug af eksakt metode baseret på binomialfordeling.

Figur 1. Kaplan-Meier-plot over progressionsfri overlevelse iht. blindet, uafhængig central gennemgang i CROWN-studiet



Forkortelser: CI=konfidensinterval; N=antal patienter

Fordelen ved behandling med lorlatinib var sammenlignelig på tværs af undergrupper for patient- og sygdoms karakteristika ved *baseline*, herunder patienter med CNS-metastaser ved *baseline* (n=38, HR=0,2, 95 % CI: 0,10-0,43) og patienter uden CNS-metastaser ved *baseline* (n=111, HR=0,32, 95 % CI: 0,20-0,49).

ALK-positiv, fremskreden NSCLC tidligere behandlet med en ALK-kinasehæmmer

Anvendelsen af lorlatinib i behandlingen af ALK-positiv, fremskreden NSCLC efter behandling med mindst en andengenerations ALK TKI, blev undersøgt i studie A, et multicenterstudie med en enkelt behandlingsgruppe, fase 1/2. Der blev inkluderet i alt 139 patienter med ALK-positiv, fremskreden NSCLC efter behandling med mindst en andengenerations ALK TKI til studiets fase 2. Patienter fik kontinuerligt lorlatinib ved den anbefalede dosis på 100 mg en gang dagligt oralt.

Det primære effektendepunkt i fase 2-delen af studiet var ORR, herunder intrakraniel (IC)-ORR i henhold til den uafhængige centrale gennemgang (*Independent Central Review, ICR*), ifølge modificeret RECIST v1.1. De sekundære endepunkter omfattede DOR, IC-DOR, tid-til-tumor-respons (TTR) og PFS.

Patientdemografien for de 139 ALK-positive patienter med fremskreden NSCLC efter behandling med mindst en andengenerations ALK TKI var 56 % kvinder, 48 % hvide, 38 % asiater, og medianalderen var 53 år (interval: 29-83 år) hvoraf 16 % af patienterne var ≥ 65 år. Performancestatus ifølge ECOG ved *baseline* var 0 eller 1 hos 96 % af patienterne. Hjernemetastaser var til stede ved *baseline* hos 67 % af patienterne. Af de 139 patienter fik 20 % 1 tidligere ALK TKI, eksklusive crizotinib, 47 % fik 2 tidligere ALK TKI'er, og 33 % fik 3 eller flere tidligere ALK TKI'er.

De vigtigste effektresultater for studie A er inkluderet i tabel 4 og 5.

Tabel 4. Overordnede effektresultater i studie A efter forudgående behandling

Effektparametre	En forudgående ALK TKI ^a med eller uden forudgående kemoterapi (N = 28)	To eller flere forudgående ALK TKI'er med eller uden forudgående kemoterapi (N = 111)
Objektiv responsrate ^b (95 % CI)	42,9 % (24,5; 62,8)	39,6 % (30,5; 49,4)
Fuldstændigt respons, n	1	2
Partielt respons, n	11	42
Responsvarighed Median, måneder (95 % CI)	5,6 (4,2; NR)	9,9 (5,7; 24,4)
Progressionsfri overlevelse Median, måneder (95 % CI)	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)

Forkortelser: ALK=anaplastisk lymfomkinase; CI=konfidensinterval; ICR=Uafhængig central gennemgang; N/n=antal patienter; IN=ikke nået; TKI=tyrosinkinasehæmmer.

^a Alectinib, brigatinib eller ceritinib

^b Ifølge ICR.

Tabel 5. Intrakranielle* effektresultater i studie A efter forudgående behandling

Effektparametre	En forudgående ALK TKI ^a med eller uden forudgående kemoterapi (N = 9)	To eller flere forudgående ALK TKI'er med eller uden forudgående kemoterapi (N = 48)
Objektiv responsrate ^b (95 % CI)	66,7 % (29,9; 92,5)	52,1 % (37,2; 66,7)
Komplet respons, n	2	10
Partielt respons, n	4	15
Varighed af intrakranielt respons Median, måneder (95 % CI)	IN (4,1; IN)	12,4 (6,0; IN)

Forkortelser: ALK=anaplastisk lymfomkinase; CI=konfidensinterval; ICR=Uafhængig central gennemgang; N/n=antal patienter; IN=ikke nået; TKI=tyrosinkinasehæmmer.

^a Alectinib, brigatinib eller ceritinib

^b Ifølge ICR.

I den overordnede effektpopulation på 139 patienter havde 56 patienter et bekræftet objektivt respons efter ICR med en median TTR på 1,4 måneder (interval: 1,2 til 16,6 måneder). ORR for asiater var 49,1 % (95 % CI: 35,1; 63,2) og 31,5 % for ikke-asiater (95 % CI: 21,1; 43,4). Blandt de 31 patienter med et bekræftet IC objektivt tumorrespons og mindst en målbar hjernemestase ved *baseline* efter ICR, var median IC-TTR 1,4 måneder (interval: 1,24 til 16,2 måneder). IC-ORR var 54,5 % for asiater (95 % CI: 32,2; 75,6) og 46,4 % for ikke-asiater (95 % CI: 27,5; 66,1).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med lorlatinib i alle undergrupper af den pædiatriske population med lungecarcinom (småcellet og ikke-småcellet carcinom) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder".

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Peakkoncentrationer af lorlatinib i plasma nås hurtigt med en medianværdi af T_{max} på 1,2 timer efter en enkelt dosis på 100 mg og 2,0 timer efter flere doseringer af 100 mg en gang dagligt.

Efter oral administration af lorlatinib tabletter, er den absolutte middelværdi for biotilgængelighed 80,8 % (90 % CI: 75,7;86,2) sammenlignet med intravenøs administration.

Administration af lorlatinib sammen med et måltid med et højt fedt- og kalorieindhold resulterede i 5 % højere eksponering sammenlignet med faste-tilstande. Lorlatinib kan administreres med eller uden mad.

Ved 100 mg en gang dagligt var den geometriske middelværdi (variationskoefficient % (CV)) for peakplasmakoncentrationen 577 (42) ng/ml og AUC_{24} var 5.650 (39) ng t/ml hos patienter med cancer. Den geometriske middelværdi (CV %) for oral clearance var 17,7 (39) l/t.

Fordeling

In vitro-binding af lorlatinib til humane plasmaproteiner er 66 % med moderat binding til albumin eller til et α_1 -syre-glycoprotein.

Biotransformation

Hos mennesker undergår lorlatinib oxidering og glucuronidering som de primære metaboliseringsveje. *In vitro*-data indikerer, at lorlatinib primært metaboliseres af CYP3A4 og UGT1A4, med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 og UGT1A3.

I plasma blev der observeret en større benzoesyre-metabolit af lorlatinib, forårsaget af oxidativ spaltning af lorlatinibs amidbindinger og aromatiske etherbindinger, som tegnede sig for 21 % af den cirkulerende radioaktivitet. Den oxidative spaltningmetabolit er farmakologisk inaktiv.

Elimination

Lorlatinibs plasmahalveringstid efter en enkelt dosis på 100 mg var 23,6 timer. Den anslåede, effektive plasmahalveringstid ved steady state for lorlatinib efter gennemførelse af autoinduktion var 14,83 timer. Efter oral administration af en 100 mg radiomærket dosis lorlatinib blev en middelværdi for radioaktivitet på 47,7 % genfundet i urin og 40,9 % af radioaktiviteten blev genfundet i fæces med en samlet genfindingsmiddelværdi på 88,6 %.

Uomdannet lorlatinib var den største komponent i humant plasma og fæces, der tegnede sig for henholdsvis 44 % og 9,1 % af den samlede radioaktivitet. Mindre end 1 % uomdannet lorlatinib blev fundet i urin.

Lorlatinib er desuden en inducer via human pregnan-X-receptor (PXR) og den humane konstitutive androstanreceptor (CAR).

Linearitet/non-linearitet

Ved en enkelt dosis steg lorlatinibs systemiske eksponering (AUC_{inf} og C_{max}) på en dosisrelateret måde i dosisintervallet 10 til 200 mg. Der er kun få data tilgængelige i dosisintervallet 10 til 200 mg; men der blev ikke observeret nogen afvigelse fra lineariteten for AUC_{inf} og C_{max} efter en enkelt dosis.

Efter administration af flere en gang dagligt-doser steg lorlatinib C_{max} dosisproportionelt, og AUC_{tau} steg en smule mindre end proportionalt over dosisintervallet 10 til 200 mg en gang dagligt.

Endvidere er lorlatinibs steady state plasmaeksponeeringer lavere end dem, der forventes fra enkelt-dosis farmakokinetik, hvilket tyder på en netto-tidsafhængig autoinduktion.

Nedsat leverfunktion

Eftersom lorlatinib metaboliseres i leveren, er det sandsynligt, at nedsat leverfunktion øger lorlatinibs plasmakonzentration. De udførte kliniske studier ekskluderede patienter med ASAT eller ALAT $> 2,5$ x ULN, eller hvis grundet underliggende malignitet, $> 5,0$ x ULN eller med total bilirubin $> 1,5$ x ULN. Populationsfarmakokinetiske analyser har vist, at lorlatinibeksponeeringen ikke blev ændret klinisk relevant hos patienter med let nedsat leverfunktion ($n = 50$). Der anbefales ingen dosisjustering for patienter med let nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen information for patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Mindre end 1 % af den administrerede dosis findes som uomdannet lorlatinib i urin. Populationsfarmakokinetiske analyser har vist, at plasmaeksponeeringen for lorlatinib ved steady state- og C_{max} -værdierne øges let med forværret nyrefunktion ved baseline. Baseret på et studie af nedsat nyrefunktion anbefales ingen startdosisjusteringer for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion [eGFR baseret på MDRD-formlen (Modification of Diet in Renal Disease) (MDRD-aflødt eGFR (i ml/min/1,73 m²) \times kropsoverfladeareal/1,73 ≥ 30 ml/min)]. I dette studie steg AUC_{inf} for lorlatinib med 41 % hos personer med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min) sammenlignet med personer med normal nyrefunktion (eGFR ≥ 90 ml/min). En reduceret dosis lorlatinib anbefales hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, f.eks. en oral startdosis én gang dagligt på 75 mg (se pkt. 4.2). Der findes ingen oplysninger vedrørende patienter i dialyse.

Alder, køn, race, kropsvægt og fænotype

Populationsfarmakokinetiske analyser hos patienter med fremskreden NSCLC og raske frivillige indikerer, at alder, køn, race, kropsvægt og fænotyper for CYP3A5 og CYP2C19 ikke har nogen klinisk relevant indvirkning.

Hjerte-elektrofysiologi

I studie A havde 2 patienter (0,7 %) absolutte Fridericias QTc (QTcF) korrektionsværdier > 500 msek, og 5 patienter (1,8 %) havde en ændring i QTcF i forhold til *baseline* > 60 msek.

Endvidere blev virkningen af en enkelt oral dosis lorlatinib (50 mg, 75 mg og 100 mg) med og uden 200 mg itraconazol en gang dagligt evalueret i et 2-vejs overkrydsningsstudie hos 16 raske frivillige. Der blev ikke observeret nogen stigning i middelværdien for QTc ved de observerede middelværdikoncentrationer af lorlatinib i dette studie.

Hos 295 patienter, som fik den anbefalede dosis på 100 mg lorlatinib en gang dagligt og som fik en EKG-måling i studie A, blev lorlatinib undersøgt i en patientpopulation, som udelukkede patienter med QTc interval > 470 msek. I studiepopulationen, var den maksimale middelændring i forhold til *baseline* for PR-interval 16,4 msek (2-sidet, 90 % øvre CI 9,4 msek) (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8). Af disse havde 7 patienter en baseline PR > 200 msek. Blandt de 284 patienter med PR-interval < 200 msek, havde 14 % forlængelse af PR-interval ≥ 200 msek efter start af lorlatinib. Forlængelsen af PR-interval forekom på en koncentrationsafhængig måde. Atrioventrikulær blok forekom hos 1,0 % af patienterne.

For de patienter, der udvikler forlængelse af PR, kan en dosisjustering være nødvendig (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet ved gentagne doser

De væsentligste toksiciteter, der blev observeret, var inflammation i flere væv (hud og cervix hos

rotter og lunge, trakea, hud, lymfeknuder og/eller mundhulen, herunder kæbeknoglen hos hunde, forbundet med stigninger i de hvide blodlegemer, fibrinogen og/eller globulin og fald i albumin) samt ændringer i bugspytkirtlen (med stigninger i amylase og lipase), det hepatobiliære system (med stigninger i leverenzymet), det hanlige reproduktionssystem, det kardiovaskulære system, nyrer og mave-tarm-kanal, perifere nerver og centralnervesystemet (risiko for kognitiv funktionsnedsættelse) ved doser, der svarer til den humane kliniske eksponering ved den anbefalede dosering. Ændringer i blodtryk og hjertefrekvens, og QRS-kompleks og PR-interval blev også observeret hos dyr efter akut dosering (ca. 2,6 gange den humane kliniske eksponering ved 100 mg efter en enkelt dosis baseret på C_{max}). Alle målorganresultater med undtagelse af hyperplasi i levergaldeveje var delvist eller helt reversible.

Genotoksicitet

Lorlatinib er ikke mutagen, men aneugen *in vitro* og *in vivo* med et ikke-observeret virkningsniveau for aneugenicitet, der er ca. 16,5 gange den humane kliniske eksponering ved 100 mg baseret på AUC.

Carcinogenicitet

Der er ikke udført carcinogenicitetsstudier med lorlatinib.

Reproduktionstoksicitet

Der blev observeret seminiferøs tubulær degeneration og/eller atrofi i testes og ændringer i epididymis (inflammation og/eller vakuolisering) hos rotter og hunde. Der blev observeret minimal til let glandulær atrofi i prostata hos hunde ved doser, der svarede til den humane kliniske eksponering ved den anbefalede dosering. Virkningerne på de hanlige forplantningsorganer var delvist til helt reversible.

I embryo-føtale toksicitetsforsøg, der blev udført med henholdsvis rotter og kaniner, blev der observeret øget embryoletalitet og lavere fostervægt samt misdannelser. Føtale, morfologiske anomaliteter omfattede roterede lemmer, overtallige fingre/tæer, gastroschisis, deformede nyrer, hvælvede hoveder, en høj, buet gane og udvidelse af hjerneventriklerne. Eksponeringen ved de laveste doser med embryo-føtale virkninger hos dyr svarede til den humane kliniske eksponering ved 100 mg, baseret på AUC.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Calciumhydrogenphosphat
Natriumstivelsesglycolat
Magnesiumstearat

Filmovertæk

Hypromellose
Lactosemonohydrat
Macrogol
Triacetin
Titandioxid (E171)
Jernoxid, sort (E172)
Jernoxid, rød (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

OPA/A1/PVC blisterkort med aluminiumsfolie-bagside indeholdende 10 filmovertrukne tabletter.

Lorviqua 25 mg filmovertrukne tabletter

Hver pakning indeholder 90 filmovertrukne tabletter i 9 blisterkort.

Lorviqua 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver pakning indeholder 30 filmovertrukne tabletter i 3 blisterkort.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1355/002

EU/1/19/1355/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. maj 2019

Dato for seneste fornyelse: 31. marts 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelsen**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Virkningsstudie udført efter godkendelse: For yderligere at beskrive virkningen af lorlatinib hos patienter med ALK-positiv, fremskreden NSCLC, der ikke tidligere har været behandlet med en ALK-hæmmer, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne, herunder data for samlet overlevelse (OS) for fase 3-studiet CROWN (B7461006), som sammenligner lorlatinib versus crizotinib under samme betingelser. Rapporten for det kliniske studie skal indsendes senest:	30. juni 2025

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a, stk. 4, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at kunne bekræfte virkningen af lorlatinib hos patienter, som er progredieret efter alectinib eller ceritinib som første ALK-TKI-behandling, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre et enkeltarms-studie, der undersøger patienter under samme betingelser (B7461027), og fremsende rapporten over det kliniske studie senest:	30. juni 2024

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lorviqua 25 mg filmovertrukne tabletter
lorlatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg lorlatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere oplysninger).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1355/003 90 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Lorviqua 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lorviqua 25 mg tabletter
lorlatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer (som logo for indehaveren af markedsføringstilladelsen)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL 1 HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lorviqua 100 mg filmovertrukne tabletter
lorlatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg lorlatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere oplysninger).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1355/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Lorviqua 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lorviqua 100 mg tabletter
lorlatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer (som logo for indehaveren af markedsføringstilladelsen)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Lorviqua 25 mg filmoovertrukne tabletter Lorviqua 100 mg filmoovertrukne tabletter lorlatinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lorviqua
3. Sådan skal du tage Lorviqua
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Lorviqua indeholder det aktive stof lorlatinib, en medicin, der anvendes til behandling af voksne med en form for fremskreden lungekræft, som kaldes ikke-småcellet lungekræft (NSCLC).

Lorviqua tilhører en gruppe lægemidler, som hæmmer et enzym ved navn anaplastisk-tyrosinkinase (ALK). Lorviqua gives kun til patienter, der har en ændring i genet for ALK. Se **Sådan virker Lorviqua** nedenfor.

Anvendelse

Lorviqua anvendes til behandling af voksne med en type lungekræft, der kaldes ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Det anvendes, hvis din lungekræft:

- er ALK-positiv – dvs. der er en fejl i et gen i dine kræftceller, idet genet danner et enzym ved navn ALK (anaplastisk lymfomkinase), se **Sådan virker Lorviqua** nedenfor, og
- er fremskreden.

Du kan få ordineret Lorviqua,

- hvis du ikke tidligere er blevet behandlet med en ALK-hæmmer, eller
- hvis du tidligere er blevet behandlet med et lægemiddel kaldet alectinib eller ceritinib, som er ALK-hæmmere, eller
- hvis du tidligere er blevet behandlet med crizotinib efterfulgt af en anden ALK-hæmmer.

Sådan virker Lorviqua

Lorviqua hæmmer et enzym kaldet tyrosinkinase og medfører, at kræftcellerne dør hos patienter med ændringer i ALK-genet. Lorviqua gives kun til patienter, hvis sygdom skyldes en ændring i genet for ALK-tyrosinkinase.

Hvis du har spørgsmål til, hvordan Lorviqua virker, eller hvorfor denne medicin er ordineret til dig, skal du spørge din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lorviqua

Tag ikke Lorviqua

- hvis du er allergisk over for lorlatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lorviqua (angivet i afsnit 6)
- hvis du tager en af disse medicintyper:
 - rifampicin (anvendes til at behandle tuberkulose)
 - carbamazepin, phenytoin (anvendes til at behandle epilepsi)
 - enzalutamid (anvendes til at behandle prostatakræft)
 - mitotan (anvendes til at behandle kræft i binyrerne)
 - medicin, der indeholder prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Lorviqua:

- hvis du har et højt niveau af kolesterol eller triglycerider i blodet;
- hvis du har et højt niveau af enzymer kendt som amylase eller lipase i blodet, eller en lidelse som kronisk betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis), der kan øge niveauet af disse enzymer;
- hvis du har problemer med hjertet, herunder hjertesvigt, langsom hjerterefrekvens, eller hvis et elektrokardiogram (EKG) har vist, at dit hjertes elektriske aktivitet ikke er normalt, og viser et forlænget PR-interval eller AV-blok;
- hvis du har hoste, brystmerter, stakåndethed eller en forværring af åndedrætssymptomer, eller hvis du nogensinde har haft en lungelidelse kaldet pneumonitis;
- hvis du har højt blodtryk;
- hvis du har højt blodsukkerniveau.

Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Lorviqua.

Fortæl det straks til lægen, hvis du udvikler:

- hjerteproblemer. Fortæl straks lægen om ændringer i dine hjerteslag (hurtige eller langsomme), omtågethed, besvimelse, svimmelhed eller stakåndethed. Disse symptomer kan være tegn på hjerteproblemer. Din læge kan undersøge, om der er problemer med dit hjerte under behandlingen med Lorviqua. Hvis resultaterne er unormale, kan din læge beslutte sig for at nedsætte dosen af Lorviqua eller standse behandlingen.
- taleproblemer, vanskeligt ved at tale, herunder snøvlet eller langsom tale. Din læge kan undersøge det yderligere og kan beslutte sig for at nedsætte dosen af Lorviqua eller standse behandlingen.
- ændringer i din mentale tilstand, problemer med humør eller hukommelse, f.eks. ændring i dit humør (herunder depression, eufori og humørsvingninger), irritabilitet, aggression, ophidselse, angst eller en ændring i din personlighed og episoder med forvirring eller manglende realitetssans, såsom at tro, se eller høre ting, som ikke er virkelige. Din læge kan undersøge det yderligere og kan beslutte sig for at nedsætte dosen af Lorviqua eller standse behandlingen.
- smerter i ryggen eller maven, gulfarvning af huden og øjne (gulsot), kvalme eller opkastninger. Disse symptomer kan være tegn på kronisk betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis). Din læge kan undersøge det yderligere og kan beslutte sig for at nedsætte dosen af Lorviqua.
- hoste, brystmerter eller en forværring af eksisterende åndedrætssymptomer. Din læge kan undersøge det yderligere og behandle dig med andre typer medicin, såsom antibiotika og steroider. Din læge kan beslutte sig for at nedsætte dosis af Lorviqua eller standse behandlingen.
- hovedpine, svimmelhed, sløret syn, brystmerter eller stakåndethed. Disse symptomer kan være tegn på højt blodtryk. Din læge kan undersøge det yderligere og behandle dig med medicin for at kontrollere dit blodtryk. Din læge kan beslutte sig for at nedsætte dosen af Lorviqua eller standse behandlingen.
- kraftig tørstfølelse, hyppigere vandladningstrang end normalt, kraftig sultfølelse, kvalme, svaghed, træthed eller forvirring. Disse symptomer kan være tegn på højt

blodsukkerniveau. Din læge kan undersøge det yderligere og behandle dig med medicin for at kontrollere dit blodsukkerniveau. Din læge kan beslutte sig for at nedsætte dosen af Lorviqua eller standse behandlingen.

Din læge kan foretage yderligere vurderinger og kan beslutte sig for at nedsætte dosen af Lorviqua eller standse behandlingen, hvis du:

- udvikler leverproblemer. Fortæl det straks til lægen, hvis du føler dig mere træt end normalt, din hud og det hvide i dine øjne bliver gult, din urin bliver mørk eller brun (tefarvet), du har kvalme, opkastninger eller nedsat appetit, du har smerter i højre side af maven, du har kløe, eller hvis du nemmere får blå mærker end normalt. Din læge kan tage blodprøver for at undersøge din leverfunktion.
- har problemer med nyrerne.

Se **Bivirkninger** i afsnit 4 for at få yderligere oplysninger.

Børn og unge

Denne medicin er kun beregnet til voksne og må ikke gives til børn og unge.

Prøver og kontrolundersøgelser

Du får taget blodprøver, før du starter behandlingen og i løbet af din behandling. Prøverne tages for at undersøge indholdet af kolesterol, triglycerider og enzymerne amylase eller lipase i dit blod, før du starter behandlingen med Lorviqua, og regelmæssigt i løbet af behandlingen.

Brug af anden medicin sammen med Lorviqua

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også naturlægemidler og medicin, som ikke er købt på recept. Det er fordi, Lorviqua kan påvirke den måde, anden medicin virker på. Noget medicin kan desuden påvirke måden, Lorviqua virker på.

Du må ikke tage Lorviqua med visse typer medicin. Disse er angivet under **Tag ikke Lorviqua** i begyndelsen af afsnit 2.

Du skal især fortælle det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager et eller flere af de følgende lægemidler:

- boceprevir, der anvendes til behandling af hepatitis C.
- bupropion, der anvendes til behandling af depression eller til rygeafvænning.
- dihydroergotamin, ergotamin, der anvendes til behandling af migrænehovedpine.
- efavirenz, cobicistat, ritonavir, paritaprevir i kombination med ritonavir og ombitasvir og/eller dasabuvir, og ritonavir i kombination med enten elvitegravir, indinavir, lopinavir eller tipranavir, der anvendes til behandling af aids/hiv.
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, der anvendes til behandling af svampeinfektioner. Også troleandomycin, der anvendes til behandling af visse typer bakterieinfektioner.
- quinidin, der anvendes til behandling af uregelmæssige hjerteslag og andre hjerteproblemer.
- pimozid, der anvendes til behandling af psykiske problemer.
- alfentanil og fentanyl, der anvendes til behandling af svære smerter.
- ciclosporin, sirolimus og tacrolimus, der anvendes ved organtransplantation for at forhindre organafstødning.

Brug af Lorviqua sammen med mad og drikke

Du må ikke drikke grapefrugtjuice eller spise grapefrugt, mens du er i behandling med Lorviqua, da de kan ændre mængden af Lorviqua i kroppen.

Graviditet, amning og frugtbarhed

- Prævention – information til kvinder

Du må ikke blive gravid, mens du tager denne medicin. Hvis du er i stand til at få børn, skal du

anvende en meget sikker form for prævention (for eksempel dobbeltbarriere-prævention, såsom kondom og pessar), mens du er i behandling og i mindst 5 uger efter behandlingens afslutning. Lorlatinib kan nedsætte virkningen af hormonel prævention (f.eks. p-piller). Hormonel prævention anses derfor ikke for at være tilstrækkeligt effektiv. Hvis det ikke er muligt at undgå hormonel prævention, skal der også bruges kondom samtidigt. Tal med lægen om de rette præventionsmetoder for dig og din partner.

- **Prævention – information til mænd**

Du må ikke gøre en kvinde gravid under behandling med Lorviqua, da denne medicin kan skade barnet. Hvis der er mulighed for, at du kan gøre en kvinde gravid, mens du tager denne medicin, skal du anvende et kondom under behandlingen, og i mindst 14 uger efter behandlingens afslutning. Tal med lægen om de rette præventionsmetoder for dig og din partner.

- **Graviditet**

- Du må ikke tage Lorviqua, hvis du er gravid. Det er fordi, det kan skade dit barn.
- Hvis din mandlige partner bliver behandlet med Lorviqua, skal han anvende kondom, som prævention under behandlingen og i mindst 14 uger efter afsluttet behandling.
- Hvis du bliver gravid, mens du tager medicinen eller i løbet af 5 uger efter, at du har taget den sidste dosis, skal du straks fortælle det til lægen.

- **Amning**

Du må ikke amme, mens du tager denne medicin og i 7 dage efter den sidste dosis. Det er fordi, man ikke ved, om Lorviqua kan udskilles i brystmælk og derved skade dit barn.

- **Frugtbarhed**

Lorviqua kan muligvis påvirke mænds frugtbarhed. Tal med lægen om frugtbarhed, før du tager Lorviqua.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du skal passe særligt på, når du fører motorkøretøj og betjener maskiner, når du tager Lorviqua på grund af indvirkningen på din mentale tilstand.

Lorviqua indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Lorviqua indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 25 mg eller 100 mg tablet, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du tage Lorviqua

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

- Den anbefalede dosis er en tablet med 100 mg, der sluges, en gang dagligt.
- Tag dosen på omkring samme tidspunkt hver dag.
- Du kan tage tabletterne med mad eller mellem måltiderne, men undgå altid grapefrugt og grapefrugtjuice.
- Slug tabletterne hele. De må ikke knuses, tygges eller opløses.
- Din læge kan eventuelt nedsætte din dosis, standse behandlingen i en kort periode eller standse behandlingen helt, hvis du ikke har det godt.

Hvis du kaster op efter at have taget Lorviqua

Hvis du kaster op, efter at du har taget din dosis Lorviqua, må du ikke tage en ekstra dosis. Du skal blot tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du har taget for meget Lorviqua

Hvis du ved et uheld tager for mange tabletter, skal du straks fortælle det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Det kan være nødvendigt, at du får medicinsk hjælp.

Hvis du har glemt at tage Lorviqua

Det, du skal gøre, hvis du glemmer at tage en tablet, afhænger af, hvor lang tid der er til din næste dosis.

- Hvis der er 4 timer eller mere til din næste dosis, skal du tage den manglende tablet så snart, du kommer i tanker om det. Tag så den næste tablet ved det sædvanlige tidspunkt.
- Hvis din næste dosis er om mindre end 4 timer, skal du springe den manglende tablet over. Tag så den næste tablet ved det sædvanlige tidspunkt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Lorviqua

Det er vigtigt at tage Lorviqua hver dag, så længe din læge beder dig om det. Hvis du ikke kan tage medicinen, som din læge har ordineret, eller du føler, at du ikke længere har brug for den, skal du straks tale med lægen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan blive alvorlige.

Fortæl det straks til lægen, hvis du opdager en af de følgende bivirkninger (se også afsnit 2 **Det skal du vide, før du begynder at tage Lorviqua**). Din læge kan nedsætte din dosis, standse behandlingen i en kort periode eller standse behandlingen helt ved:

- hoste, stakåndethed, brystsmerte eller en forværring af vejrtrækningsproblemer
- langsom puls (50 slag pr. minut eller mindre), træthedsfølelse, svimmelhed, svaghed eller ved tab af bevidsthed
- mavesmerter, rygsmerte, kvalme, opkastninger, kløe eller gulfarvning af hud og øjne
- ændringer i mental tilstand, ændringer i opfattelsesevnen, herunder forvirring, hukommelsestab, nedsat koncentrationsevne, ændringer i humør, herunder irritabilitet og humørsvingninger, ændringer i tale, herunder talebesvær, såsom snøvet eller langsom tale, eller manglende realitetssans, såsom at tro, se eller høre ting, som ikke er virkelige.

Andre bivirkninger med Lorviqua kan omfatte:

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- stigning i indholdet af kolesterol og triglycerider (fedt i dit blod, det vil kunne ses i blodprøver)
- hævelse af lemmer eller hud
- problemer med dine øjne, såsom besvær med at se med et eller begge øjne, dobbeltsyn eller opfattelse af lysglimt
- problemer med nerverne i arme og ben, såsom smerter, følelsesløshed, usædvanlig sviende følelse eller prikken, gangvanskeligheder eller svært ved at udføre sædvanlige daglige aktiviteter såsom at skrive
- forøgelse af enzymene lipase og/eller amylase i blodet, det vil kunne ses i blodprøver
- lavt antal røde blodceller (anæmi), det vil kunne ses i blodprøver
- diarré
- forstoppelse
- smerter i leddene
- vægtøgning
- hovedpine

- udslæt
- muskelsmerter
- forhøjet blodtryk

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjet blodsukkerniveau

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Tag ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lorviqua indeholder

- Aktivt stof: lorlatinib.
Lorviqua 25 mg: hver fillovertrukket tablet (tablet) indeholder 25 mg lorlatinib.
Lorviqua 100 mg: hver fillovertrukket tablet (tablet) indeholder 100 mg lorlatinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletkerne: mikrokrystallinsk cellulose, calciumhydrogenphosfat, natriumstivelsesglycolat, magnesiumstearat.
Fillovertræk: Hypromellose, lactosemonohydrat, macrogol, triacetin, titandioxid (E171), sort jernoxid (E172) samt rød jernoxid (E172).

Se **Lorviqua indeholder lactose** og **Lorviqua indeholder natrium** i afsnit 2.

Udseende og pakningsstørrelser

Lorviqua 25 mg leveres som runde, svagt lyserøde fillovertrukne tabletter med "Pfizer" præget på den ene side og "25" og "LLN" på den anden side.

Lorviqua 25 mg leveres i blistere med 10 tabletter, som fås i pakker med 90 tabletter (9 blisterkort).

Lorviqua 100 mg leveres som ovale, mørkt lyserøde fillovertrukne tabletter med "Pfizer" præget på den ene side og "LLN 100" på den anden side.

Lorviqua 100 mg leveres i blistere med 10 tabletter, som fås i pakker med 30 tabletter (3 blisterkort).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

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

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmaceutvske 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.