

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lorviqua 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Lorviqua 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lorviqua 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg lorlatiniibi.

*Teadaolevat toimet omav abiaine*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,58 mg laktoosmonohüdraati.

Lorviqua 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lorlatiniibi.

*Teadaolevat toimet omav abiaine*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4,20 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Lorviqua 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleroosa ümmargune, toimeainet kiiresti vabastav õhukese polümeerikattega tablett, läbimõõduga 8 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel küljel „25“ ja „LLN“.

Lorviqua 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumeroosa ovaalne, toimeainet kiiresti vabastav õhukese polümeerikattega tablett, läbimõõduga 8,5 × 17 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel küljel „LLN 100“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Lorviqua monoteeraapia on näidustatud anaplastilise lümfoomi kinaasi suhtes positiivse (ALK-positiivne) kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidele, keda ei ole varem ALK inhibiitoriga ravitud.

Lorviqua monoteeraapia on näidustatud ALK-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle haigus on progresseerunud pärast:

- esmavaliku ravi ALK türosiinikinaasi inhibiitorite (TKI) alektiniibi või tseritiniibiga või
- krisotiniibi ja vähemalt veel ühe teise ALK TKI-ga.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi lorlatiniibiga peab alustama ja jälgima kasvajavastaste ravimite kasutamiskogemusega arst.

ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähi tuvastamine on vajalik lorlatiniibiga ravi jaoks sobivate patsientide valimiseks, sest ravi kasulikkust on näidatud ainult neil patsientidel. ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähi suhtes tuleb uuringud teha laborites, kus on tõendatud selleks kasutatava spetsiifilise tehnoloogia kasutamine. Ebaõigesti tehtud analüüside tulemused võivad olla ebausaldusväärsed.

### Annustamine

Soovitav annus on 100 mg lorlatiniibi üks kord ööpäevas suukaudselt.

### *Ravi kestus*

Ravi lorlatiniibiga tuleb jätkata haiguse progresseerumiseni või mittevastuvõetava toksilisuse tekkimiseni.

### *Hilinenud või vahele jäänud annused*

Kui Lorviqua annus jääb vahele, tuleb see võtta niipea, kui see patsiendile meelde tuleb, välja arvatud juhul, kui järgmise annuseni on vähem kui 4 tundi – sel juhul ei tohi patsient vahele jäänud annust võtta. Patsiendid ei tohi võtta kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

### *Annuse kohandamine*

Lähtuvalt individuaalsest ohutusest ja taluvusest võib olla vajalik ravimi kasutamine katkestada või annust vähendada. Lorlatiniibi annuse vähendamise skeem on kokkuvõtlikult alljärgnevalt.

- Esimene annuse vähendamine: 75 mg suukaudselt üks kord ööpäevas.
- Teine annuse vähendamine: 50 mg suukaudselt üks kord ööpäevas.

Kui patsient ei talu üks kord ööpäevas suukaudselt võetavat 50 mg annust, tuleb ravi lorlatiniibiga alatiseks lõpetada.

Annuse muutmise soovitused toksiliste toimete korral ja patsientidel, kellel tekib atrioventrikulaarne (AV) blokaad, on esitatud tabelis 1.

**Tabel 1. Lorlatiniibi annuse soovitatav kohandamine kõrvaltoimete korral**

Kõrvaltoime <sup>a</sup>	Lorlatiniibi annustamine
<b>Hüperkolesteroleemia või hüpertriglütserideemia</b>	
Kerge hüperkolesteroleemia (kolesteroolisisaldus vahemikus normi ülempiir...300 mg/dl või normi ülempiir...7,75 mmol/l)	
<u>VÕI</u>	
Mõõdukas hüperkolesteroleemia (kolesteroolisisaldus vahemikus 301...400 mg/dl või 7,76...10,34 mmol/l)	Alustage lipiidide sisaldust vähendavat ravi <sup>b</sup> või muutke seda kooskõlas vastava ravimiteabega; jätkake ravi lorlatiniibi sama annusega.
<u>VÕI</u>	
Kerge hüpertriglütserideemia (triglütseriidisisaldus vahemikus 150...300 mg/dl või 1,71...3,42 mmol/l)	

**Tabel 1. Lorlatiniibi annuse soovitatav kohandamine kõrvaltoimete korral**

<b>Kõrvaltoime<sup>a</sup></b>	<b>Lorlatiniibi annustamine</b>
<u>VÕI</u> Mõõdukas hüpertriglütserideemia (triglütseriidisisaldus vahemikus 301...500 mg/dl või 3,43...5,7 mmol/l)	
Raske hüperkolesteroleemia (kolesteroolisisaldus vahemikus 401...500 mg/dl või 10,35...12,92 mmol/l) <u>VÕI</u> Raske hüpertriglütserideemia (triglütseriidisisaldus vahemikus 501...1000 mg/dl või 5,71...11,4 mmol/l)	Alustage lipiidide sisaldust vähendavat ravi <sup>b</sup> . Kui patsient juba saab lipiidide sisaldust vähendavat ravi, siis suurendage raviannust <sup>b</sup> kooskõlas vastava ravimiteabega või määrake uus lipiidide sisaldust vähendav ravi <sup>b</sup> . Jätkake ravi lorlatiniibi sama annusega ja ravi katkestamata.
Eluohtlik hüperkolesteroleemia (kolesteroolisisaldus üle 500 mg/dl või üle 12,92 mmol/l) <u>VÕI</u> Eluohtlik hüpertriglütserideemia (triglütseriidisisaldus üle 1000 mg/dl või üle 11,4 mmol/l)	Alustage lipiidide sisaldust vähendavat ravi <sup>b</sup> või suurendage raviannust <sup>b</sup> kooskõlas vastava ravimiteabega või määrake uus lipiidisisaldust vähendav ravi <sup>b</sup> . Katkestage ravi lorlatiniibiga seniks, kuni hüperkolesteroleemia ja/või hüpertriglütserideemia on leevenenud mõõdukaks või kergeks.  Alustage ravi uuesti sama lorlatiniibiannusega, samal ajal maksimeerides lipiidide sisaldust vähendavat ravi <sup>b</sup> kooskõlas vastava ravimiteabega.  Kui raske hüperkolesteroleemia ja/või hüpertriglütserideemia tekivad uuesti, hoolimata vastava ravimiteabega määratud maksimaalsest lipiidide sisaldust vähendavast ravist <sup>b</sup> , vähendage lorlatiniibi annust ühe taseme võrra vähendatud annuseni.
<b>Toimed kesknärvisüsteemile (KNS) (hõlmab psühhootilisi häireid ja kognitsiooni, meeleolu, vaimse seisundi või kõne muutuseid)</b>	
II raskusaste: mõõdukas <u>VÕI</u> III raskusaste: raske	Katkestage manustamine seniks, kuni toksilised toimed on leevenenud I raskusastmele või alla selle. Seejärel jätkake lorlatiniibi manustamist ühe taseme võrra vähendatud annusega.
IV raskusaste: eluohtlik / näidustatud on erakorraline interventsioon	Lõpetage lorlatiniibi manustamine alatiseks.
<b>Lipaasi/amülaasi aktiivsuse suurenemine</b>	
III raskusaste: raske <u>VÕI</u> IV raskusaste: eluohtlik / näidustatud on erakorraline interventsioon	Katkestage lorlatiniibi kasutamine, kuni lipaasi või amülaasi aktiivsus saavutab ravieelse taseme. Seejärel jätkake lorlatiniibi manustamist ühe taseme võrra vähendatud annusega.
<b>Interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit</b>	

**Tabel 1. Lorlatiniibi annuse soovitatav kohandamine kõrvaltoimete korral**

<b>Kõrvaltoime<sup>a</sup></b>	<b>Lorlatiniibi annustamine</b>
I raskusaste: kerge  <u>VÕI</u>  II raskusaste: mõõdukas	Katkestage lorlatiniibi manustamine, kuni sümptomid on taandunud ravigeelsele tasemele, ja kaaluge kortikosteroidravi alustamist. Seejärel jätkake lorlatiniibi manustamist ühe taseme võrra vähendatud annusega.  Kui interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit tekib uuesti või ei parane pärast lorlatiniibravi katkestamist 6 nädalaks ja steroidravi, lõpetage lorlatiniibi manustamine alatiseks.
III raskusaste: raske  <u>VÕI</u>  IV raskusaste: eluohtlik/näidustatud on erakorraline interventsioon	Lõpetage lorlatiniibi manustamine alatiseks.
<b>PR-intervalli pikenedamine/atrioventrikulaarne (AV) blokaad</b>	
1. astme AV-blokaad: asüptomaatiline	Jätkake ravi lorlatiniibi sama annusega ja ravi katkestamata. Arvestage samaaegselt manustatavate ravimite toimetega; hinnake PR-intervalli pikendada võivate elektrolüütide häirete võimalust ja korrigeerige need. Jälgige tähelepanelikult EKG-d / potentsiaalselt AV-blokaadiga seotud sümptomeid.
1. astme AV-blokaad: süptomaatiline	Katkestage ravi lorlatiniibiga. Arvestage samaaegselt manustatavate ravimite toimetega; hinnake PR-intervalli pikendada võivate elektrolüütide häirete võimalust ja korrigeerige need. Jälgige tähelepanelikult EKG-d/potentsiaalselt AV-blokaadiga seotud sümptomeid. Sümptomite taandumisel jätkake lorlatiniibi manustamist ühe taseme võrra vähendatud annusega.
2. astme AV-blokaad: asüptomaatiline	Katkestage ravi lorlatiniibiga. Arvestage samaaegselt manustatavate ravimite toimetega; hinnake PR-intervalli pikendada võivate elektrolüütide häirete võimalust ja korrigeerige need. Jälgige tähelepanelikult EKG-d/potentsiaalselt AV-blokaadiga seotud sümptomeid. Kui edasistel EKG-del 2. astme AV-blokaadi ei esine, jätkake ravi lorlatiniibi ühe taseme võrra vähendatud annusega.
2. astme AV-blokaad: süptomaatiline	Katkestage ravi lorlatiniibiga. Arvestage samaaegselt manustatavate ravimite toimetega; hinnake PR-intervalli pikendada võivate elektrolüütide häirete võimalust ja korrigeerige need. Suunake patsient kardiomonitoringule. Süptomaatilise AV-blokaadi püsimisel kaaluge südamestimulaatori paigaldamist. Kui sümptomid ja 2. astme AV-blokaad taanduvad või kui patsiendil tekib asüptomaatiline 1. astme blokaad, jätkake ravi lorlatiniibi ühe taseme võrra vähendatud annusega.

**Tabel 1. Lorlatiniibi annuse soovitatav kohandamine kõrvaltoimete korral**

<b>Kõrvaltoime<sup>a</sup></b>	<b>Lorlatiniibi annustamine</b>
Täielik AV-blokaad	<p>Katkestage ravi lorlatiniibiga. Arvestage samaaegselt manustatavate ravimite toimetega; hinnake PR-intervalli pikendada võivate elektrolüütide häirete võimalust ja korrigeerige need. Suunake patsient kardiomonitoringule. AV-blokaadiga seotud raskete sümptomite esinemisel võib olla näidustatud südamestimulaatori paigaldamine. Kui AV-blokaad ei lahene, võib kaaluda püsisüdamestimulaatori paigaldamist.</p> <p>Pärast südamestimulaatori paigaldamist jätkake ravi lorlatiniibi täisannusega. Kui südamestimulaatorit ei paigaldata, jätkake ravi lorlatiniibi ühe taseme võrra vähendatud annusega ainult siis, kui sümptomid taanduvad ja kui PR-intervall on alla 200 ms.</p>
<b>Hüpertensioon</b>	
III raskusaste (süstoolne vererõhk 160 mmHg või kõrgem ja diastoolne vererõhk 100 mmHg või kõrgem, näidustatud on meditsiiniline sekkumine; näidustatud on rohkem kui ühe hüpertensioonivastase ravimi manustamine või varasemast intensiivsem ravi)	<p>Katkestage ravi lorlatiniibiga, kuni hüpertensioon on leevenenud I raskusastmeni või alla selle (süstoolne vererõhk alla 140 mmHg ja diastoolne vererõhk alla 90 mmHg), seejärel jätkake lorlatiniibi manustamist sama annusega.</p> <p>Kui III raskusastme hüpertensioon tekib uuesti, katkestage ravi lorlatiniibiga, kuni hüpertensioon on leevenenud I raskusastmeni või alla selle, ja jätkake ravi vähendatud annusega.</p> <p>Kui hüpertensioon optimaalsele ravile piisavalt ei allu, lõpetage lorlatiniibi manustamine alatiseks.</p>
IV raskusaste (eluohtlikud tagajärjed, näidustatud on kohene sekkumine)	<p>Katkestage ravi lorlatiniibiga kuni kõrvaltoime leevenemiseni I raskusastmeni või alla selle ja jätkake ravi vähendatud annusega või lõpetage lorlatiniibi manustamine alatiseks.</p> <p>Kui IV raskusastme hüpertensioon tekib uuesti, lõpetage lorlatiniibi manustamine alatiseks.</p>
<b>Hüperglükeemia</b>	
III raskusaste <u>VÕI</u> IV raskusaste (püsiv hüperglükeemia üle 250 mg/dl, hoolimata optimaalsest hüperglükeemiavastasest ravist)	<p>Katkestage ravi lorlatiniibiga, kuni hüperglükeemia on piisavalt ravile allutatud, seejärel jätkake ravi lorlatiniibiga ühe taseme võrra vähendatud annusega.</p> <p>Kui hüperglükeemia optimaalsele ravile piisavalt ei allu, lõpetage lorlatiniibi manustamine alatiseks.</p>
<b>Muud kõrvaltoimed</b>	
I raskusaste: kerge <u>VÕI</u> II raskusaste: mõõdukas	Lähtuvalt kliinilisest vajadusest kaaluge, kas jätta annus muutumatuks või vähendada annust ühe taseme võrra vähendatud annuseni.

**Tabel 1. Lorlatiniibi annuse soovitatav kohandamine kõrvaltoimete korral**

Kõrvaltoime <sup>a</sup>	Lorlatiniibi annustamine
III raskusaste: raske, või raskem	Katkestage lorlatiniibi manustamine seniks, kuni sümptomid on taandunud 2. raskusastmeni või alla selle või ravieelsele tasemele. Seejärel jätkake lorlatiniibi manustamist ühe taseme võrra vähendatud annusega.

Lühendid: KNS = kesknärvisüsteem; CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) = kõrvaltoimete ühtsed terminoloogilised kriteeriumid; EKG = elektrokardiogramm; HMG CoA = 3-hüdroksü-3-metüülglutarüüli koensüüm A; NCI (*National Cancer Institute*) = Riiklik Vähiinstituut.

<sup>a</sup> Raskusastme kategooriad põhinevad NCI CTCAE klassifikatsioonil.

<sup>b</sup> Lipiidisisaldust vähendav ravi võib hõlmata HMG CoA reduktaasi inhibiitoreid, nikotiinhapet, fibraate või oomega-3-rasvhapete etüülestreid.

#### *Tsütokroomi P-450 (CYP) 3A4/5 tugevad inhibiitorid*

Lorlatiniibi samaaegne kasutamine koos ravimitega, mis on CYP 3A4/5 tugevad inhibiitorid, ja greibimahla toodetega võib suurendada lorlatiniibi plasmakontsentratsiooni. Kaaluma peab selliste alternatiivsete samaaegsete ravimite kasutamist, millel on väiksem CYP 3A4/5 inhibeerimispotentsiaal (vt lõik 4.5). Kui on vajalik CYP 3A4/5 tugeva inhibiitori samaaegne manustamine, peab lorlatiniibi algannust 100 mg üks kord ööpäevas vähendama annuseni 75 mg üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Kui CYP 3A4/5 tugeva inhibiitori samaaegne manustamine katkestatakse, tuleb CYP 3A4/5 tugeva inhibiitori 3...5 poolväärtusaja möödumise järel jätkata ravi lorlatiniibi annusega, mida kasutati enne CYP 3A4/5 tugeva inhibiitoriga ravi alustamist.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad (≥ 65-aastased)*

Arvestades piiratud andmeid selle patsiendirühma kohta, ei ole võimalik anda soovitusi annustamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel (vt lõik 5.2).

##### *Neerukahjustus*

Normaalse neerufunktsiooniga ning kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel [absoluutne hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) ≥ 30 ml/min) ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidel (absoluutne eGFR < 30 ml/min) on soovitatav kasutada lorlatiniibi vähendatud annust, nt algannust 75 mg suukaudselt üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2). Teave dialüüsi saavate patsientide kohta puudub.

##### *Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav. Teave lorlatiniibi kasutamise kohta mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel puudub. Seega ei soovitata mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel lorlatiniibi kasutada (vt lõik 5.2).

##### *Lapsed*

Lorlatiniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Lorviqua on suukaudseks kasutamiseks.

Patsientidel soovitatakse võtta lorlatiniibi annus iga päev ligikaudu samal kellaajal, kas koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Tabletid tuleb alla neelata tervelt (tablette ei tohi enne allaneelamist närida, purustada ega poolitada). Kui tablett on katki, möranenud või muul viisil rikutud, ei tohi seda võtta.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus lorlatiniibi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.

CYP 3A4/5 tugevate indutseerijate samaaegne kasutamine (vt lõik 4.4 ja 4.5).

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Hüperlipideemia

Lorlatiniibi kasutamist on seostatud kolesterooli- ja triglütseriidisisalduse suurenemisega seerumis (vt lõik 4.8). Mediaanaeg seerumi kolesterooli ja triglütseriidide märgatava tõusu avaldumiseni on vastavalt 104 päeva (vahemik 29...518 päeva) ja 120 päeva (vahemik 15...780 päeva). Kolesterooli- ja triglütseriidisisaldust seerumis peab mõõtma enne ravi alustamist lorlatiniibiga; 2, 4 ja 8 nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel edaspidi regulaarselt. Näidustuse korral tuleb alustada ravi lipiidisisaldust vähendavate ravimitega või nende annust suurendada (vt lõik 4.2).

##### Toimed kesknärvisüsteemile

Lorlatiniibi kasutataval patsientidel on täheldatud toimeid kesknärvisüsteemile, sealhulgas psühhootilisi häireid ja kognitiivsete funktsioonide, meeoleu, vaimse seisundi või kõne muutuseid (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel tekivad toimed kesknärvisüsteemile, võib olla vajalik annuse kohandamine või ravi katkestamine (vt lõik 4.2).

##### Atrioventrikulaarne blokaad

Lorlatiniibi uuriti patsientidel, kelle hulgast olid välja jäetud 2. või 3. astme AV-blokaadiga (v.a südamestimulaatoriga) patsiendid ja patsiendid, kellel esines mis tahes AV-blokaad PR-intervalliga > 220 ms. Lorlatiniibi saanud patsientidel on teatatud PR-intervalli pikenemisest ja AV-blokaadist (vt lõik 5.2). Tehke elektrokardiogramm (EKG) enne ravi alustamist lorlatiniibiga ja seejärel üks kord kuus; eriti patsientidele, kellel esinevad kliiniliselt oluliste kardiaalsete tüsistuste teket soodustavad seisundid. Patsientidel, kellel tekib AV-blokaad, võib olla vajalik annuse kohandamine (vt lõik 4.2).

##### Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemine

Lorlatiniibi saaval patsientidel, kellel hinnati vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) ravieelselt ja vähemalt ühel järelhindamisel, on teatatud LVEF-i vähenemisest. Olemasolevate kliiniliste uuringute andmete põhjal ei ole võimalik kindlaks teha põhjuslikku seost südame kontraktiilsust muutva toime ja lorlatiniibi vahel. Südamehaiguste riskiteguritega patsientidel ja patsientidel, kelle haigusseisundid võivad mõjutada LVEF-i, tuleb kaaluda südamefunktsiooni jälgimist, sh LVEF-i hindamist ravieelselt ja ravi ajal. Patsientidel, kellel tekivad ravi ajal südamehaigusele viitavad nähud/sümptomid, tuleb kaaluda südamefunktsiooni jälgimist, sh LVEF-i hindamist.

##### Lipaasi ja amülaasi aktiivsuse suurenemine

Lorlatiniibi saanud patsientidel on teatatud lipaasi ja/või amülaasi aktiivsuse suurenemisest (vt lõik 4.8). Seerumi lipaasi ja amülaasi aktiivsuse suurenemise avaldumise mediaanaeg on vastavalt 141 päeva (vahemik 1...1091 päeva) ja 138 päeva (vahemik 1...1112 päeva). Lorlatiniibi saaval patsientidel tuleb kaasuva hüpertriglütserideemia ja/või potentsiaalse loomuomase toimemehhanismi tõttu arvestada pankreatiidi riskiga. Patsiente peab jälgima lipaasi ja amülaasi aktiivsuse suurenemise suhtes enne lorlatiniibiga ravi alustamist ja seejärel kliinilisel näidustusel regulaarselt (vt lõik 4.2).

##### Interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit

Lorlatiniibi kasutamisel on esinenud raskeid või eluohtlikke kõrvaltoimeid, mis sarnanevad interstitsiaalse kopsuhaiguse (IKH) / pneumoniidi tunnustega (vt lõik 4.8). Kõiki patsiente, kellel esineb IKH-le/pneumoniidile viitavate respiratoorsete sümptomite (nt düspnoe, kõha ja palavik) süvenemine, peab viivitamata uurima IKH/pneumoniidi suhtes. Lähtuvalt kõrvaltoime raskusastmest peab ravi lorlatiniibiga kas katkestama ja/või alatiseks lõpetama (vt lõik 4.2).



## Hüpertensioon

Lorlatiniibi saanud patsientidel on teatatud hüpertensioonist (vt lõik 4.8). Enne lorlatiniibiga ravi alustamist tuleb kontrollida vererõhku. Seejärel tuleb lorlatiniibiga ravi ajal kontrollida vererõhku 2 nädala pärast ja siis vähemalt kord kuus. Olenevalt raskusastmest tuleb ravi lorlatiniibiga katkestada ja uuesti alustada vähendatud annusega või alatiseks lõpetada (vt lõik 4.2).

## Hüperglükeemia

Lorlatiniibi saanud patsientidel on esinenud hüperglükeemiat (vt lõik 4.8). Enne lorlatiniibiga ravi alustamist tuleb hinnata glükoosisisaldust paastuseerumis ja seejärel tuleb seda perioodiliselt kontrollida kohalike kehtivate juhendite kohaselt. Olenevalt raskusastmest tuleb ravi lorlatiniibiga katkestada ja uuesti alustada vähendatud annusega või alatiseks lõpetada (vt lõik 4.2).

## Ravimite koostoimed

Tervetel vabatahtlikel tehtud uuringus oli lorlatiniibi ja rifampiini (CYP 3A4/5 tugev indutseerija) samaaegne kasutamine seotudalaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemisega, kuid puudus üldbilirubiini sisalduse ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.5). CYP 3A4/5 tugevate indutseerijate samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Tervetel uuritavatel ei täheldatud neerufunktsiooni analüüsides kliiniliselt tähenduslikke muutusi pärast lorlatiniibi ja CYP 3A4/5 mõõduka indutseerija modafiniili kombinatsiooni manustamist (vt lõik 4.5).

Lorlatiniibi samaaegset manustamist koos kitsa terapeutilise indeksiga CYP 3A4/5 substraatidega (sealhulgas, kuid mitte ainult, alfentanüül, tsüklosporiin, dihüdroergotamiin, ergotamiin, fentanüül, hormonaalsed rasestumisvastased vahendid, pimosiid, kinidiin, siroliimus ja takroliimus) tuleb vältida, sest lorlatiniib võib vähendada nende ravimite kontsentratsioone (vt lõik 4.5).

## Fertiilsus ja rasedus

Ravi ajal lorlatiniibiga ja vähemalt 14 nädalat pärast viimast annust peavad fertiilses eas naispartneritega meespatsiendid kasutama efektiivset kontratseptsiooni, sealhulgas kondoomi, ja rasedate partneritega meespatsiendid peavad kasutama kondoomi (vt lõik 4.6). Ravi ajal lorlatiniibiga võib häiruda/kahjustada meeste fertiilsus (vt lõik 5.3). Mehed peavad enne ravi alustamist küsima nõu fertiilsuse efektiivse säilitamise kohta. Fertiilses eas naised tuleb nõustada ravi ajal lorlatiniibiga rasestumisest hoiduma. Naispatsiendid peavad ravi ajal lorlatiniibiga kasutama väga efektiivset mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit, sest lorlatiniib võib muuta hormonaalsed rasestumisvastased vahendid ebaefektiivseks (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Kui hormonaalse rasestumisvastase vahendi kasutamine on mõõdapääsmatu, peab koos hormonaalse vahendiga kasutama kondoomi. Efektiivse rasestumisvastase vahendi kasutamist peab jätkama vähemalt 35 päeva jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.6). Lorlatiniibi toime naiste fertiilsusele ei ole teada.

## Laktoositalumatus

See ravim sisaldab abiainena laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 25 mg või 100 mg tablettis. Patsiente, kes on madala naatriumisaldusega dieedil, tuleb informeerida, et ravimpreparaat on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Farmakokineetilised koostoimed

*In vitro* andmed näitavad, et lorlatiniib metaboliseeritakse peamiselt CYP 3A4 ja uridiini difosfaadi glükuronosüültransferaasi (UGT) 1A4 abiga, koos CYP 2C8, CYP 2C19, CYP 3A5 ja UGT 1A3 väiksema abiga.

### *Ravimite toime lorlatiniibile*

#### CYP 3A4/5 indutseerijad

CYP 3A4/5 tugev indutseerija rifampiin, mida manustati 600 mg suukaudsete annustena üks kord ööpäevas 12 päeva jooksul, vähendas tervetel vabatahtlikel 100 mg lorlatiniibi suukaudse üksikannuse keskmist kõvera alust pindala ( $AUC_{inf}$ -i) 85% ja  $C_{max}$  vähenes 76% võrra. Täheldati ka ASAT-i ja ALAT-i aktiivsuse suurenemist. Lorlatiniibi samaaegne manustamine CYP 3A4/5 tugevate indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin, ensalutamiid, mitotaan, fenütoiin ja naistepuna) võib vähendada lorlatiniibi plasmakontsentratsiooni. CYP 3A4/5 tugevate indutseerijate kasutamine koos lorlatiniibiga on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Pärast lorlatiniibi 100 mg suukaudse üksikannuse ja CYP 3A4/5 mõõduka indutseerija modafiniili (400 mg üks kord ööpäevas 19 päeva jooksul) kombinatsiooni manustamist tervetele vabatahtlikele ei täheldatud kliiniliselt tähenduslikke muutusi maksafunktsiooni analüüsitulemustes. Modafiniili samaaegne kasutamine ei avaldanud kliiniliselt tähenduslikku toimet lorlatiniibi farmakokineetikale.

#### CYP 3A4/5 inhibiitorid

CYP 3A4/5 tugev inhibiitor itrakonool, mida manustati 200 mg suukaudsete annustena üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, suurendas tervetel vabatahtlikel 100 mg suukaudse lorlatiniibi üksikannuse keskmist  $AUC_{inf}$ -i 42% ja  $C_{max}$ -i 24%. Lorlatiniibi samaaegne manustamine koos CYP 3A4/5 tugevate inhibiitoritega (nt botsepreviir, kobitsistaat, itrakonool, ketokonool, posakonool, troleandomütsiin, vorikonool, ritonaviir, paritapreviir kombinatsioonis ritonaviiri ja ombitasviiriga ja/või dasabuviiriga ning ritonaviir kombinatsioonis kas elvitegraviiri, indinaviiri, lopinaviiri või tipranaviiriga) võib suurendada lorlatiniibi plasmakontsentratsiooni. Greibitooted võivad suurendada lorlatiniibi plasmakontsentratsiooni ja nende kasutamist peab vältima. Kaaluma peab selliste alternatiivsete samaaegsete ravimite kasutamist, millel on väiksem CYP 3A4/5 inhibeeriv toime. Kui tugeva CYP 3A4/5 inhibiitori samaaegne manustamine on vajalik, tuleb lorlatiniibi annust vähendada (vt lõik 4.2).

### *Lorlatiniibi toime teistele ravimitele*

#### CYP 3A4/5 substraadid

*In vitro* uuringud näitasid, et lorlatiniib on nii CYP 3A4/5 aegsõltuv inhibiitor kui ka indutseerija. Lorlatiniib 150 mg suukaudselt üks kord ööpäevas 15 päeva jooksul vähendas midasolaami (tundlik CYP 3A substraat) ühekordse 2 mg suukaudse annuse  $AUC_{inf}$ -d ja  $C_{max}$ -i vastavalt 61% ja 50%; seega on lorlatiniib mõõdukas CYP 3A indutseerija. Lorlatiniibi samaaegset manustamist koos kitsa terapeutilise indeksiga CYP 3A4/5 substraatidega (sealhulgas, kuid mitte ainult alfentanüül, tsüklosporiin, dihidroergotamiin, ergotamiin, fentanüül, hormonaalsed rasestumisvastased vahendid, pimosiid, kinidiin, siroliimus ja takroliimus) tuleb vältida, sest lorlatiniib võib vähendada nende ravimite kontsentratsioone (vt lõik 4.4).

#### CYP 2B6 substraadid

Lorlatiniib 100 mg üks kord ööpäevas 15 päeva jooksul vähendas bupropiooni (nii CYP 2B6 kui ka CYP 3A4 substraat) ühekordse 100 mg suukaudse annuse  $AUC_{inf}$ -i ja  $C_{max}$ -i vastavalt 49,5% ja 53%. Seega on lorlatiniib nõrk CYP 2B6 indutseerija ning annust ei ole vaja kohandada, kui lorlatiniibi kasutatakse kombinatsioonis peamiselt CYP 2B6 abiga metaboliseeritavate ravimitega.

### CYP 2C9 substraadid

Lorlatiniib 100 mg üks kord ööpäevas 15 päeva jooksul vähendas tolbutamiidi (tundlik CYP 2C9 substraat) ühekordse 500 mg suukaudse annuse  $AUC_{inf}$ -i ja  $C_{max}$ -i vastavalt 43% and 15%. Seega on lorlatiniib nõrk CYP 2C9 indutseerija ning annust ei ole vaja peamiselt CYP 2C9 abiga metaboliseeritavate ravimite puhul kohandada. Siiski tuleb patsiente jälgida juhul, kui nad saavad samaaegset ravi CYP 2C9 abiga metaboliseeritavate kitsa terapeutilise indeksiga ravimitega (nt kumariini tüüpi antikoagulandid).

### UGT substraadid

Lorlatiniib 100 mg üks kord ööpäevas 15 päeva jooksul vähendas atsetaminofeeni (UGT, SULT ja CYP 1A2, 2A6, 2D6 ning 3A4 substraat) ühekordse 500 mg suukaudse annuse  $AUC_{inf}$ -i ja  $C_{max}$ -i vastavalt 45% ja 28%. Seega on lorlatiniib nõrk UGT indutseerija ning annust ei ole vaja peamiselt UGT abiga metaboliseeritavate ravimite puhul kohandada. Siiski tuleb patsiente jälgida juhul, kui nad saavad samaaegset ravi UGT abiga metaboliseeritavate kitsa terapeutilise indeksiga ravimitega.

### P-glükoproteiini substraadid

Lorlatiniib 100 mg üks kord ööpäevas 15 päeva jooksul vähendas feksofenadiini [tundlik P-glükoproteiini (P-gp) substraat] ühekordse 60 mg suukaudse annuse  $AUC_{inf}$ -i ja  $C_{max}$ -i vastavalt 67% ja 63%. Seega on lorlatiniib mõõdukas P-gp indutseerija. Kitsa terapeutilise indeksiga ravimeid (nt digoksiin, dabigatraaneteksilaat), mis on P-gp substraadid, tuleb kombinatsioonis lorlatiniibiga kasutada ettevaatusega nende substraatide kontsentratsiooni võimaliku vähenemise tõttu plasmas.

### Inhibeerimise ja indutseerimise *in vitro* uuringud teiste CYP ensüümide kohta

Lorlatiniibi suutlikkus *in vitro* tekitada ravimitevahelisi koostoimeid CYP 1A2 indutseerimise kaudu on nõrk.

### *In vitro* uuringud ravimite teiste transporteritega peale P-gp-de

*In vitro* uuringud näitasid, et lorlatiniibil võib kliiniliselt asjakohaste kontsentratsioonide juures olla võime inhibeerida BCRP-d (seedetraktis) ning transportereid OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 ja OAT3. Lorlatiniibi tuleb kasutada ettevaatusega kombinatsioonis BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 ja OAT3 substraatidega, sest ei saa välistada kliiniliselt olulisi muutusi nende substraatide plasmaekspositsioonis.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Fertiilses eas naised tuleb nõustada ravi ajal lorlatiniibiga rasestumisest hoiduma. Naispatsiendid peavad ravi ajal lorlatiniibiga kasutama väga efektiivset mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit, sest lorlatiniib võib muuta hormonaalsed rasestumisvastased vahendid ebaefektiivseks (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Kui hormonaalse rasestumisvastase vahendi kasutamine on möödapääsmatu, peab koos hormonaalse vahendiga kasutama kondoomi. Efektiivse rasestumisvastase vahendi kasutamist peab jätkama vähemalt 35 päeva jooksul pärast ravi lõppu.

Lorlatiniibiga ravi ajal ja vähemalt 14 nädalat pärast viimast annust peavad fertiilses eas naispartneritega meespatsiendid kasutama efektiivset kontratseptsiooni, sealhulgas kondoomi, ja rasedate partneritega meespatsiendid peavad kasutama kondoomi.

### Rasedus

Loomkatsed on näidanud embrüofetaalset toksilisust (vt lõik 5.3). Lorlatiniibi kasutamise kohta

rasedatel andmed puuduvad. Rasedatele manustamisel võib lorlatiniib loodet kahjustada.

Lorlatiniibi ei soovitata kasutada rasedatel ega rasestumisvastaseid vahendeid mittekasutavatel fertiilses eas naistel.

### Imetamine

Ei ole teada, kas lorlatiniib ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Lorlatiniibi ei tohi kasutada imetamise ajal. Ravi ajal lorlatiniibiga ja kuni 7 päeva pärast viimast annust peab olema imetamine katkestatud.

### Fertiilsus

Mittekliiniliste ohutusandmete põhjal võib ravi lorlatiniibiga vähendada meeste fertiilsust (vt lõik 5.3). Lorlatiniibi toime naiste fertiilsusele ei ole teada. Mehed peavad enne ravi läbima viljakuse säilitamisega seotud nõustamise.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Lorlatiniib mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimise ja masinate käsitlemise ajal peab olema ettevaatlik, sest patsientidel võivad esineda ravimist tingitud toimed kesknärvisüsteemile (vt lõik 4.8).

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed oli hüperkolesteroleemia (81,1%), hüpertriglütserideemia (67,2%), tursed (55,7%), perifeerne neuropaatia (43,7%), kehakaalu suurenemine (30,9%), kognitiivsed häired (27,7%), väsimus (27,3%), aralgia (23,5%), kõhulahtisus (22,9%) ja meeleoluhäired (21,0%).

Tõsistest kõrvaltoimetest teatati 7,4% lorlatiniibiga ravitud patsientidest. Kõige sagedamini esinenud tõsised kõrvaltoimed olid kognitiivsed häired ja pneumoniit.

Kõrvaltoimete tõttu vähendati annust 20,0%-l lorlatiniibi võtnud patsientidest. Kõige sagedamini olid annuse vähendamise põhjuseks tursed ja perifeerne neuropaatia. Kõrvaltoimete tõttu pidi ravi alatiseks lõpetama 3,2% lorlatiniibi võtnud patsientidest. Kõige sagedamini olid ravi alatise lõpetamise põhjuseks kognitiivsed häired, perifeerne neuropaatia, pneumoniit ja psühhootilised häired.

### Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 2 on esitatud kõrvaltoimed, mis esinesid uuringus A (N = 327) ja uuringus CROWN (N = 149) 476 kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanud patsiendil, kes said ravi lorlatiniibiga annuses 100 mg üks kord ööpäevas.

Tabelis 2 loetletud kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi, mis on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv  $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ). Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud raskuse vähenemise järjekorras.

**Tabel 2. Kõrvaltoimed**

Organsüsteemi klass ja kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria	Kõik raskusastmed %	III/IV raskusaste %
Vere ja lümfisüsteemi häired Aneemia	väga sage	18,5	4,2
Ainevahetus- ja toitumishäired Hüperkolesteroleemia <sup>a</sup> Hüpertriglütserideemia <sup>b</sup> Hüperglükeemia	väga sage väga sage sage	81,1 67,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Psühhiaatrilised häired Meeleoluhäired <sup>c</sup> Psühhootilised häired <sup>d</sup> Vaimse seisundi muutused	väga sage sage sage	21,0 6,5 2,0	1,5 0,4 1,7
Närvisüsteemi häired Kognitiivsed häired <sup>e</sup> Perifeerne neuropaatia <sup>f</sup> Peavalu Kõnehäired <sup>g</sup>	väga sage väga sage väga sage sage	27,7 43,7 17,9 8,2	2,9 2,7 0,6 0,6
Silma kahjustused Nägemishäire <sup>h</sup>	väga sage	17,2	0,2
Vaskulaarsed häired Hüpertensioon	väga sage	13,0	6,1
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Pneumoniit <sup>i</sup>	sage	1,9	0,6
Seedetrakti häired Kõhulahtisus Iiveldus Kõhukinnisus	väga sage väga sage väga sage	22,9 17,6 17,4	1,5 0,6 0,2
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Lööve <sup>j</sup>	väga sage	13,7	0,2
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused Artralgia Müalgia <sup>k</sup>	väga sage väga sage	23,5 19,3	0,8 0,2
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Tursed <sup>l</sup> Väsimus <sup>m</sup>	väga sage väga sage	55,7 27,3	2,7 1,3
Uuringud Kehakaalu suurenemine Lipaasi aktiivsuse suurenemine Amülaasi aktiivsuse suurenemine PR-intervalli pikenemine EKG-l	väga sage väga sage väga sage aeg-ajalt	30,9 12,4 11,3 0,8	10,1 6,9 2,7 0

Kõrvaltoimete nimetused, mis väljendasid sama meditsiinilist mõistet või seisundit, rühmitati ja neist teatati ülaltoodud tabelis ühe kõrvaltoimena. Nimetused, millest teatati uuringu raames ja mis panustasid asjakohasele ravimi kõrvaltoimele, on alljärgnevalt esitatud sulgudes.

<sup>a</sup> Hüperkolesteroleemia (sh vere kolesteroolisisalduse suurenemine, hüperkolesteroleemia).

<sup>b</sup> Hüpertriglütserideemia (sh vere triglütseriidisisalduse suurenemine, hüpertriglütserideemia).

<sup>c</sup> Meeleoluhäire (sh afektiivne häire, afektlaibiilsus, agressioon, agiteeritus, viha, ärevus, I tüüpi bipolaarne häire, meeleolu langus, depressioon, depressiivsed sümptomid, eufooriline tuju, ärrituvus, mania, meeleolu muutus, meeleolu kõikumine, paanikahoog, isiksuse muutus, stress).

<sup>d</sup> Psühhootilised häired (sh kuulmishallutsinatsioon, hallutsinatsioon, nägemishallutsinatsioon).

<sup>e</sup> Kognitiivsed häired (sh organsüsteemi klassi „närvisüsteemi häired“ kuuluvad kõrvaltoimed: amneesia, kognitiivne häire, dementsus, tähelepanuhäire, mäluhäire, vaimse seisundi häire; ja organsüsteemi klassi „psühhiaatrilised häired“ kuuluvad kõrvaltoimed: tähelepanu defitsiidi/hüperaktiivsuse häire, segasusseisund,

- deliirium, desorienteeritus, lugemishäire). Närvisüsteemi häirete hulka kuuluvatest kõrvaltoimetest teatati sagedamini kui psühhiaatriliste häirete hulka kuuluvatest kõrvaltoimetest.
- <sup>f</sup> Perifeerne neuropaatia (sh põletustunne, düsesteesia, formikatsioon, kõnnaku häired, hüpesteesia, motoorne düsfunktsioon, lihaskrampid, neuralgia, perifeerne neuropaatia, neurotoksilisus, paresteesia, perifeerne motoorne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, peronealnärvi halvatus, sensoorne häire).
- <sup>g</sup> Kõnehäired (düsartria, aeglane kõne, kõnehäire).
- <sup>h</sup> Nägemishäire (sh diploopia, fotofoobia, fotopsia, hägune nägemine, nägemisteravuse vähenemine, nägemishäire, klaaskeha hõljumid).
- <sup>i</sup> Pneumoniit (sh interstitsiaalne kopsuhaigus, varjustus kopsudes, pneumoniit).
- <sup>j</sup> Lööve (sh aknelaadne dermatiit, makulopapuloosne lööve, kihelev lööve, lööve).
- <sup>k</sup> Müalgia (sh lihaste ja luustiku valu, müalgia).
- <sup>l</sup> Tursed (sh generaliseeritud turse, turse, perifeerne turse, perifeerne paistetust, paistetust).
- <sup>m</sup> Väsimus (sh astenia, väsimus).

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Hüperkolesteroleemia/hüpertriglütserideemia*

Seerumi kolesterooli- triglütseriiditaseme suurenemisest teatati kõrvaltoimena vastavalt 81,1% ja 67,2% patsientidest. Hüperkolesteroleemia või hüpertriglütserideemia esines kerge või mõõdukana vastavalt 62,8% ja 47,9% patsientidest (vt lõik 4.4). Mediaanaeg nii hüperkolesteroleemia kui ka hüpertriglütserideemia tekkimiseni oli 15 päeva (hüperkolesteroleemia puhul oli vahemik 1...784 päeva; hüpertriglütserideemia puhul oli vahemik 1...796 päeva). Hüperkolesteroleemia ja hüpertriglütserideemia kestuse mediaan oli vastavalt 451 ja 427 päeva.

### *Toimed kesknärvisüsteemile*

Kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed olid peamiselt kognitiivsed häired (27,7%), meeleoluhäired (21,0%), kõnehäired (8,2%) ja psühhootilised häired (6,5%). Üldiselt olid need kerged, mööduvad ja annuse võtmise edasilükkamisel ja/või annuse vähendamisel spontaanselt taanduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Kõige sagedamini esinenud mis tahes raskusastmega kognitiivne häire oli mäluhäire (11,3%) ja kõige sagedamini esinenud III või IV raskusastme kõrvaltoimed olid segasusseisund ja kognitiivsed häired (vastavalt 1,7% ja 0,8%). Kõige sagedamini esinenud mis tahes raskusastmega meeleoluhäire oli ärevus (6,5%) ja kõige sagedamini esinenud III või IV raskusastme kõrvaltoimed olid ärritus ja depressioon (vastavalt 0,8% ja 0,4%). Kõige sagedamini esinenud mis tahes raskusastmega kõnehäire oli düsartria (4,0%) ja III või IV raskusastme kõrvaltoimed olid düsartria, aeglane kõne ja kõnehäire (igauht 0,2%). Kõige sagedamini esinenud mis tahes raskusastmega psühhootilised häired olid hallutsinatsioonid (3,7%) ja kõige sagedamini esinenud 3. või 4. astme kõrvaltoimed olid hallutsinatsioonid, kuulmishallutsinatsioonid ja nägemishallutsinatsioonid (kõiki 0,3%). Mediaanaeg kognitiivsete, meeleolu-, kõne- ja psühhootiliste häirete tekkimiseni oli vastavalt 109, 43, 49 ja 23 päeva. Kognitiivsete, meeleolu-, kõne- ja psühhootiliste häirete kestuse mediaan oli vastavalt 223, 143, 147 ja 74 päeva.

### *Hüpertensioon*

Uuringutes A ja CROWN (B7461006) teatati kõrvaltoimena tekkinud hüpertensioonist 13% patsientidest. Neist 6,9%-l oli hüpertensioon kerge või mõõdukas (vt lõik 4.4). Mediaanaeg hüpertensiooni tekkimiseni oli 208 päeva (vahemik 1...1028 päeva). Hüpertensiooni kestuse mediaan oli 219 päeva.

### *Hüperglükeemia*

Uuringutes A ja CROWN (B7461006) teatati kõrvaltoimena tekkinud hüperglükeemiast 9,2% patsientidest. Neist 6,1%-l oli hüperglükeemia kerge või mõõdukas (vt lõik 4.4). Mediaanaeg hüperglükeemia tekkimiseni oli 145 päeva (vahemik 1...1058 päeva). Hüperglükeemia kestuse mediaan oli 113 päeva.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Selle ravimi üleannustamise ravi seisneb üldises toetusravis. Arvestades annussõltuvat toimet PR-intervallile on soovitatav rakendada kardiomonitoringut. Lorlatiniibil antidooti ei ole.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01ED05

#### Toimemehhanism

Lorlatiniib on ALK ja c-ros onkogeeni 1 (ROS1) türosiinkinaaside selektiivne adenosintrifosfaadiga (ATP) konkureeriv inhibiitor.

Mittekliinilistes rekombinantse ensüümi ja rakkudega tehtud uuringutes inhibeeris lorlatiniib mittemuteerunud ALK ja kliiniliselt oluliste mutantsete ALK kinaaside katalüütilist aktiivsust. Okasnahksete mikrotoobulitega seotud valgusarnase valgu 4 (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*, EML4) fusioonmolekuli koos ALK variandi 1 (v1), sealhulgas ALK mutatsioonid L1196M, G1269A, G1202R ja I1171T, ekspresseeriva kasvaja ksenograafidega hiirtel tehtud uuringutes esines lorlatiniibil väljendunud kasvjavastane toime. Kaks neist ALK mutantidest – G1202R ja I1171T – põhjustavad teadaolevalt resistentsust alektiniibi, brigatiniibi, tseritiniibi ja krisotiniibi suhtes. Lorlatiniib oli võimeline ka läbima hematoentsefaalbarjääri. Lorlatiniibi toime ilmnes ortotoopsete EML4-ALK või EML4-ALK<sup>L1196M</sup> ajukasvaja implantaatidega hiirtel.

#### Kliiniline efektiivsus

*Varem ravimata ALK-positiivne kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk (uuring CROWN)*

Lorlatiniibi efektiivsus ALK-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kes ei olnud varem saanud süsteemset ravi metastaatilise haiguse vastu, tehti kindlaks avatud randomeeritud võrdlusravimi kontrolliga mitmekeskuselises uuringus B7461006 (uuring CROWN). Patsientidel pidi olema ECOG-i (*Eastern Cooperative Oncology Group*; Ida onkoloogiaalane koostöörühm) funktsionaalse seisundi skoor 0...2 ja VENTANA ALK (D5F3) CDx analüüsiga tuvastatud ALK-positiivne mitteväikerakk-kopsuvähk. Uuringusse sobisid ravitud või ravimata asümptomaatiliste kesknärvisüsteemi (KNS) metastaasidega, sh leptomeningeaalsete metastaasidega neuroloogiliselt stabiilsed patsiendid. Patsiendid pidid olema lõpetanud kiiritusravi, sh stereotaktilise või kasvajast haaratud ajuosa kiiritusravi, 2 nädala jooksul enne randomeerimist ja kogu aju kiiritusravi 4 nädala jooksul enne randomeerimist.

Patsiendid randomeeriti suhtes 1 : 1 saama kas suukaudselt 100 mg lorlatiniibi üks kord ööpäevas või suukaudselt 250 mg krisotiniibi kaks korda ööpäevas. Randomeerimine stratifitseeriti etnilise päritolu (Aasia või mitte-Aasia päritolu) ja KNS-i metastaaside olemasolu või puudumise järgi uuringu alguses. Mõlemas ravirühmas jätkati ravi kuni haiguse progresseerumise või mittevastuvõetava toksilisuse tekkimiseni. Peamine efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), mida hindas pimendatud sõltumatu tsentraalne komisjon (*Blinded Independent Central Review*, BICR), lähtudes ravivastuse hindamise kriteeriumitest soliidtuumorite korral (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST, versioon 1.1). Täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (*overall survival*, OS), PFS uuringuarsti hinnangu kohaselt, teine PFS (PFS2) BICR-i hinnangu kohaselt ja BICR-i tuumori hindamisega seotud andmed, sh objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR) ja intrakraniaalse progresseerumiseni kulunud aeg (*time to intracranial progression*, IC-TTP). Uuringueelsete KNS-i metastaasidega patsientidel olid täiendavad tulemusnäitajad

intrakraniaalne objektiivne ravivastuse määr (*intracranial objective response rate, IC-ORR*) ja intrakraniaalse ravivastuse kestus (*intracranial duration of response, IC-DOR*), mida mõlemat hindas BICR.

Kokku randomeeriti 296 patsienti kas lorlatiniibi (n = 149) või krisotiniibi (n = 147) ravirühma. Uuringu üldpopulatsiooni demograafilised näitajad olid järgmised: mediaanvanus 59 aastat (vahemik 26...90 aastat), vanus ≥ 65 aastat (35%), 59% naissoost, 49% valgenahalised, 44% Aasia päritolu ja 0,3% mustanahalised. Enamikul patsientidest oli adenokartsinoom (95%) ja nad ei olnud kunagi suitetanud (59%). BICR-i neuroradioloogide hinnangul olid kesknärvisüsteemi metastaasid 26% patsientidest (n = 78), neist 30 patsiendil olid KNS-i lesioonid mõõdetavad.

Kokkuvõtte uuringust CROWN saadud tulemustest on esitatud tabelis 3. Andmete kogumise lõpetamise kuupäeva seisuga ei olnud andmed OS-i ja PFS2 kohta veel lõplikud.

**Tabel 3. Üldised efektiivsuse tulemusnäitajad uuringus CROWN**

<b>Efektiivsuse näitaja</b>	<b>Lorlatiniib N = 149</b>	<b>Krisotiniib N = 147</b>
Jälgimisperioodi mediaankestus, kuud (95% CI) <sup>a</sup>	18 (16; 20)	15 (13; 18)
<b>Progressioonivaba elulemus BICR-i hinnangul</b>		
Juhtudega patsientide arv, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Haiguse progresseerumine, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
Surm, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Mediaan, kuud (95% CI) <sup>a</sup>	Ei saanud hinnata	9 (8; 11)
Riskitiheduste suhe (95% CI) <sup>b</sup>	0,28 (0,19; 0,41)	
p-väärtus <sup>*</sup>	< 0,0001	
<b>Üldine elulemus</b>		
Juhtudega patsientide arv, n (%)	23 (15%)	28 (19%)
Mediaan, kuud (95% CI) <sup>a</sup>	Ei saanud hinnata	Ei saanud hinnata
Riskitiheduste suhe (95% CI) <sup>b</sup>	0,72 (0,41; 1,25)	
<b>Progressioonivaba elulemus uuringuarsti hinnangul</b>		
Juhtudega patsientide arv, n (%)	40 (27%)	104 (71%)
Haiguse progresseerumine, n (%)	34 (23%)	99 (67%)
Surm, n (%)	6 (4%)	5 (3%)
Mediaan, kuud (95% CI) <sup>a</sup>	Ei saanud hinnata	9 (7; 11)
Riskitiheduste suhe (95% CI) <sup>b</sup>	0,21 (0,14; 0,31)	
p-väärtus <sup>*</sup>	< 0,0001	
<b>Üldine ravivastus BICR-i hinnangul</b>		
Üldine ravivastuse määr, n (%) (95% CI) <sup>c</sup>	113 (76%) (68; 83)	85 (58%) (49; 66)
<b>Intrakraniaalse progresseerumiseni kulunud aeg</b>		
Mediaan, kuud (95% CI) <sup>a</sup>	Ei saanud hinnata	16,6 (11; ei saanud hinnata)
Riskitiheduste suhe (95% CI) <sup>b</sup>	0,07 (0,03; 0,17)	
<b>Ravivastuse kestus</b>		
Ravile reageerinute arv	113	85
Mediaan, kuud (95% CI) <sup>a</sup>	Ei saanud hinnata	11 (9; 13)
<b>Intrakraniaalne üldine ravivastus patsientidel, kellel olid uuringu alguses mõõdetavad kesknärvisüsteemi lesioonid</b>		
Intrakraniaalse ravivastuse määr, n (%) (95% CI) <sup>c</sup>	N = 17 14 (82%) (57; 96)	N = 13 3 (23%) (5; 54)
Täielik ravivastuse määr	71%	8%



Efektivsuse näitaja	Lorlatiniib N = 149	Krisotiniib N = 147
Ravivastuse kestus		
Ravile reageerinute arv	14	3
Mediaan, kuud (95% CI) <sup>a</sup>	Ei saanud hinnata	10 (9; 11)
<b>Intrakraniaalne üldine ravivastus patsientidel, kellel olid uuringu alguses ükskõik millised mõõdetavad või mittemõõdetavad KNS-i lesioonid</b>		
	N = 38	N = 40
Intrakraniaalse ravivastuse määr, n (%)	25 (66%)	8 (20%)
(95% CI) <sup>c</sup>	(49; 80)	(9; 36)
Täielik ravivastuse määr	61%	15%
Ravivastuse kestus		
Ravile reageerinute arv	25	8
Mediaan, kuud (95% CI) <sup>a</sup>	Ei saanud hinnata	9 (6; 11)

Lühendid: BICR = pimendatud sõltumatu tsentraalne komisjon; CI (*confidence interval*) = usaldusintervall; KNS = kesknärvisüsteem; N/n = patsientide arv.

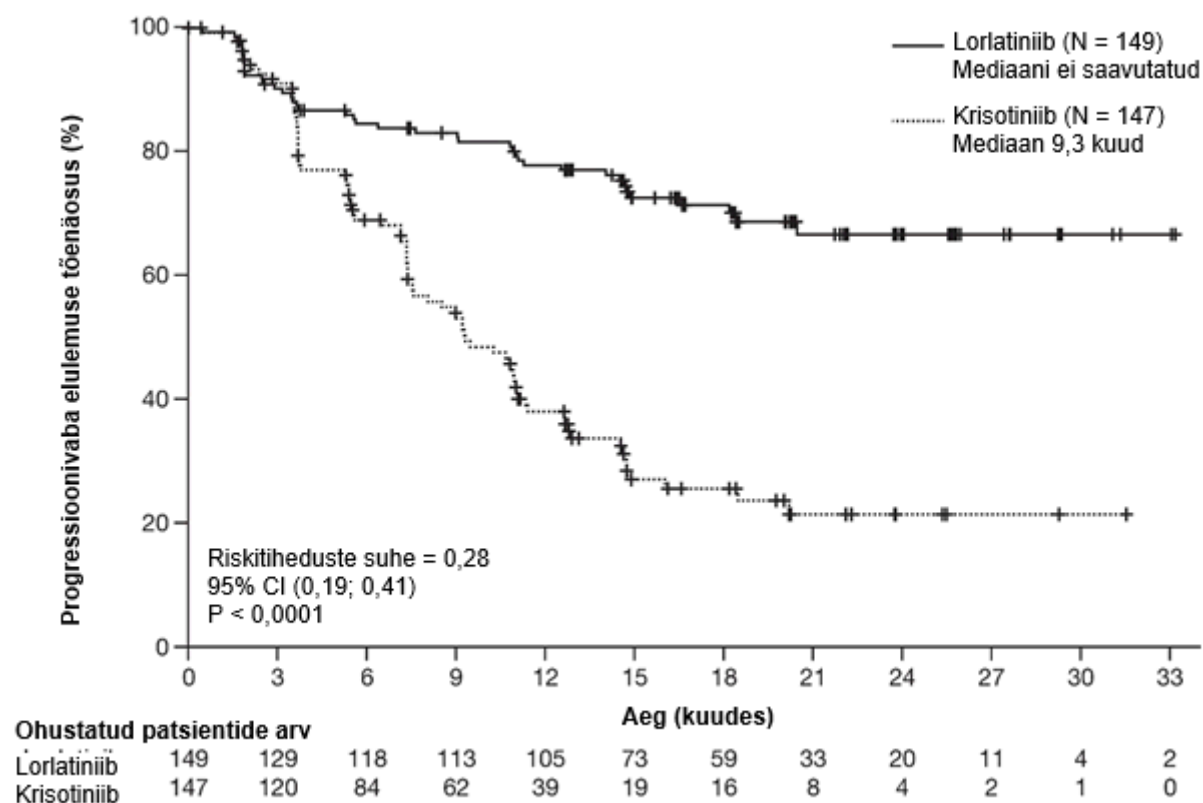
\* p-väärtus põhineb 1-poolsel stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.

<sup>a</sup> Põhineb Brookmayeri ja Crowley meetodil.

<sup>b</sup> Riskitiheduste suhe põhineb Coxi võrdeliste riskide mudelil; võrdeliste riskide puhul tähistab riskitiheduste suhe < 1 riskitiheduste suhte vähenemist lorlatiniibi kasuks.

<sup>c</sup> Kasutades binoomjaotusel põhinevat täpset meetodit.

**Joonis 1. Kaplani-Meieri kõver progressioonivaba elumuse kohta pimendatud sõltumatu tsentraalse komisjoni hinnangul uuringus CROWN**



Lühendid: CI = usaldusintervall; N = patsientide arv.

Lorlatiniibiga ravi kasulikkus oli võrreldav kõigis patsientide ja haiguse uuringu alguse karakteristikute järgi moodustatud alarühmades, sh patsientidel, kellel olid uuringu alguses KNS-i

metastaasid (n = 38, HR (*hazard ratio*, riskitiheduste suhe) = 0,2; 95% CI: 0,10...0,43), ja patsientidel, kellel uuringu alguses KNS-i metastaase ei olnud (n = 111, HR = 0,32; 95% CI: 0,20...0,49).

*ALK kinaasi inhibiitoriga varem ravitud ALK-positiivne kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk*

Lorlatiniibi kasutamist ALK-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi ravis pärast ravi vähemalt ühe teise põlvkonna ALK TKI-ga uuriti ühe ravirühmaga mitmekeskuselises I/II faasi uuringus A. Uuringu II faasis kaasati uuringusse kokku 139 ALK-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, keda oli varem ravitud vähemalt ühe teise põlvkonna ALK TKI-ga. Patsiendid said pidevalt suukaudselt lorlatiniibi soovitatavat annust 100 mg üks kord ööpäevas.

Uuringu II faasi esmane tulemusnäitaja oli ORR, sealhulgas intrakraniaalne (IC)-ORR, mida hindas sõltumatu tsentraalne komisjon, lähtudes RECIST-i versioonist 1.1. Teised tulemusnäitajad hõlmasid DOR-i, IC-DOR-i, aega kasvaja vastase ravivastuse tekkeni (*time-to-tumour response*, TTR) ja PFS-i.

139 ALK-positiivsest kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendist, keda oli varem ravitud vähemalt ühe teise põlvkonna ALK TKI-ga, olid 56% naised, 48% valgenahalised ja 38% asiaadid. Patsientide mediaanvanus oli 53 aastat (vahemik 29...83 aastat), kusjuures 16% patsientidest olid  $\geq 65$  aastat vanad. ECOG-i funktsionaalse seisundi skoor oli 96% patsientidest uuringu alguses 0 või 1. Ajumetastaasid esinesid uuringu alguses 67% patsientidest. 139-st patsiendist 20% olid varem saanud ühte ALK TKI-d, välja arvatud krisotiniib, 47% olid varem saanud kahte ALK TKI-d ja 33% olid varem saanud kolme või enam ALK TKI-d.

Uuringu A efektiivsuse peamised tulemusnäitajad on esitatud tabelites 4 ja 5.

**Tabel 4. Uuringu A efektiivsuse koondtulemusnäitajad**

<b>Efektiivsuse parameeter</b>	<b>Üks varasem ALK TKI<sup>a</sup> koos varasema keemiaraviga või ilma (N = 28)</b>	<b>Kaks või rohkem varasemat ALK TKI-d koos varasema keemiaraviga või ilma (N = 111)</b>
Objektiivne ravivastuse määr <sup>b</sup> (95% CI)	42,9% (24,5; 62,8)	39,6% (30,5; 49,4)
Täielik ravivastus, n	1	2
Osaline ravivastus, n	11	42
Ravivastuse kestus Mediaan, kuudes (95% CI)	5,6 (4,2; NR)	9,9 (5,7; 24,4)
Progressioonivaba elulemus Mediaan, kuudes (95% CI)	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)

Lühendid: ALK = anaplastne lümfoomkinaas; CI (*confidence interval*) = usaldusintervall; N/n = patsientide arv; NR (*not reached*) = ei saavutatud; TKI = türosiinkinaasi inhibiitor

<sup>a</sup> Alektiniib, brigatiniib või tseritiniib

<sup>b</sup> Sõltumatu tsentraalse komisjoni hinnangu kohaselt.

**Tabel 5. Uuringu A intrakraniaalse\* efektiivsuse tulemusnäitajad**

<b>Efektiivsuse parameeter</b>	<b>Üks varasem ALK TKI<sup>a</sup> koos varasema keemiaraviga või ilma (N = 9)</b>	<b>Kaks või rohkem varasemat ALK TKI-d koos varasema keemiaraviga või ilma (N = 48)</b>
Objektiivne ravivastuse määr <sup>b</sup> (95% CI)	66,7% (29,9; 92,5)	52,1% (37,2; 66,7)
Täielik ravivastus, n	2	10
Osaline ravivastus, n	4	15
Intrakraniaalse ravivastuse kestus Mediaan, kuudes (95% CI)	NR (4,1; NR)	12,4 (6,0; NR)

Lühendid: ALK = anaplastne lümfoomkineas; CI (*confidence interval*) = usaldusintervall; N/n = patsientide arv; NR (*not reached*) = ei saavutatud; TKI = türosiinkinaasi inhibiitor

\* Patsientidel, kellel uuringu alguses esines vähemalt üks mõõdetav ajumetastaas.

<sup>a</sup> Alektiniib, brigatiniib või tseritiniib

<sup>b</sup> Sõltumatu tsentraalse komisjoni hinnangu kohaselt.

Efektiivsusanalüüsi kaasatud 139 patsiendist kinnitas sõltumatu tsentraalne komisjon 56 patsiendil objektiivse ravivastuse; TTR-i mediaan oli 1,4 kuud (vahemik 1,2...16,6 kuud). Aasia päritolu patsientidel oli ORR 49,1% (95% CI: 35,1; 63,2) ja mitte-Aasia päritolu patsientidel 31,5% (95% CI: 21,1; 43,4). 31 patsiendil, kelle intrakraniaalse ravivastuse ja uuringu alguses vähemalt ühe mõõdetava ajumetastaasi olemasolu kinnitas sõltumatu tsentraalne komisjon, oli IC-TTR-i mediaan 1,4 kuud (vahemik 1,2...16,2 kuud). Aasia päritolu patsientidel oli IC-ORR 54,5% (95% CI: 32,2; 75,6) ja mitte-Aasia päritolu patsientidel 46,4% (95% CI: 27,5; 66,1).

## Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama lorlatiniibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kopsuvähi (väikerakk ja mitteväikerakk-kartsinoom) korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel.

See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Raviamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Lorlatiniibi plasma tippkonsentratsioon saavutatakse kiiresti –  $T_{max}$ -i mediaan on pärast 100 mg ühekordse annuse manustamist 1,2 tundi ja pärast 100 mg annuse võtmist üks kord ööpäevas mitme päeva jooksul 2,0 tundi.

Lorlatiniibi tablettide suukaudse manustamise järel on keskmine absoluutne biosaadavus intravenoosse manustamisega võrreldes 80,8% (90% usaldusintervall: 75,7; 86,2).

Lorlatiniibi manustamine koos suure rasvasisaldusega ja suure kaloraažiga toiduga suurendas ekspositsiooni 5% võrra võrreldes manustamisega tühja kõhuga. Lorlatiniibi võib manustada kas koos toiduga või ilma.

Vähipatsientidel oli 100 mg annuse üks kord ööpäevas võtmisel plasma tippkonsentratsiooni geomeetriline keskmine (variatsioonikoefitsient [CV], %) 577 (42) ng/ml ja  $AUC_{24}$  oli 5650 (39) ng h/ml. Suukaudse kliirensi geomeetriline keskmine (% CV) oli 17,7 (39) l/h.

## Jaotumine

*In vitro* seondub lorlatiniib inimese plasmavalkudega 66% ulatuses, seondudes mõõdukalt albumiini või  $\alpha_1$ -happelise glükoproteiiniga.

## Biotransformatsioon

Lorlatiniibi peamised metaboolsed rajad inimesel on lorlatiniibi oksüdatsioon ja glükuronisatsiooni teel. *In vitro* andmed näitavad, et lorlatiniib metaboliseeritakse peamiselt CYP 3A4 ja UGT 1A4 abiga, vähem CYP 2C8, CYP 2C19, CYP 3A5 ja UGT 1A3 abiga.

Plasmas täheldati peamise metaboliidina lorlatiniibi amiidsidemete ja aromaatsete eetersidemete oksüdatiivse lõhustamise tagajärjel tekkinud lorlatiniibi bensoehappemetaboliiti (21% tsirkuleerivast radioaktiivsusest). Oksüdatiivsel lõhustamisel tekkev metaboliit on farmakoloogiliselt aktiivne.

## Eritumine

Lorlatiniibi plasma poolväärtusaeg ühekordse 100 mg annuse manustamise järel oli 23,6 tundi. Lorlatiniibi hinnanguline efektiivne plasma poolväärtusaeg tasakaaluseisundis oli pärast autoinduktsiooni lõppemist 14,83 tundi. Lorlatiniibi 100 mg radiomärgistatud annuse suukaudse manustamise järel registreeriti keskmiselt 47,7% radioaktiivsusest uriinis ja 40,9% roojas ehk keskmiselt registreeriti kokku 88,6%.

Inimese plasmas ja roojas esines peamiselt muutumatu lorlatiniib, moodustades vastavalt 44% ja 9,1% kogu radioaktiivsusest. Uriin sisaldas vähem kui 1% muutumatust lorlatiniibist.

Lisaks on lorlatiniib indutseerija inimese pregnaan-X-retseptori (*pregnane-X-receptor*, PXR) ja inimese konstitutiivse androstaani retseptori (*constitutive androstane receptor*, CAR) kaudu.

## Lineaarsus/mittelineaarsus

Ühekordse manustamise järel suurenes lorlatiniibi süsteemne ekspositsioon ( $AUC_{inf}$  ja  $C_{max}$ ) annusevahemikus 10...200 mg annussõltuvalt. Annusevahemikku 10...200 mg ületavate annuste kohta on vähe andmeid, kuid üksikannuse manustamise järel ei täheldatud  $AUC_{inf}$ -i ja  $C_{max}$ -i osas kõrvalekallet lineaarsusest.

Pärast mitme annuse manustamist üks kord ööpäevas (annusevahemikus 10...200 mg üks kord ööpäevas) suurenes lorlatiniibi  $C_{max}$  annusega proportsionaalselt ja  $AUC_{tau}$  suurenes veidi vähem kui proportsionaalselt.

Tasakaaluseisundis on lorlatiniibi plasmaekspositsioon väiksem kui üksikannuse farmakokineetika põhjal on eeldatav, mis näitab aegsõltuvat autoinduktsiooni puhasmõju.

## Maksakahjustus

Kuna lorlatiniib metaboliseeritakse maksas, suurendab maksakahjustus tõenäoliselt lorlatiniibi plasmakontsentratsiooni. Läbiviidud kliinilistest uuringutest olid välja jäetud patsiendid, kelle ASAT või ALAT oli  $> 2,5 \times$  üle normi ülempiiri või kasvajast tingituna  $> 5,0 \times$  üle normi ülempiiri või üldbilirubiin  $> 1,5 \times$  üle normi ülempiiri. Populatsiooni farmakokineetika analüüsid on näidanud, et kerge maksakahjustusega patsientidel ( $n = 50$ ) ei olnud lorlatiniibi ekspositsioon kliiniliselt tähenduslikul määral muutunud. Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav. Teave kasutamise kohta mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel puudub.

## Neerukahjustus

Muutumatu kujul tuvastati uriinist vähem kui 1% lorlatiniibist. Populatsiooni farmakokineetika

analüüsid on näidanud, et uuringu alguses täheldatud halvenenud neerufunktsiooni korral lorlatiniibi ekspositsioon plasmas ja  $C_{max}$ -i väärtused tasakaalukontsentratsiooni tingimustes veidi suurenesid. Neerukahjustusega patsientidel tehtud uuringu põhjal ei ole kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel [eGRF tuletatakse MDRD-valemi (*Modification of Diet in Renal Disease Study*, uuring „Dieedi kohandamine neeruhaiguste korral“) põhjal, eGRF (ml /min / 1,73 m<sup>2</sup>) × mõõdetud kehapindala / 1,73 on ≥ 30 ml/min] algannuse kohandamine soovitatav. Selles uuringus suurenes lorlatiniibi AUC<sub>inf</sub> raske neerukahjustusega uuritavatel (absoluutne eGFR < 30 ml/min) 41% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega (absoluutne eGFR ≥ 90 ml/min). Raske neerukahjustusega patsientidel soovatakse kasutada lorlatiniibi vähendatud annust, nt algannust 75 mg suukaudselt üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2). Teave dialüüsi saavate patsientide kohta puudub.

#### Vanus, sugu, rass, kehakaal ja fenotüüp

Kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel ja tervetel vabatahtlikel tehtud populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitavad, et vanus, sugu, rass, kehakaal ja CYP 3A5 ja CYP 2C19 fenotüübid ei oma kliiniliselt olulisi toimeid.

#### Südame elektrofüsioloogia

Uuringus A olid kahel patsiendil (0,7%) Fridericia korrektsiooniga QTc (QTcF) absoluutväärtused > 500 ms ja 5 patsiendil (1,8%) muutus QTcF-s uuringu algusega võrreldes > 60 ms.

Peale selle hinnati 16 tervel vabatahtlikul läbiviidud 2 uuringurühmaga ristivas uuringus lorlatiniibi (50 mg, 75 mg ja 100 mg) ühekordse suukaudse annuse toimet koos 200 mg itrakonasooliga üks kord ööpäevas ja ilma. Selles uuringus ei täheldatud lorlatiniibi keskmise kontsentratsiooni juures keskmise QTc pikenemist.

295 patsiendil, kes said lorlatiniibi soovitatava annuse 100 mg üks kord ööpäevas ja kellele tehti uuringus A EKG, uuriti lorlatiniibi patsientidel, kelle hulgast olid välja jäetud > 470 ms QTc intervalliga patsiendid. Uuringupopulatsioonis oli PR-intervalli keskmine maksimaalne muutus võrreldes uuringu alguse väärtusega 16,4 ms (2-suunalise muutuse 90% ülemine usaldusintervall 19,4 ms) (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8). Neist 7 patsiendil oli uuringu alguses PR > 200 ms. 284 patsiendist, kelle PR-intervall oli < 200 ms, pikenes PR-intervall 14%-l pärast ravi alustamist lorlatiniibiga väärtuseni ≥ 200 ms. PR-intervalli pikenemine oli kontsentratsiooni sõltuv. Atrioventrikulaarne blokaad tekkis 1,0% patsientidest.

Patsientidel, kellel tekib PR-intervalli pikenemine, võib vajalik olla annuse kohandamine (vt lõik 4.2).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Korduvtoksilisus

Soovitusliku annustamise järgimisel saavutatava inimese kliinilise ekspositsiooniga ekvivalentsete annuste juures olid peamised täheldatud toksilised toimed põletik mitmetes kudedes (rottidel nahk ja emakakael; koertel kopsud, trahhea, nahk, lümfisõlmed ja/või suuõõs, sh alalõualuu; seotud leukotsüütide, fibrinogeeni- ja/või globuliinisisalduse suurenemise ja albumiinisisalduse vähenemisega) ja muutused kõhunäärmes (koos amülaasi ja lipaasi aktiivsuse suurenemisega), hepatobiliaarses süsteemis (koos maksaensüümide aktiivsuse suurenemisega), isasloomade reproduktiivsüsteemis, kardiovaskulaarsüsteemis, neerudes ja seedetraktis, perifeersetes närvides ja kesknärvisüsteemis (funktsionaalsete kognitiivsete häirete tekke võimalus). Akuutse annustamise järel ( $C_{max}$ -i järgi hinnates ligikaudu 2,6 korda suurem annus kui 100 mg ühekordse annustamise järel saavutatav kliiniline ekspositsioon inimesel) täheldati loomadel ka muutuseid vererõhus ja südame löögisageduses ning QRS-kompleksi ja PR-intervalli osas. Kõik sihtorganites leitud muutused peale sapiteede hüperplaasia olid täielikult või osaliselt pöörduvad.

## Genotoksilisus

Lorlatiniib ei ole mutageenne, kuid on *in vitro* ja *in vivo* aneugeenne, kuigi aneugeensust ei ole täheldatud AUC järgi hinnates kuni ligikaudu 16,5 korda suurema kliinilise ekspositsiooni juures kui inimestel 100 mg kasutamisel saavutatakse.

## Kartsinogeensus

Lorlatiniibiga ei ole kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud.

## Reproduktsoonitoksilisus

Rottidel ja koertel täheldati seemnejuhade degeneratsiooni ja/või munandite atroofiat ja munandimanuste muutuseid (põletik ja/või vakuolisatsioon). Koertel täheldati soovitatud annuse kasutamisel inimesel saavutatava kliinilise ekspositsiooniga ekvivalentse annuse juures eesnäärme näärmete minimaalselt või kergelt atroofiat. Toimed isasloomade reproduktiivorganitele olid osaliselt või täielikult pöörduvad.

Rottidel ja küülikutel tehtud embrüofetaalse toksilisuse uuringutes täheldati vastavalt embrüoletaalsuse suurenemist ja loote väiksemat kaalu ning malformatsioone. Loote morfoloogiliste anomaaliate hulka kuulusid roteerunud jäsemed, normist suurem varvaste arv, gastroskiis, neerude malformatsioonid, kuplikujuline pea, kõrge suulagi ja ajuvatsakeste dilatatsioon. Loomadel embrüofetaalseid toimeid tekitava väikseima annuse puhune ekspositsioon oli AUC järgi hinnates ekvivalentne inimesel 100 mg kasutamisel kliiniliselt saavutatava ekspositsiooniga.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos  
Kaltsiumvesinikfosfaat  
Naatriumtärklisglükolaat  
Magneesiumstearaat

#### Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos  
Laktoosmonohüdraat  
Makrogool  
Triatsetiin  
Titaandioksiid (E171)  
Must raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

OPA/Al/PVC-blistrid, mis sisaldavad 10 õhukese polümeerikattega tabletti.

Lorviqua 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks pakend sisaldab 90 õhukese polümeerikattega tabletti 9 blistris.

Lorviqua 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks pakend sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti 3 blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/19/1355/002

EU/1/19/1355/003

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06. mai 2019

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31. märts 2021

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**



## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Saksamaa

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

### • Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

### • Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### • Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Lorlatiniibi efektiivsuse täiendavaks iseloomustamiseks ALK-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga, varem ALK inhibiitoriga ravi mittesaanud patsientidel esitab müügiloa hoidja III faasi uuringu CROWN (B7461006) tulemused, sh andmed üldise elulemuse (OS) kohta, võrreldes esmavaliku ravivahendiga lorlatiniibi krisotiniibiga samades tingimustes. Kliinilise uuringu aruanne esitatakse:	30. juuni 2025

## E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
Lorlatiniibi efektiivsuse kinnitamiseks patsientidel, kellel haigus progresseerus pärast esmast ravi ALK türosiinikinaasi inhibiitorite alektiniibi või tseritiniibiga, viib müügiloa hoidja läbi ühe ravirühmaga uuringu, milles patsiente uuritakse samades tingimustes (B7461027). Kliinilise uuringu aruanne esitatakse:	30. juuni 2024

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lorviqua 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
lorlatiniib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg lorlatiniibi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi (lisateave vt pakendi infoleht).

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

90 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/19/1355/003      90 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

lorviqua 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lorviqua 25 mg tabletid  
lorlatiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer (müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lorviqua 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
lorlatiniib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lorlatiniibi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi (lisateave vt pakendi infoleht).

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**



**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/19/1355/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

lorviqua 100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lorviqua 100 mg tabletid  
lorlatiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer (müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Lorviqua 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid Lorviqua 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid lorlatiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lorviqua ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lorviqua võtmist
3. Kuidas Lorviquat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lorviquat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Lorviqua ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Lorviqua

Lorviqua sisaldab toimeainena lorlatiniibi – ravimit, mida kasutatakse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanute raviks. Lorviqua kuulub ravimite rühma, mis pärsvivad (inhibeerivad) ensüümi nimega anaplastiline lümfoomkinaas (ALK). Lorviquat antakse ainult sellistele patsientidele, kellel on muutus ALK geenis; vt allpool lõik „**Kuidas Lorviqua toimib**“.

##### Milleks Lorviquat kasutatakse

Lorviquat kasutatakse mitteväikerakk-kopsuvähiga (teatud tüüpi kopsuvähk) täiskasvanute raviks. Seda kasutatakse siis, kui teie kopsuvähk:

- on ALK-positiivne, mis tähendab, et teie vähirakkudes on viga geenis, mis toodab ensüümi nimega ALK (anaplastilise lümfoomi kinaas); vt allpool lõik „**Kuidas Lorviqua toimib**“ ja
- on kaugelearenenud.

Lorviquat võib teile määrata siis,

- kui te ei ole varem saanud ravi ALK inhibiitoriga või
- kui olete varem saanud ravi alektiniibi või tseritiniibiga, mis on ALK inhibiitorid või
- kui olete varem saanud ravi krisotiniibiga, millele järgnes ravi mõne teise ALK inhibiitoriga.

##### Kuidas Lorviqua toimib

Lorviqua pärsvib türosiinkinaasina tuntud ensüümi toime ja põhjustab vähirakkude surma patsientidel, kelle ALK geenides on muutused. Lorviquat antakse ainult nendele patsientidele, kelle haiguse põhjus on muutus ALK türosiinkinaasi geenis.

Kui teil on küsimusi Lorviqua toime kohta või ravimi teile määramise põhjuse kohta, pidage nõu oma arstiga.

## 2. Mida on vaja teada enne Lorviqua võtmist

### Lorviquat ei tohi võtta

- kui olete lortatiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit:
  - rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks);
  - karbamasepiin, fenütoiin (kasutatakse epilepsia raviks);
  - ensalutamiid (kasutatakse eesnäärmevähi raviks);
  - mitotaan (kasutatakse neerupealise vähi raviks);
  - naistepuna (*Hypericum perforatum*, taimne preparaat) sisaldavad ravimid.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Lorviqua võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on suur vere kolesterooli- või triglütseriidisisaldus;
- kui teie veres on suur amülaasi või lipaasi nimeliste ensüümide aktiivsus või kui teil on kõhunäärmepõletik (pankreatiit), mis võib suurendada nende ensüümide aktiivsust veres;
- kui teil esinevad südameprobleemid, sealhulgas südamepuudulikkus, aeglane südame löögisagedus, või kui südamefilmi ehk elektrokardiogrammi (EKG) tulemused näitavad sellist südame elektrilise aktiivsuse häiret, mida nimetatakse PR-intervalli pikendamiseks või atrioventrikulaarseks (AV) blokaadiks;
- kui teil on köha, rindkerevalu, õhupuudus või hingamisega seotud sümptomite süvenemine või kui teil on kunagi esinenud haigus, mida nimetatakse pneumoniidiks.
- kui teil on kõrge vererõhk.
- kui teie vere suhkrusisaldus on suur.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Lorviqua võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib mõni alljärgnev seisund.

- Südameprobleemid. Teatage kohe oma arstile südame löögisageduse muutustest (kiire või aeglane südametegevus), uimasusest, minestamisest, peapööritusest või õhupuudusest. Need sümptomid võivad olla südameprobleemide tunnused. Teie arst võib Lorviqua ravi ajal kontrollida südameprobleemide olemasolu. Kui tulemused ei ole normaalsed, võib arst otsustada Lorviqua annust vähendada või ravi peatada.
- Kõneprobleemid, kõnelemisraskused, sealhulgas ebaselge või aeglane kõne. Teie arst võib teha lisauuringud ja otsustada Lorviqua annust vähendada või ravi peatada.
- Vaimse seisundi muutused, meeleolu- või mälu probleemid, nagu meeleolu muutus (sh alanenud meeleolu (depressioon), ülemääraselt hea tuju (eufooria) ja meeleolukõikumised), ärrituvus, vägivaldsus (agressioon), erutus (agiteeritus), ärevus või isiksusemuutused ja segasusseisundid või reaalsusetaju kadumine, nt ebareaalsete asjade uskumine, nägemine või kuulmine. Teie arst võib teha lisauuringud ja otsustada Lorviqua annust vähendada või ravi peatada.
- Selja- või kõhuvalu, naha ja silmade kollasus (ikterus), iiveldus või oksendamine. Need sümptomid võivad olla kõhunäärmepõletiku (pankreatiidi) tunnused. Teie arst võib teha lisauuringud ja otsustada Lorviqua annust vähendada.
- Köha, rindkerevalu või olemasolevate hingamisega seotud sümptomite süvenemine. Teie arst võib teha lisauuringud ja ravida teid muude ravimitega, nagu antibiootikumid ja steroidid. Teie arst võib otsustada Lorviqua annust vähendada või ravi peatada.
- Peavalud, peapööritus, hägustunud nägemine, valu rindkeres või hingeldus. Need sümptomid võivad olla kõrge vererõhu tunnused. Teie arst võib teha lisauuringuid ja ravida teid vererõhku alandavate ravimitega. Teie arst võib otsustada Lorviqua annust vähendada või ravi peatada.
- Väga tugev janutunne, vajadus urineerida sagedamini kui tavaliselt, väga tugev nälgitunne, iiveldustunne, nõrkus või väsimus või segasus. Need sümptomid võivad olla vere suure suhkrusisalduse tunnused. Teie arst võib teha lisauuringuid ja ravida teid vere suhkrusisaldust vähendavate ravimitega. Teie arst võib otsustada Lorviqua annust vähendada või ravi peatada.

Teie arst võib teha lisauuringuid ja otsustada Lorviqua annust vähendada või ravi peatada, kui teil:

- tekivad maksaprobleemid. Teatage kohe oma arstile, kui olete tavapärasest rohkem väsinud, teie nahk ja silmavalged muutuvad kollaseks, teie uriin muutub tumedaks või pruuniks (tee värvi),

teil esineb iiveldus, oksendamine või isu vähenemine, teil esineb valu paremal pool kõhus, nahasügelus või kui verevalumid tekivad tavapärasest kergemini. Teie arst võib teha vereproovid maksatalitluse kontrollimiseks;

- on neeruprobleemid.

Lisateavet **võimalike kõrvaltoimete kohta** vt lõik 4.

### **Lapsed ja noorukid**

See ravim on näidustatud ainult täiskasvanutele ning seda ei tohi anda lastele ega noorukitele.

### **Analüüsid**

Teile tehakse vereanalüüse enne ravi algust ja ravi ajal. Nende analüüside eesmärk on enne Lorviqua ravi alustamist ja ravi ajal regulaarselt kontrollida vere kolesterooli- ja triglütseriidisisaldust ning amülaasi ja lipaasi nimeliste ensüümide aktiivsust.

### **Muud ravimid ja Lorviqua**

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas taimseid preparaate ja käsimüügiravimeid. Lorviqua võib mõjutada mõne muu ravimi toimet. Mõned ravimid võivad mõjutada ka Lorviqua toimet.

Lorviquat ei tohi võtta koos teatud ravimitega. Need ravimid on loetletud 2. jaotise alguses olevas lõigus „**Lorviquat ei tohi võtta**“.

Kindlasti teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui võtate mis tahes alljärgnevat ravimit:

- botsepreviir – C-hepatiidi raviks kasutatav ravim;
- bupropioon – depressiooni raviks või abistava vahendina inimeste suitsetamisest loobumisel kasutatav ravim;
- dihüdroergotamiin, ergotamiin – migreenipeavalude raviks kasutatavad ravimid;
- efavirens, kobitsistaat, ritonaviir, paritapreviir kombinatsioonis ritonaviiri ja ombitasviiri ja/või dasabuviiriga ning ritonaviir kombinatsioonis kas elvitegraviiri, indinaviiri, lopinaviiri või tipranaviiriga – AIDS-i/HIV raviks kasutatavad ravimid;
- ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool – seennakkuste raviks kasutatavad ravimid. Samuti troleandomütsiin – teatud tüüpi bakteriaalsete nakkuste raviks kasutatav ravim;
- kinidiin – ebaregulaarse südametegevuse ja muude südameprobleemide raviks kasutatav ravim;
- pimosiid – vaimse tervise probleemide raviks kasutatav ravim;
- alfentanüül ja fentanüül – tugeva valu raviks kasutatavad ravimid;
- tsüklosporiin, siroliimus ja takroliimus – elundisiirdamisel elundite äratõuke ennetamiseks kasutatavad ravimid.

### **Lorviqua koos toidu ja joogiga**

Lorviqua-ravi ajal ei tohi juua greibimahla ega süüa greipi, sest see võib muuta Lorviqua sisaldust teie organismis.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

- **Rasestumisvastased vahendid – teave naistele**  
Ravimi võtmise ajal ei tohi rasestuda. Kui te olete viljastumisvõimeline, peate ravi ajal ja vähemalt 5 nädala jooksul pärast ravi lõppu kasutama väga tõhusat rasestumisvastast meetodit (nt topeltbarjääri meetod nagu kondoom pluss pessaar). Lorlatiniib võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite (nt rasestumisvastased tabletid) efektiivsust, mistõttu ei saa hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid pidada väga efektiivseteks. Kui hormonaalse rasestumisvastaste vahendite kasutamine on möödapääsmatu, peab nendega koos kasutama kondoomi. Pidage nõu oma arstiga teile ja teie partnerile õigete rasestumisvastaste meetodite osas.
- **Rasestumisvastased vahendid – teave meestele**  
Lorviqua-ravi ajal ei tohi teie partner rasestuda, sest ravim võib last kahjustada. Kui ravimi kasutamise ajal on võimalus, et teie partner võib rasestuda, peate kasutama kondoomi nii ravi

ajal kui ka vähemalt 14 nädala jooksul pärast ravi lõppu. Pidage nõu oma arstiga teile ja teie partnerile õigete rasestumisvastaste meetodite osas.

- **Rasedus**

- Ärge võtke Lorviquat raseduse ajal, sest see ravim võib teie last kahjustada.
- Kui teie meespartner kasutab Lorviquat, peab ta ravi ajal ja vähemalt 14 nädalat pärast ravi lõppu kasutama kondoomi.
- Kui te rasestute ravimi võtmise ajal või 5 nädala jooksul pärast viimase annuse võtmist, siis teatage sellest kohe oma arstile.

- **Imetamine**

Ärge imetage selle ravimi kasutamise ajal ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast viimase annuse võtmist, sest ei ole teada, kas Lorviqua eritub rinnapiima ja kas see võib seega teie last kahjustada.

- **Viljakus**

Lorviqua võib mõjutada meeste viljakust. Enne Lorviqua võtmist pidage nõu oma arstiga viljakuse säilitamise osas.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Lorviqua võtmise ajal peab autojuhtimise ja masinatega töötamise ajal olema eriti ettevaatlik, sest ravim mõjutab teie vaimset seisundit.

### **Lorviqua sisaldab laktoosi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

### **Lorviqua sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 25 mg või 100 mg tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Lorviquat võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Soovitav annus on üks 100 mg tablett üks kord ööpäevas suu kaudu sisse võetuna.
- Võtke annus iga päev ligikaudu samal kellaajal.
- Tabletid võib sisse võtta koos toiduga või söögikordade vahepeal, kuid alati tuleb vältida greibi ja greibimahla tarbimist.
- Neelake tabletid alla tervena – ärge purustage, närige ega lahustage tablette.
- Kui teie enesetunne ei ole hea, võib teie arst mõnikord annust vähendada, ravi lühikeseks ajaks katkestada või alatiseks lõpetada.

### **Kui te oksendate pärast Lorviqua võtmist**

Kui te oksendate pärast Lorviqua võtmist, siis ärge võtke uut annust. Järgmine annus võtke sisse tavapärasel ajal.

### **Kui te võtate Lorviquat rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate kogemata liiga palju tablette, teatage sellest kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele. Te võite vajada arstiabi.

### **Kui te unustate Lorviquat võtta**

Toimimine tableti võtmise unustamise korral oleneb sellest, kui palju aega on järgmise annuse võtmiseni.

- Kui järgmise annuse võtmiseni on aega 4 tundi või rohkem, siis võtke ununenud tablett sisse kohe, kui meenub. Seejärel võtke järgmine annus sisse tavapärasel ajal.
- Kui järgmise annuseni on vähem kui 4 tundi, siis jätke ununenud annus võtmata. Seejärel võtke

järgmine annus sisse tavapärasel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Lorviqua võtmise**

Oluline on Lorviquat võtta iga päev, nii kaua kui arst on teile öelnud. Kui te ei suuda ravimit võtta arsti poolt määratud viisil või kui te tunnete, et te ei vaja seda enam, siis rääkige kohe oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.

**Teatage kohe oma arstile, kui te märkate mõnda alljärgnevat kõrvaltoimet (vt ka lõik 2 „Mida on vaja teada enne Lorviqua võtmist“).** Teie arst võib annust vähendada, ravi lühikeseks ajaks katkestada või alatiseks lõpetada, kui teil esineb mõni alljärgnev probleem:

- kõha, õhupuudus, rindkerevalu või hingamisprobleemide süvenemine;
- aeglane pulsisagedus (50 lööki minutis või vähem), väsimustunne, peapööritus või minestustunne või teadvusekaotus;
- kõhuvalu, seljavalu, iiveldus, oksendamine, sügelus või naha ja silmade kollasus;
- vaimse seisundi muutused, muutused tunnetusprotsessides, sealhulgas segasusseisund, mälukaotus, keskendumisvõime vähenemine; meeleolumuutused, sealhulgas ärrituvus ja meeleolukõikumised; kõne muutused, sealhulgas kõnelemisraskused, nagu ebaselge ja aeglane kõne või reaalsusetaju kadumine, nt ebareaalsete asjade uskumine, nägemine või kuulmine.

Lorviqua teised kõrvaltoimed võivad olla järgmised.

*Väga sage: võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st*

- kolesterooli ja triglütseriidide (vereanalüüsiga veres tuvastatavad rasvad) sisalduse suurenemine
- jäsene või naha paistetus
- probleemid silmadega, nagu nägemishäire ühest või mõlemast silmast, topeltnägemine või tajutavad valgussähvatused
- probleemid käte ja jalgade närvidega, nagu valu, tuimus, ebaharilikud tunded, nagu põletustunne või nõeltega torkimise tunne, kõndimisraskused või raskused igapäeva elu tavapäraste tegevustega, näiteks kirjutamisega
- vereanalüüsiga tuvastatavate ensüümide lipaasi ja/või amülaasi aktiivsuse suurenemine veres
- vereanalüüsiga tuvastatav punaste vereliblede väike arv, mida nimetatakse aneemiaks
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- liigesevalu
- kehakaalu tõus
- peavalu
- lööve
- lihasevalu
- vererõhu tõus

*Sage: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st*

- vere suhkrusisalduse suurenemine

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise



teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Lorviquat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendil ja karbil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või rikutud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Lorviqua sisaldab

- Toimeaine on lorlatiniib.  
Lorviqua 25 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab 25 mg lorlatiniibi.  
Lorviqua 100 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab 100 mg lorlatiniibi.
- Teised koostisosad on:  
Tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos, kaltsiumvesinikfosfaat, naatriumtärklisglükolaat, magneesiumstearaat.  
Õhuke polümeerikate: hüpromelloos, laktoosmonohüdraat, makrogool, triatsetiin, titaandioksiid (E171), must raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172).

Vt lõik 2 „Lorviqua sisaldab laktoosi“ ja „Lorviqua sisaldab naatriumi“.

### Kuidas Lorviqua välja näeb ja pakendi sisu

Lorviqua 25 mg tarnitakse heleroosade ümmarguste õhukese polümeerikattega tablettidena, mille ühele küljele on pressitud „Pfizer“ ja teisele küljele „25“ ja „LLN“.

Lorviqua 25 mg on pakitud 10 tabletti sisaldavatesse blisterpakenditesse, mida müüakse 90 tabletti (9 blisterpakendit) sisaldavate karpidena.

Lorviqua 100 mg tarnitakse tumeroosade ovaalsete õhukese polümeerikattega tablettidena, mille ühele küljele on pressitud „Pfizer“ ja teisele küljele „LLN 100“.

Lorviqua 100 mg on pakitud 10 tabletti sisaldavatesse blisterpakenditesse, mida müüakse 30 tabletti (3 blisterpakendit) sisaldavate karpidena.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

### Tootja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1

79090 Freiburg  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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

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

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

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

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

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

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.**

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.