

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lorviqua 25 mg filmtabletta
Lorviqua 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Lorviqua 25 mg filmtabletta

25 mg lorlatinibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

1,58 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

Lorviqua 100 mg filmtabletta

100 mg lorlatinib filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

4,20 mg laktóz-monohidrát filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Lorviqua 25 mg filmtabletta

Kerek (8 mm-es), világos rózsaszín, azonnali hatóanyag-leadású filmtabletta, egyik oldalán „Pfizer”, másik oldalán „25” és „LLN” mélynyomásos jelzéssel ellátva.

Lorviqua 100 mg filmtabletta

Ovális (8,5 × 17 mm-es), sötét rózsaszín, azonnali hatóanyag-leadású filmtabletta, egyik oldalán „Pfizer”, másik oldalán „LLN 100” mélynyomásos jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Lorviqua monoterápiás kezelés formájában anaplasztikus limfómakináz- (ALK) pozitív, előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinómában (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiket korábban még nem kezeltek ALK-inhibitorral.

A Lorviqua monoterápiás kezelés formájában ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknek a betegsége rosszabbodott:

- alektinib vagy ceritinib, mint első ALK-tirozinkináz-gátló (tyrosine kinase inhibitor, TKI) terápia után; vagy
- krizotinib és legalább egy másik ALK TKI után.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A lorlatinib-kezelést a rákellenes gyógyszerek használatában jártas orvosnak kell kezdeményeznie és felügyelnie.

Az ALK-pozitív NSCLC kimutatása szükséges a betegek lorlatinib-kezelésre történő kiválasztásához, mivel kizárólag ilyen betegeknél mutattak ki előnyös hatást. Az ALK-pozitív NSCLC kimutatását olyan laboratóriumoknak kell végezniük, amelyek az alkalmazott specifikus technológia bizonyított szakértői. A tesztek helytelen kivitelezése megbízhatatlan teszteredményekhez vezethet.

Adagolás

Az ajánlott dózis naponta egyszer 100 mg lorlatinib, szájon át alkalmazva.

A kezelés időtartama

A lorlatinib-kezelést a betegség progrediálásáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kell folytatni.

Megkésett vagy kimaradt dózisok

Az esetlegesen elmaradt Lorviqua-dózist mihamarabb pótolni kell, kivéve, ha ez a következő dózis esedékessége előtti 4 órán belül jut a beteg eszébe, amely esetben nem szabad pótolni a kimaradt dózist. A betegnek nem szabad egyszerre 2 dózist bevenni a kimaradt dózis pótlására.

Dózismódosítás

Az adagolás megszakítására vagy a dózis csökkentésére lehet szükség az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján. A lorlatinib csökkentett dózisa az alábbiak:

- Első dóziscsökkentés: 75 mg naponta egyszer, szájon át alkalmazva
- Második dóziscsökkentés: 50 mg naponta egyszer, szájon át alkalmazva

A lorlatinib-kezelést véglegesen le kell állítani, ha a beteg nem tolerálja a napi egyszeri 50 mg dózist szájon át alkalmazva.

A toxicitásra és atrioventricularis (AV) blokk kialakulásának eseteire vonatkozó dózismódosítási ajánlások az 1. táblázatban találhatók.

1. táblázat: A lorlatinib javallott dózismódosítása mellékhatások esetén

Mellékhatás^a	A lorlatinib adagolása
Hypercholesterinaemia vagy hypertriglyceridaemia	
Enyhe hypercholesterinaemia (ULN és 300 mg/dl vagy ULN és 7,75 mmol/l közötti koleszterinszint)	Kezdje meg vagy módosítsa a lipidcsökkentő terápiát ^b a vonatkozó felírási információk szerint; folytassa a lorlatinib-kezelést változatlan dózisban.
<u>VAGY</u>	
Mérsékelt hypercholesterinaemia (301–400 mg/dl vagy 7,76–10,34 mmol/l közötti koleszterinszint)	
<u>VAGY</u>	
Enyhe hypertriglyceridaemia (150–300 mg/dl vagy 1,71–3,42 mmol/l)	

1. táblázat: A lorlatinib javallott dózismódosítása mellékhatások esetén

Mellékhatás^a	A lorlatinib adagolása
<p>közötti trigliceridszint)</p> <p><u>VAGY</u></p> <p>Mérsékelt hypertriglyceridaemia (301–500 mg/dl vagy 3,43–5,7 mmol/l közötti trigliceridszint)</p>	
<p>Súlyos hypercholesterinaemia (401–500 mg/dl vagy 10,35–12,92 mmol/l közötti koleszterinszint)</p> <p><u>VAGY</u></p> <p>Súlyos hypertriglyceridaemia (501–1000 mg/dl vagy 5,71–11,4 mmol/l közötti trigliceridszint)</p>	<p>Kezdjen el lipidcsökkentő terápiát^b; ha a beteg már lipidcsökkentő terápiában részesül, akkor emelje a terápiás dózist^b a vonatkozó felírási információk szerint; vagy váltson új lipidcsökkentő terápiára^b. Folytassa a lorlatinib-kezelést változatlan dózisban megszakítás nélkül.</p>
<p>Életveszélyes hypercholesterinaemia (500 mg/dl vagy 12,92 mmol/l feletti koleszterinszint)</p> <p><u>VAGY</u></p> <p>Életveszélyes hypertriglyceridaemia (1000 mg/dl vagy 11,4 mmol/l feletti trigliceridszint)</p>	<p>Kezdjen el lipidcsökkentő terápiát^b, vagy emelje a terápiás dózist^b a vonatkozó felírási információk szerint; vagy váltson új lipidcsökkentő terápiára^b. Szüneteltesse a lorlatinib-kezelést a hypercholesterinaemia és/vagy hypertriglyceridaemia közepes vagy enyhe fokozatúra történő rendeződéséig.</p> <p>Kezdje el újra a lorlatinib-kezelést változatlan dózisban, ugyanakkor alkalmazzon maximális dózisú lipidcsökkentő terápiát^b a vonatkozó felírási információk szerint.</p> <p>Ha a vonatkozó felírási információk szerinti maximális dózisú lipidcsökkentő terápia^b ellenére visszatér a hypercholesterinaemia és/vagy hypertriglyceridaemia, akkor csökkentse a lorlatinib dózisát egy adagolási szinttel.</p>
Központi idegrendszeri (KIR) hatások (pszichotikus hatások és kognitív, hangulati, mentális állapotban vagy beszédben jelentkező változások)	
<p>2. fokozat: közepes</p> <p><u>VAGY</u></p> <p>3. fokozat: súlyos</p>	<p>Szüneteltesse a dózist, amíg a toxicitás legfeljebb 1. fokozatúra nem rendeződik. Ezután folytassa a lorlatinib-kezelést 1 adagolási szinttel lejjebb.</p>
<p>4. fokozat: életveszély/sürgős beavatkozás javallott</p>	<p>A lorlatinib-kezelést véglegesen állítsa le.</p>
Lipázszint-/amilázszint-emelkedés	
<p>3. fokozat: súlyos</p> <p><u>VAGY</u></p> <p>4. fokozat: életveszély/sürgős beavatkozás javallott</p>	<p>Szüneteltesse a lorlatinib-kezelést, amíg a lipázszint vagy amilázszint vissza nem tér a kiindulási értékre. Ezután folytassa a lorlatinib-kezelést 1 adagolási szinttel lejjebb.</p>

1. táblázat: A lorlatinib javallott dózismódosítása mellékhatások esetén

Mellékhatás ^a	A lorlatinib adagolása
Interstitialis tüdőbetegség (interstitial lung disease, (ILD)/pneumonitis	
<p>1. fokozat: enyhe</p> <p><u>VAGY</u></p> <p>2. fokozat: közepes</p>	<p>Szüneteltesse a lorlatinib-kezelést, amíg a tünetek nem rendeződtek, és vegye fontolóra kortikoszteroid-kezelés megindítását. Folytassa a lorlatinib-kezelést 1 adagolási szinttel lejjebb.</p> <p>A lorlatinib-kezelést véglegesen állítsa le, ha az ILD/pneumonitis ismét jelentkezik, vagy nem rendeződik 6 héttel a lorlatinib-kezelés leállítására és a szteroid kezelés megkezdése után.</p>
<p>3. fokozat: súlyos</p> <p><u>VAGY</u></p> <p>4. fokozat: életveszély/sürgős beavatkozás javallott</p>	<p>A lorlatinib-kezelést véglegesen állítsa le.</p>
PR-intervallum-megnyúlás/atRIOventricularis (AV) blokk	
<p>Elsőfokú AV-blokk: tünetmentes</p>	<p>Folytassa a lorlatinib-kezelést változatlan dózisban megszakítás nélkül. Vegye figyelembe az együttesen alkalmazott gyógyszerek hatásait, valamint mérje fel és korigálja a PR-intervallum megnyúlását feltételezhetően okozó elektrolitzavart. Figyelje az EKG-t és a potenciálisan AV-blokkra utaló tüneteket.</p>
<p>Elsőfokú AV-blokk: tünetekkel járó</p>	<p>Szüneteltesse a lorlatinib-kezelést. Vegye figyelembe az együttesen alkalmazott gyógyszerek hatásait, valamint mérje fel és korigálja a PR-intervallum megnyúlását feltételezhetően okozó elektrolitzavart. Figyelje az EKG-t és a potenciálisan AV-blokkra utaló tüneteket. Ha a tünetek rendeződtek, folytassa a lorlatinib-kezelést 1 adagolási szinttel lejjebb.</p>
<p>Másodfokú AV-blokk: tünetmentes</p>	<p>Szüneteltesse a lorlatinib-kezelést. Vegye figyelembe az együttesen alkalmazott gyógyszerek hatásait, valamint mérje fel és korigálja a PR-intervallum megnyúlását feltételezhetően okozó elektrolitzavart. Figyelje az EKG-t és a potenciálisan AV-blokkra utaló tüneteket. Ha a további EKG-vizsgálat nem mutat másodfokú AV-blokkot, folytassa a lorlatinib-kezelést 1 adagolási szinttel lejjebb.</p>
<p>Másodfokú AV-blokk: tünetekkel járó</p>	<p>Szüneteltesse a lorlatinib-kezelést. Vegye figyelembe az együttesen alkalmazott gyógyszerek hatásait, valamint mérje fel és korigálja a PR-intervallum megnyúlását feltételezhetően okozó elektrolitzavart. Kérjen kardiológiai megfigyelést és monitorozást. Ha a tünetekkel járó AV-blokk tartósan fennáll, vegye fontolóra a pacemaker beültetést. Ha a tünetek és a másodfokú AV-blokk rendeződik, vagy ha a beteg AV-blokkja elsőfokúra tér vissza, folytassa a lorlatinib-kezelést 1 adagolási szinttel lejjebb.</p>

1. táblázat: A lorlatinib javallott dózismódosítása mellékhatások esetén

Mellékhatás^a	A lorlatinib adagolása
Teljes AV-blokk	<p>Szüneteltesse a lorlatinib-kezelést. Vegye figyelembe az együttesen alkalmazott gyógyszerek hatásait, valamint mérje fel és korigálja a PR-intervallum megnyúlását feltételezhetően okozó elektrolitzavart. Kérjen kardiológiai megfigyelést és monitorozást. Az AV-blokkal járó súlyos tünetek kezelésére javasolható a pacemaker beültetése. Ha az AV-blokk nem rendeződik, vegye fontolóra az állandó pacemaker beültetését.</p> <p>Pacemaker beültetése esetén folytassa a lorlatinib-kezelést teljes dózisban. Ha nem kerül sor pacemaker beültetésre, folytassa a lorlatinib-kezelést 1 adagolási szinttel lejjebb, ám csak akkor, ha a tünetek rendeződtek, és a PR-intervallum 200 ms alá csökken.</p>
Hypertonia	
3. fokozatú (a szisztolés vérnyomásérték legalább 160 Hgmm vagy a diasztolés vérnyomásérték legalább 100 Hgmm; orvosi beavatkozás javallott; egynél több antihipertenzív gyógyszer vagy a korábban alkalmazottnál intenzívebb terápia javallott)	<p>Szüneteltesse a lorlatinib-kezelést, amíg a hypertonia legalább 1. fokozatúra nem rendeződik (a szisztolés vérnyomásérték kevesebb mint 140 Hgmm és a diasztolés vérnyomásérték kevesebb mint 90 Hgmm), ezután folytassa a lorlatinib-kezelést változatlan dózisban.</p> <p>Ha a 3. fokozatú hypertonia visszatér, szüneteltesse a lorlatinib-kezelést, amíg a hypertonia legalább 1. fokozatúra nem rendeződik, majd folytassa csökkentett adagolási szinttel.</p> <p>Ha gyógyszeres kezeléssel nem érhető el a hypertonia megfelelő kontrollja, a lorlatinib-kezelést véglegesen állítsa le.</p>
4. fokozatú (életveszélyes következmények, sürgős beavatkozás javallott)	<p>Szüneteltesse a lorlatinib-kezelést, amíg a hypertonia legalább 1. fokozatúra nem rendeződik, ezután folytassa a lorlatinib-kezelést csökkentett adagolási szinttel vagy véglegesen állítsa le.</p> <p>Ha a 4. fokozatú hypertonia visszatér, a lorlatinib-kezelést véglegesen állítsa le.</p>
Hyperglycaemia	
3. fokozatú VAGY 4. fokozatú (250 mg/dl feletti, perzisztens hyperglycaemia optimális vércukorcsökkentő terápia ellenére)	<p>Szüneteltesse a lorlatinib-kezelést a hyperglycaemia megfelelő kontrolljának eléréséig, ezután folytassa a lorlatinib-kezelést a következő, alacsonyabb adagolási szinten.</p> <p>Ha optimális gyógyszeres kezeléssel nem érhető el a hyperglycaemia megfelelő kontrollja, a lorlatinib-kezelést véglegesen állítsa le.</p>
Egyéb mellékhatások	
1. fokozat: enyhe VAGY 2. fokozat: közepes	A klinikai tünetek alapján fontolja meg, hogy a dózist nem módosítja, vagy egy adagolási szinttel lejjebb csökkenti.

1. táblázat: A lorlatinib javallott dózismódosítása mellékhatások esetén

Mellékhatás ^a	A lorlatinib adagolása
3. fokozat, vagy azt meghaladó: súlyos	Szüneteltesse a lorlatinib-kezelést, amíg a tünetek legfeljebb 2. fokozatúra vagy kiindulási szintre nem rendeződnek. Ezután folytassa a lorlatinib-kezelést 1 adagolási szinttel lejjebb.

Rövidítések: CTCAE = mellékhatások közös terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events); EKG = elektrokardiogram; HMG CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim-A; KIR = központi idegrendszer; NCI = National Cancer Institute (Nemzeti Rákkutató Intézet); ULN = a normálérték felső határa (upper limit of normal).

^a A fokozatok az NCI CTCAE osztályozásán alapulnak.

^b A lipidcsökkentő terápia lehet: HMG-CoA-reduktázinhibitor, nikotinsav, fibrinsav-származékok vagy omega-3 zsírsavak etilészterei.

Erős citokróm P-450 (CYP) 3A4/5-inhibitorok

A lorlatinib egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek a CYP 3A4/5 erős inhibitorai, valamint grépifütlevet tartalmazó készítményekkel megemelheti a lorlatinib plazmakoncentrációját. Egy olyan gyógyszer egyidejű alkalmazását kell megfontolni, amely a CYP3A4/5 kevésbé erős inhibitora (lásd 4.5 pont). Ha mindenképpen szükség van egy erős CYP3A4/5-inhibitor együttes alkalmazására, a lorlatinib kezdő dózisát le kell csökkenteni naponta egyszeri 100 mg-ról naponta egyszeri 75 mg-ra (lásd 4.5 és 5.2 pont). Az erős CYP3A4/5-inhibitor alkalmazásának leállítását követően a lorlatinib adagját az erős CYP3A4/5-inhibitor-kezelés indítása előtti dózisban kell folytatni az erős CYP3A4/5-inhibitor felezési ideje 3–5-szörösének megfelelő hosszúságú kimosódási időtartam után.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)

Nem lehet adagolásra vonatkozó javaslatot tenni a 65 éves vagy ennél idősebb betegek esetén, mert ebben a populációban korlátozott adatok állnak rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra normál vesefunkciójú, illetve enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (abszolút becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] ≥ 30 ml/perc). Csökkentett dózisú lorlatinib adása javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (abszolút eGFR < 30 ml/perc), pl. 75 mg-os kezdődózis szájon át, naponta egyszer (lásd 5.2 pont). Vesedialízisben részesülő betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

Májkárosodás

Nincs dózismódosításra vonatkozó javaslat enyhe májkárosodásban szenvedő betegek esetében. Nem áll rendelkezésre lorlatinibre vonatkozó információ közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében. Ezért a lorlatinib nem ajánlott közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A lorlatinib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetén nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Lorviqua-t szájon át kell alkalmazni.

A betegeket arra kell ösztönözni, hogy a lorlatinib dózisát minden nap körülbelül ugyanabban az időben vegyék be étellel vagy anélkül (lásd 5.2 pont). A lorlatinib tablettákat egészben kell lenyelni (a tablettákat nem szabad összerágni, összetörni vagy kettétörni lenyelés előtt). Nem szabad bevenni az olyan tablettát, amely törött, repedt vagy valamely más módon nem ép.

4.3 Ellenjavallatok

A lorlatinibbel vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Erős CYP3A4/5-induktorok egyidejű használata (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hyperlipidaemia

A lorlatinib használatát összefüggésbe hozták a szérumban a koleszterinszint és trigliceridszint emelkedésével (lásd 4.8 pont). A szérumban a koleszterin-, illetve trigliceridszint súlyos emelkedésének medián ideje 104 nap (tartomány: 29–518 nap), illetve 120 nap (tartomány: 15–780 nap). Monitorozni kell a szérumban a koleszterin és trigliceridek szintjét a lorlatinib-kezelés indítása előtt, 2, 4 és 8 héttel a kezelés indítása után, valamint azt követően rendszeresen. Amennyiben javallott, kezdjen lipidcsökkentő gyógyszeres kezelést vagy emelje annak dózisát (lásd 4.2 pont).

Központi idegrendszeri hatások

Lorlatinib-kezelésben részesülő betegeknél megfigyeltek központi idegrendszeri (central nervous system; CNS) hatásokat, köztük pszichotikus hatásokat és a kognitív funkcióra, hangulatra, mentális állapotra vagy beszédre gyakorolt hatásokat (lásd 4.8 pont). A CNS-hatásokat mutató betegek esetében szükség lehet dózismódosításra vagy a kezelés abbahagyására (lásd 4.2 pont).

Atrioventricularis blokk

A lorlatinibet olyan betegpopulációban tanulmányozták, amelyből kizárták a másodfokú vagy harmadfokú AV-blokkban szenvedő betegeket (kivéve a szívritmus-szabályozással rendelkezőket), valamint bármilyen olyan AV-blokkot, amelynél a PR-intervallum > 220 ms. A lorlatinib-kezelésben részesülő betegeknél beszámoltak a PR-intervallum megnyúlásáról és AV-blokkokról (lásd 5.2. pont). Elektrokardiogram- (EKG) monitorozást kell végezni a lorlatinib-kezelés indítása előtt, és azt követően havonta, különösen a klinikailag szignifikáns kardiológiai eseményekre hajlamosító betegségekkel rendelkező betegek esetében. Azoknál a betegeknél, akiknél AV-blokk alakul ki, szükség lehet dózismódosításra (lásd 4.2 pont).

A bal kamrai ejekciós frakció csökkenése

A bal kamrai ejekciós frakció (left ventricular ejection fraction, LVEF) csökkenéséről számoltak be lorlatinibet kapó betegeknél, akiknél a kiinduláskor és legalább egy követés során végeztek LVEF-értékelést. Az elérhető klinikai vizsgálati adatok alapján nem állapítható meg ok-okozati összefüggés a lorlatinib és a szív kontraktilitásának változására kifejtett hatások között. Kardiológiai kockázati tényezőkkel érintett betegeknél, valamint olyanoknál, akiknek az állapota befolyásolhatja az LVEF-et, meg kell fontolni a kardiológiai monitorozást, beleértve az LVEF értékelését a kiinduláskor és a kezelés során. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés során releváns kardiológiai jelek/tünetek alakulnak ki, meg kell fontolni a kardiológiai monitorozást, beleértve az LVEF értékelését.

Lipázszint- és amilázszint-emelkedés

A lorlatinib-kezelésben részesülő betegeknél előfordult a lipáz és az amiláz szintjének emelkedése (lásd 4.8 pont). A szérumban a lipáz-, illetve amilázszint megemelkedési idejének mediánja 141 nap (tartomány: 1–1091 nap), illetve 138 nap (tartomány: 1–1112 nap). Figyelembe kell venni a pancreatitis egyidejűleg fennálló hypertrigliceridaemia és/vagy potenciális intrinzikus mechanizmus miatti kockázatát a lorlatinibet kapó betegeknél. Monitorozni kell a betegek lipáz- és amilázszintjének emelkedését a lorlatinib-kezelés indítása előtt, és azt követően rendszeresen, amennyiben klinikailag indokolt (lásd 4.2 pont).

Interstitialis tüdőbetegség/pneumonitis

A lorlatinib-kezelés kapcsán előfordultakILD-nek/pneumonitisnak megfelelő súlyos vagy életveszélyes, tüdőt érintő mellékhatások (lásd 4.8 pont). Ha bármely betegILD-re/pneumonitisre utaló, romló légúti tüneteket mutat (pl. nehézlégzés, köhögés és láz), akkor sürgősen ki kell vizsgálni, hogy fennáll-eILD/pneumonitis. Az eset súlyosságától függően a lorlatinib-kezelést szüneteltetni kellés/vagy véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Hypertonia

Hypertonia előfordulásáról számoltak be lorlatinibet kapó betegeknel (lásd 4.8 pont). A lorlatinib-kezelés megkezdése előtt kontrollálni kell a vérnyomást. A vérnyomást 2 hét elteltével, az után pedig legalább havonta monitorozni kell a lorlatinib-kezelés során. A lorlatinib-kezelést szüneteltetni kell, majd a súlyosságtól függően csökkentett adagolási szinttel kell folytatni vagy véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Hyperglycaemia

Hyperglycaemia előfordulásáról számoltak be lorlatinibet kapó betegeknel (lásd 4.8 pont). A lorlatinib-kezelés megkezdése előtt meg kell mérni a szérum éhomi glükózkoncentrációját, és a nemzeti irányelveknek megfelelően rendszeresen monitorozni kell a kezelés során. A lorlatinib-kezelést szüneteltetni kell, majd a súlyosságtól függően csökkentett adagolási szinttel kell folytatni vagy véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Gyógyszerkölcsonhatások

Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban a lorlatinib és a rifampin (egy erős CYP3A4/5-induktor) egyidejű alkalmazását összefüggésbe hozták a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) és a glutamát-oxalacetát-transzamináz (GOT) szintjének emelkedésével az összbilirubin- és alkalikusfoszfataz-szint emelkedése nélkül (lásd 4.5 pont). Erős CYP3A4/5-induktorok egyidejű használata nem javallott (lásd 4.3 és 4.5 pont). Nem találtak klinikailag jelentős változást a májfunkciós tesztek eredményében egészséges alanyoknál, miután együttesen lorlatinibet és modafinilt, egy mérsékelt CYP3A4/5-induktort kaptak (lásd 4.5 pont).

A lorlatinib és a szűk terápiás indexű CYP3A4/5-szubsztrátok (köztük az alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonális fogamzásgátlók, pimozyd, kinidin, sziirolimusz és a takrolimusz) egyidejű használatát kerülni kell, mivel a lorlatinib csökkentheti ezeknek a készítményeknek a koncentrációját (lásd 4.5 pont).

Termékenység és terhesség

A lorlatinib-kezelés alatt és az utolsó dózist követően legalább 14 héten át a fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfi betegeknek hatékony fogamzásgátlási módszert (pl. óvszert) kell alkalmazniuk, és terhes partnerrel rendelkező férfi betegeknek óvszert kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont). A férfi termékenység zavart szenvedhet a lorlatinib-kezelés során (lásd 5.3 pont). A férfiaknak tanácsot kell kérniük a termékenység megőrzésére vonatkozóan a kezelés előtt. A fogamzóképes nőknek azt kell javasolni, hogy kerüljék el a teherbeesést a lorlatinib-kezelés alatt. Nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni a nőknek a lorlatinib-kezelés alatt, mivel a lorlatinib hatástalaníthatja a hormonális fogamzásgátlókat (lásd 4.5 és 4.6 pont). Ha nem lehet elkerülni a hormonális fogamzásgátlást, akkor gumióvszert kell használni a hormonális módszerrel együtt. A hatékony fogamzásgátlást a kezelés befejeződését követően még legalább35 napig kell végezni (lásd 4.6 pont). Nem ismert, hogy a lorlatinib befolyásolja-e a női termékenységet.

Laktóztolerancia

A gyógyszer segédanyagként laktózt tartalmaz. Azok a betegek, akik galaktóztoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz felszívódási elégtelenségben, mint ritka, örökletes

betegségekben szenvednek, nem szedhetik ezt a gyógyszert.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 25 mg vagy 100 mg tablettánként. Azokat a betegeket, akik alacsony nátrium diétán vannak, informálni kell, hogy ez a termék gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakokinetikai kölcsönhatások

In vitro adatok alátámasztják, hogy a lorlatinibet elsősorban a CYP3A4 és az uridin-difoszfát-glukuronil-transzferáz (UGT)1A4 metabolizálja, a CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 és UGT1A3 kismértékű közreműködésével.

Gyógyszerek hatása a lorlatinibre

CYP3A4/5-induktorok

A 12 napon át naponta egyszeri 600 mg orális adagolásban alkalmazott rifampin (egy erős CYP3A4/5-induktor) 85%-kal csökkentette a lorlatinib egyszeri, 100 mg-os orális dózisának átlagos görbe alatti terület (AUC_{inf}) értékét és 76%-kal csökkentette az átlagos C_{max} értékét egészséges önkéntesekben. A GOT és a GPT szintjének megemelkedését szintén megfigyelték. A lorlatinib és erős CYP3A4/5-induktorok (pl. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotán, fenitoin és közönséges orbáncfű) egyidejű alkalmazása csökkentheti a lorlatinib plazmakoncentrációját. Erős CYP3A4/5-induktorok egyidejű használata lorlatinibbel nem javallott (lásd 4.3 és 4.4 pont). Nem találtak klinikailag jelentős változást a májfunkciós tesztek eredményében egészséges alanyoknál, miután együttesen egyetlen 100 mg-os dózis lorlatinibet szájon át és a mérsékelt CYP3A4/5-induktor modafinilt (naponta egyszer 400 mg, 19 napig) kapták. A modafinil együttes alkalmazásának nem volt klinikailag jelentős hatása a lorlatinib farmakokinetikájára.

CYP3A4/5-inhibitorok

Az 5 napon át naponta egyszeri 200 mg orális adagolásban alkalmazott itraconazol (egy erős CYP3A4/5-inhibitor) 42%-kal csökkentette a lorlatinib egyszeri, 100 mg-os dózisának átlagos AUC_{inf} értékét és 24%-kal csökkentette az átlagos C_{max} értékét egészséges önkéntesekben. A lorlatinib és CYP3A4/5-gátlók (pl. boceprevir, kobicisztát, itraconazol, ketokonazol, pozakonazol, troleandomicin, vorikonazol, ritonavir, a ritonavirrel és ombitaszvirrel és/vagy daszabuvirrel egyidejűleg alkalmazott paritaprevir, valamint az elvitegravirrel vagy indinavirrel vagy lopinavirrel vagy tipranavirrel egyidejűleg alkalmazott ritonavir) egyidejű alkalmazása megemelheti a lorlatinib plazmakoncentrációját. A grépfrútot tartalmazó készítmények szintén megemelhetik a lorlatinib plazmakoncentrációját; ezeket szintén kerülni kell. Meg kell fontolni egy olyan gyógyszer egyidejű alkalmazását, amely a CYP3A4/5 kevésbé erős inhibitora. Amennyiben szükség van CYP3A4/5-gátló egyidejű alkalmazására, javasolt a lorlatinib dóziscsökkentése (lásd 4.2 pont).

A lorlatinib hatása egyéb gyógyszerekre

CYP3A4/5-szubsztrátok

In vitro tanulmányok alátámasztották, hogy a lorlatinib a CYP3A4/5 időfüggő inhibitora és egyben induktora is. A 15 napon át naponta egyszer szájon át alkalmazott 150 mg lorlatinib 61%-kal, illetve 50%-kal csökkentette a midazolám (érzékeny CYP3A-szubsztrát) egyszeri 2 mg-os dózisának AUC_{inf} , illetve C_{max} értékét; a lorlatinib tehát mérsékelt CYP3A-induktor. Ezért a lorlatinib és a szűk terápiás indexű CYP3A4/5-szubsztrátok (köztük az alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonális fogamzásgátlók, pimozid, kinidin, szirolimusz és a takrolimusz) egyidejű

használatát kerülni kell, mivel a lorlatinib csökkentheti ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációját (lásd 4.4 pont).

CYP2B6-szubsztrátok

A 15 napon át naponta egyszer szájon át alkalmazott 100 mg lorlatinib 49,5%-kal, illetve 53%-kal csökkentette a bupropion (a CYP2B6 és CYP3A4 kombinált szubsztrátja) egyszeri 100 mg-os dózisának AUC_{inf} , illetve C_{max} értékét. A lorlatinib tehát a CYP2B6 gyenge induktora, és nincs szükség a lorlatinib dózisának módosítására olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén, amelyeket elsősorban a CYP2B6 metabolizál.

CYP2C9-szubsztrátok

A 15 napon át naponta egyszer szájon át alkalmazott 100 mg lorlatinib 43%-kal, illetve 15%-kal csökkentette a tolbutamid (érzékeny CYP2C9-szubsztrát) egyszeri 500 mg-os dózisának AUC_{inf} , illetve C_{max} értékét. A lorlatinib tehát a CYP2C9 gyenge induktora, és nincs szükség a lorlatinib dózisának módosítására olyan gyógyszerek esetén, amelyeket elsősorban a CYP2C9 metabolizál. Azonban a CYP2C9 által metabolizált, szűk terápiás tartományú gyógyszerekkel (pl. kumarin típusú véralvadásgátlókkal) egyidejűleg kezelt betegeket monitorozni kell.

UGT-szubsztrátok

A 15 napon át naponta egyszer szájon át alkalmazott 100 mg lorlatinib 45%-kal, illetve 28%-kal csökkentette az acetaminofen (UGT, SULT és CYP1A2, 2A6, 2D6, illetve 3A4-szubsztrát) egyszeri 500 mg-os dózisának AUC_{inf} , illetve C_{max} értékét. A lorlatinib tehát az UGT gyenge induktora, és nincs szükség a lorlatinib dózisának módosítására olyan gyógyszerek esetén, amelyeket elsősorban az UGT metabolizál. Azonban az UGT által metabolizált, szűk terápiás tartományú gyógyszerekkel egyidejűleg kezelt betegeket monitorozni kell.

P-glikoprotein-szubsztrátok

A 15 napon át naponta egyszer szájon át alkalmazott 100 mg lorlatinib 67%-kal, illetve 63%-kal csökkentette a fexofenadin [érzékeny P-glikoprotein- (P-gp) szubsztrát] egyszeri 60 mg-os dózisának AUC_{inf} , illetve C_{max} értékét. A lorlatinib tehát mérsékelt P-gp induktor. A P-gp által metabolizált, szűk terápiás tartományú gyógyszerek (pl. digoxin, dabigatrán etexilát) lorlatinibbel való egyidejű alkalmazásakor óvatosság szükséges, tekintettel annak valószínűségére, hogy ezeknek a szubsztrátoknak a plazmakoncentrációja lecsökkenhet.

Egyéb CYP-enzimek inhibíciójával és indukciójával kapcsolatos *in vitro* vizsgálatok

In vitro, a lorlatinib alacsony potenciállal okoz gyógyszerkölsönhatásokat a CYP1A2 indukciója révén.

In vitro vizsgálatok gyógyszertranszporterekkel a P-gp-n kívül

In vitro vizsgálatok alátámasztották, hogy a lorlatinib potenciálisan gátolja a BCRP-t (gastrointestinalis traktusban), az OATP1B1-et, az OATP1B3-at, az OCT1-et, a MATE1-et és az OAT3-at klinikailag releváns koncentrációkban. A lorlatinibet óvatosan kell alkalmazni a BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 és OAT3 szubsztrátjaival egyidejűleg, mert nem zárhatók ki e szubsztrátok plazmaexpozícióinak klinikailag releváns változásai.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes nőknek javasolni kell, hogy kerüljék el a teherbe esést a lorlatinib-kezelés alatt. A lorlatinib-kezelés alatt a női betegeknél rendkívül hatékony nem hormonális fogamzásgátlási

módszert kell alkalmazniuk, mivel a lorlatinib hatástalaníthatja a hormonális fogamzásgátlókat (lásd 4.4 és 4.5 pont). Ha nem lehet elkerülni a hormonális fogamzásgátlást, akkor gumióvszert kell használni a hormonális módszerrel együtt. A hatékony fogamzásgátlást a kezelés befejeződését követően még legalább 35 napig kell végezni.

A lorlatinib-kezelés alatt és az utolsó dózist követően legalább 14 héten át a fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfi betegeknek hatékony fogamzásgátlási módszert (pl. óvszert) kell alkalmazniuk, és terhes partnerrel rendelkező férfi betegeknek óvszert kell alkalmazniuk.

Terhesség

Állatkísérletek során embryofoetalis toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A lorlatinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A terhes nőknél alkalmazott lorlatinib magzatkárosító hatású lehet.

A lorlatinib alkalmazása nem javallt terhesség alatt, illetve olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a lorlatinib és metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A lorlatinib szoptatás alatt nem alkalmazható. A lorlatinib alkalmazásának ideje alatt és az utolsó dózist követő 7 napon át a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Nem klinikai biztonságossági vizsgálatok eredménye alapján a férfi termékenység zavart szenvedhet a lorlatinib-kezelés hatására (lásd 5.3 pont). Nem ismert, hogy a lorlatinib befolyásolja-e a női termékenységet. A férfiaknak tanácsot kell kérniük a termékenység megőrzésére vonatkozóan a kezelés előtt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A lorlatinib közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Óvatosság szükséges gépjárművek vezetése vagy gépek kezelése esetén, mert a betegek központi idegrendszeri hatásokat tapasztalhatnak (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a hypercholesterinaemia (81,1%), hypertriglyceridaemia (67,2%), oedema (55,7%), perifériás neuropathia (43,7%), testsúlygyarapodás (30,9%), kognitív hatások (27,7%), kimerültség (27,3%), arthralgia (23,5%), hasmenés (22,9%), és a hangulatra gyakorolt hatások (21,0%).

Súlyos mellékhatásokról számoltak be a lorlatinibet kapó betegek 7,4%-ánál. A leggyakoribb súlyos gyógyszer-mellékhatások a kognitív hatások és a pneumonitis voltak.

A lorlatinib-kezelésben részesülő betegek 20,0%-ában került sor dóziscsökkentésre mellékhatások miatt. A dóziscsökkentéshez vezető leggyakoribb mellékhatások az oedema és a perifériás neuropathia. A lorlatinib-kezelésben részesülő betegek 3,2%-ában került sor a kezelés végleges leállítására mellékhatások miatt. A kezelés végleges leállításához vezető leggyakoribb mellékhatások kognitív hatások, perifériás neuropathia, pneumonitis és pszichotikus hatások voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat bemutatja azokat a mellékhatásokat, amelyek abban a 476 felnőtt betegnél fordultak elő, akiket naponta egyszeri 100 mg lorlatinib-bel kezeltek előrehaladott NSCLC miatt az A. vizsgálatban (N = 327) és a CROWN vizsgálatban (N = 149).

A 2. táblázatban felsorolt gyógyszer mellékhatások szervrendszerenként és a következő egyezményes gyakorisági kategóriák szerint vannak feltüntetve: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) vagy nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő orvosi súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszerosztály és mellékhatás	Gyakorisági kategória	Minden fokozat %	3–4. fokozat %
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Anaemia	Nagyon gyakori	18,5	4,2
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Hypercholesterinaemia ^a Hypertriglyceridaemia ^b Hyperglycaemia	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Gyakori	81,1 67,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Pszichiátriai kórképek Hangulatra gyakorolt hatások ^c Pszichotikus hatások ^d Mentális állapot változásai	Nagyon gyakori Gyakori Gyakori	21,0 6,5 2,0	1,5 0,4 1,7
Idegrendszeri betegségek és tünetek Kognitív hatások ^e Peripheriás neuropathia ^f Fejfájás Beszédre gyakorolt hatások ^g	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Nagyon gyakori Gyakori	27,7 43,7 17,9 8,2	2,9 2,7 0,6 0,6
Szembetegségek és szemészeti tünetek Látászavar ^h	Nagyon gyakori	17,2	0,2
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Pneumonitis ⁱ	Gyakori	1,9	0,6
Érbetegségek és tünetek Hypertonia [*]	Nagyon gyakori	13,0	6,1
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Hasmenés Hányinger Székrekedés	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Nagyon gyakori	22,9 17,6 17,4	1,5 0,6 0,2
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei Kiütés ^j	Nagyon gyakori	13,7	0,2
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei Arthralgia Myalgia ^k	Nagyon gyakori Nagyon gyakori	23,5 19,3	0,8 0,2
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Oedema ^l Kimerültség ^m	Nagyon gyakori Nagyon gyakori	55,7 27,3	2,7 1,3

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Testtömeg-növekedés	Nagyon gyakori	30,9	10,1
Emelkedett lipázszint	Nagyon gyakori	12,4	6,9
Emelkedett amilázszint	Nagyon gyakori	11,3	2,7
PR-szakasz megnyúlása az elektrokardiogramon	Nem gyakori	0,8	0

Az azonos orvosi elbírálás alá eső vagy ugyanabba a betegségcsoportba tartozó mellékhatásokat egy csoportba gyűjtve, egyetlen mellékhatásként ismerteti a fenti táblázat. A vizsgálatokban jelentett, egy adott mellékhatáshoz tartozó meghatározások zárójelben szerepelnek az alábbi listában.

- ^a Hypercholesterinaemia (beleértve a következőket: emelkedett koleszterinszint a vérben, hypercholesterinaemia).
- ^b Hypertriglyceridaemia (beleértve a következőket: emelkedett trigliceridszint a vérben, hypertriglyceridaemia).
- ^c Hangulatra gyakorolt hatások (beleértve a következőket: affektív zavar, érzelmi labilitás, agresszió, agitáció, düh, szorongás, I-es típusú bipoláris zavar, depresszív hangulat, depresszió, depressziós tünetek, eufórikus hangulat, irritabilitás, mániás epizód, megváltozott hangulat, hangulatingadozás, pánikroham, személyiségváltozás, stressz).
- ^d Pszichotikus hatások (beleértve a következőket: auditív hallucináció, hallucináció, vizuális hallucináció).
- ^e Kognitív hatások (beleértve a szervrendszerek szerinti csoportosítás következő idegrendszeri betegségeit és tüneteit: amnesia, kognitív zavar, dementia, figyelemzavar, memóriazavar, mentális zavartság; továbbá a szervrendszerek szerinti csoportosítás következő pszichiátriai kórképeit: figyelemhiányos/hiperaktivitás zavar, zavart állapot, delírium, dezorientáció, olvasási zavar). Ezen hatásokon belül a szervrendszerek szerinti csoportosítás idegrendszeri betegségeit és tüneteit gyakrabban jelentették, mint a szervrendszerek szerinti csoportosítás pszichiátriai kórképeit.
- ^f Perifériás neuropathia (beleértve a következőket: égő érzés, dysaesthesia, bizsergés, járászavar, hypoaesthesia, motoros diszfunkció, izomgyengeség, neuralgia, perifériás neuropathia, neurotoxicitás, paraesthesia, perifériás motoros neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia, a nervus peroneus bénulása, érzékelési zavarok).
- ^g Beszédre gyakorolt hatások (dysarthria, lassú beszéd, beszédzavar).
- ^h Látászavar (beleértve a következőket: diplopia, photophobia, photopsia, homályos látás, látásélesség-csökkenés, látászavar, üvegtesti homályok).
- ⁱ Pneumonitis (beleértve a következőket: interstitialis tüdőbetegség, a tüdő homályossága, pneumonitis).
- ^j Kiütés (beleértve a következőket: acneiform dermatitis, maculopapulosus kiütés, viszkető kiütés, kiütés).
- ^k Myalgia (beleértve a következőket: musculoskeletalis fájdalom, myalgia).
- ^l Oedema (beleértve a következőket: generalizált oedema, oedema, perifériás oedema, perifériás duzzadság, duzzadság).
- ^m Kimerültség (beleértve a következőket: asthenia és kimerültség).

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Hypercholesterinaemia/hypertriglyceridaemia

A szérumban koleszterinszint, illetve trigliceridszint emelkedését a betegek 81,1%, illetve 67,2%-ánál jelentették, mint mellékhatást. Ezek közül a hypercholesterinaemia esetében 62,8%, a hypertriglyceridaemia esetében pedig 47,9% volt az enyhe vagy mérsékelt mellékhatások aránya (lásd 4.4 pont). A hypercholesterinaemia és a hypertriglyceridaemia kialakulásáig eltelt medián időtartam egyaránt 15 nap volt (hypercholesterinaemia tartománya: 1–784 nap; hypertriglyceridaemia tartománya: 1–796 nap). A hypercholesterinaemia medián időtartama 451 nap volt, a hypertriglyceridaemia medián időtartama pedig 427 nap volt.

Központi idegrendszeri hatások

A központi idegrendszert érintő mellékhatások elsősorban kognitív hatások (27,7%), hangulatra gyakorolt hatások (21,0%), beszédre gyakorolt hatások (8,2%) és pszichotikus hatások (6,5%) voltak; ezek általában enyhék és átmenetiek voltak, és dóziskélesltetéssel és/vagy dóziscsökkentéssel spontán rendeződtek (lásd 4.2 és 4.4 pont). A leggyakoribb kognitív hatás a memóriazavar (11,3%) és a leggyakoribb 3. vagy 4. fokozatú mellékhatás a zavart állapot és a kognitív zavar (sorrendben 1,7% és 0,8%) volt. A leggyakoribb bármilyen fokozatú hangulatzavar a szorongás (6,5%) volt, a leggyakoribb 3. vagy 4. fokozatú mellékhatás pedig az irritabilitás és a depresszió (rendre 0,8% és 0,4%) volt. A leggyakoribb bármilyen fokozatú beszédre gyakorolt hatás a dysarthria (4,0%) volt, a 3. vagy 4. fokozatú mellékhatások pedig a dysarthria, a lassú beszéd és a beszédzavar voltak (mindegyik 0,2%). A leggyakoribb bármilyen fokozatú pszichotikus hatás a hallucináció (3,7%), a leggyakoribb 3.

vagy 4. fokozatú mellékhatás pedig a hallucináció, auditív hallucináció, vizuális hallucináció (egyenként 0,3%) volt. A kognitív, hangulatra és beszédre gyakorolt, valamint pszichotikus hatások megjelenéséig eltelt medián időtartam rendre 109, 43, 49 és 23 nap volt. A kognitív, hangulatra és beszédre gyakorolt, valamint pszichotikus hatások medián időtartama rendre 223, 143, 147 és 74 nap volt.

Hypertonia

Az A. és a CROWN vizsgálatban (B7461006) a betegek 13%-ánál jelentettek mellékhatásként hypertoniát. Ezek 6,9%-a volt enyhe vagy közepesen súlyos hypertonia (lásd 4.4 pont). A hypertonia kialakulásáig eltelt medián időtartam 208 nap volt (tartomány: 1–1028 nap). A hypertonia medián időtartama 219 nap volt.

Hyperglykaemia

Az A. és a CROWN vizsgálatban (B7461006) a betegek 9,2%-ánál jelentettek mellékhatásként hyperglykaemiát. Ezek 6,1%-a volt enyhe vagy közepesen súlyos hyperglykaemia (lásd 4.4 pont). A hyperglykaemia kialakulásáig eltelt medián időtartam 145 nap volt (tartomány: 1–1058 nap). A hyperglykaemia medián időtartama 113 nap volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A gyógyszer túlادagolásának kezelésére általános támogató kezelést kell alkalmazni. A PR-intervallumra gyakorolt dózisfüggő hatásra tekintettel EKG-monitorozás javasolt. A lorlatinibnek nincs specifikus ellenszere.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antineopláziás szerek, proteinkináz-inhibitorok, ATC-kód: L01ED05

Hatásmechanizmus

A lorlatinib az ALK és a c-ros onkogén 1 (ROS1) tirozinkinázok szelektív, adenzin-trifoszfát- (ATP) kompetitív inhibitora.

Nem klinikai vizsgálatokban a lorlatinib gátolta a mutációval nem rendelkező ALK, valamint a klinikailag releváns ALK-mutáns kinázok katalitikus aktivitását rekombináns enzim- és sejtalapú assay-kben. A lorlatinib határozott antitumor aktivitást mutatott olyan tumoros xenograftokat tartalmazó egerekben, amelyek expresszálják az echinoderm mikrotubulus-asszociált protein-like 4 (EML4) ALK 1. variáns (v1) fehérjével képzett fúzióját, köztük az L1196M, G1269A, G1202R és I1171T ALK-mutációkat. Ezek közül az ALK-mutánsok közül kettőről, a G1202R-ről és I1171T-ről ismert, hogy rezisztenciát okoznak az alektinibbel, brigatinibbel, ceritinibbel és a krizotinibbel szemben. Ezenkívül a lorlatinib képes áthatolni a vér-agy gáton. A lorlatinib aktivitást mutatott ortotróp EML4-ALK vagy EML4-ALK^{L1196M} agytumor-implantátumokat tartalmazó egerekben.

Klinikai hatásosság

Korábban nem kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC (CROWN vizsgálat)

Egy nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrollos, multicentrikus vizsgálatban, a B7461006 jelű (CROWN) vizsgálatban határozták meg a lorlatinib hatásosságát az olyan ALK-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegek kezelésében, akik korábban nem kaptak szisztémás kezelést a metasztázisok betegeikre. A betegeknek 0–2-es ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) pontszámmal, valamint a VENTANA ALK (D5F3) CDx teszttel kimutatott ALK-pozitív NSCLC-vel kellett rendelkezniük. A neurológiailag stabil, kezelt vagy kezeletlen, tünetmentes KIR-i metasztázisos (beleértve a leptomeningeális metasztázisokat is) betegek voltak alkalmasak. A betegeknek be kellett fejezniük a sugárkezelést, beleértve a következőket: a sztereotaktikus vagy részleges agyi besugárzást 2 héttel a randomizálás előtt, illetve a teljes agyi besugárzást 4 héttel a randomizálás előtt.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták a naponta egyszer 100 mg orális lorlatinibet, illetve a naponta kétszer 250 mg orális krizotinibet kapók csoportjába. A randomizálás stratifikálását etnikai származás (ázsiai vs. nem ázsiai) és a KIR-i metasztázisos kiinduláskori megléte vagy hiánya alapján végezték. Mindkét kar kezelését a betegség progrediálásáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitás kialakulásáig folytatták. A fő hatásossági kimenetel mérőszáma a progressziómentes túlélés (PFS) volt, amelyet a maszkolt független központi áttekintés (Blinded Independent Central Review/BICR) értékelt a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 1.1-es verziója alapján. A további hatásossági kimenetel-mérőszámok a teljes túlélés (OS), a vizsgálat megítélése szerinti PFS, a PFS2 és a BICR tumorértékeléssel kapcsolatos adatai voltak, mint például az objektív válaszarány (ORR), a válasz időtartama (DOR), valamint az intrakraniális progresszióig eltelt idő (IC-TTP). A kiinduláskor KIR-i metasztázisokkal rendelkező betegeknél a hatásossági kimenetel további mérőszámai a BICR-től származó intrakraniális objektív válaszarány (IC-ORR) és a BICR-től származó intrakraniális válasz időtartama (IC-DOR) voltak.

Összesen 296 beteget randomizáltak a lorlatinibet (n = 149) vagy a krizotinibet (n = 147) kapók csoportjába. A teljes vizsgálati populáció demográfiai jellemzői a következők voltak: medián életkor: 59 év (tartomány: 26–90 év), ≥ 65 éves életkorúak (35%), 59% nő, 49% kaukázusi, 44% ázsiai és 0,3% fekete. A betegek többségének adenocarcinómája (95%) volt, és soha nem dohányzott (59%). A BICR neuroradiológusai a betegek 26%-ánál (n = 78) mutattak ki központi idegrendszeri metasztázisokat, közülük 30 betegnek volt mérhető KIR-i léziója.

A CROWN vizsgálat eredményeit a 3. táblázat foglalja össze. Az adatgyűjtés végpontjánál az OS- és a PFS2-adatok nem voltak érettek.

3. táblázat A CROWN vizsgálat átfogó hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	Lorlatinib N = 149	Krizotinib N = 147
Az utánkövetés medián időtartama, hónap (95%-os CI) ^a	18 (16, 20)	15 (13, 18)
BICR által meghatározott progressziómentes túlélés		
Betegek eseményekkel, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Progresszív betegség, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
Halál, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Medián, hónapokban (95%-os CI) ^a	NE (NE, NE)	9 (8, 11)
Kockázati arány (95%-os CI) ^b	0,28 (0,19; 0,41)	
p-érték*	< 0,0001	
Teljes túlélés		
Betegek eseményekkel, n (%)	23 (15%)	28 (19%)
Medián, hónapokban (95%-os CI) ^a	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kockázati arány (95%-os CI) ^b	0,72 (0,41; 1,25)	

Hatásossági paraméter	Lorlatinib N = 149	Krizotinib N = 147
VIZSG. szerinti progressziómentes túlélés		
Betegek eseményekkel, n (%)	40 (27%)	104 (71%)
Progresszív betegség, n (%)	34 (23%)	99 (67%)
Halál, n (%)	6 (4%)	5 (3%)
Medián, hónapokban (95%-os CI) ^a	NE (NE, NE)	9 (7, 11)
Kockázati arány (95%-os CI) ^b	0,21 (0,14; 0,31)	
p-érték [*]	< 0,0001	
BICR szerinti összesített válasz		
Összesített válaszarány, n (%)	113 (76%)	85 (58%)
(95%-os CI) ^c	(68, 83)	(49, 66)
Intrakraniális progresszióig eltelt idő		
Medián, hónapokban (95%-os CI) ^a	NE (NE, NE)	16,6 (11, NE)
Kockázati arány (95%-os CI) ^b	0,07 (0,03; 0,17)	
Válasz időtartama		
Választ mutatók száma	113	85
Medián, hónapokban (95%-os CI) ^a	NE (NE, NE)	11 (9, 13)
Intrakraniális összesített válasz a kiinduláskor mérhető KIR-i léziókkal rendelkező betegeknél		
	N = 17	N = 13
Intrakraniális válaszarány, n (%)	14 (82%)	3 (23%)
(95%-os CI) ^c	(57, 96)	(5, 54)
Teljes válaszarány	71%	8%
Válasz időtartama		
Választ mutatók száma	14	3
Medián, hónapokban (95%-os CI) ^a	NE (NE, NE)	10 (9, 11)
Intrakraniális összesített válasz a kiinduláskor bármilyen mérhető vagy nem mérhető KIR-i lézióval rendelkező betegeknél		
	N = 38	N = 40
Intrakraniális válaszarány, n (%)	25 (66%)	8 (20%)
(95%-os CI) ^c	(49, 80)	(9, 36)
Teljes válaszarány	61%	15%
Válasz időtartama		
Választ mutatók száma	25	8
Medián, hónapokban (95%-os CI) ^a	NE (NE, NE)	9 (6, 11)

Rövidítések: BICR = maszkolt független központi áttekintés; CI = konfidenciaintervallum; KIR = központi idegrendszer; VIZSG = vizsgáló értékelése; N/n = betegek száma; NE = nem becsülhető.

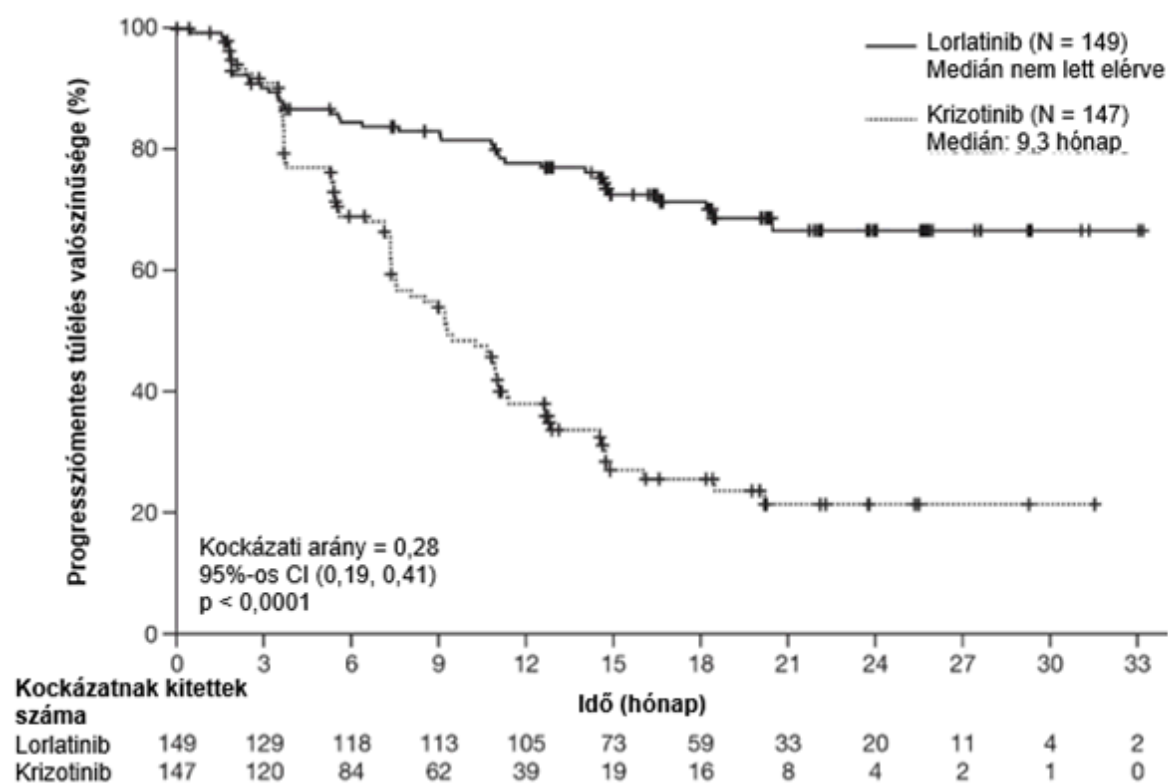
* A p-érték 1 oldalú stratifikált log-rank teszten alapul.

^a A Brookmeyer–Crowley-módszer alapján.

^b A kockázati arány a Cox-féle arányosított kockázati modellen alapul; az arányos kockázatoknál a < 1 kockázati arány azt jelenti, hogy a kockázati arány a lorlatinib javára csökken.

^c A binominális eloszláson alapuló egzakt módszer alkalmazásával.

1. ábra: A maszkolt független központi áttekintéssel meghatározott progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a CROWN vizsgálatban



Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum, N = betegek száma.

A lorlatinib-kezelésből származó előny hasonló volt a különböző kiindulási és betegségjellemzők szerinti alcsoportok között, beleértve a kiinduláskor KIR-i metasztázisokkal rendelkező betegeket (n = 38, HR = 0,2; 95%-os CI: 0,10–0,43) és a kiinduláskor KIR-i metasztázisokkal nem rendelkező betegeket (n = 111, HR = 0,32; 95%-os CI: 0,20–0,49).

Korábban ALK-kinázinhibitorral kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC

Az A. vizsgálatban, egy egykarú, multicentrikus, I./II. fázisú vizsgálatban a lorlatinib alkalmazását vizsgálták előrehaladott ALK-pozitív NSCLC kezelésében, legalább egy, második generációs ALK TKI-vel végzett kezelés után. A vizsgálat II. fázisú szakaszába összesen 139 olyan ALK-pozitív előrehaladott NSCLC-ben szenvedő beteget vontak be, akiket korábban legalább egy második generációs ALK TKI-vel már kezelték. A betegek a lorlatinibet szájon át kapták a naponta egyszeri 100 mg ajánlott dózisban, megszakítás nélkül.

A vizsgálat II. fázisú szakaszának elsődleges hatásossági végpontja az ORR, beleértve az intrakraniális (IC) ORR-t a független központi áttekintés (Independent Central Review, ICR) szerint, a módosított RECIST) v1.1 alapján. A másodlagos végpontok közé tartozott a DOR, az IC-DOR, a tumorválaszhoz szükséges idő (time-to-tumour response, TTR) és a PFS.

Az ALK-pozitív NSCLC-ben szenvedő, legalább egy második generációs ALK TKI-vel már kezelt 139 beteg demográfiai jellemzői: 56% nő, 48% fehér, 38% ázsiai, a medián életkor 53 év (tartomány: 29–83 év), a betegek 16%-a ≥ 65 éves. Az ECOG teljesítménystátusz 0–1 volt kiinduláskor a betegek 96%-ánál. A betegek 67%-ánál állt fenn agyi metasztázis a kiinduláskor. A 139 beteg 20%-a részesült 1 korábbi ALK TKI-kezelésben (a krizotinib kivételével), 47% részesült 2 korábbi ALK TKI-kezelésben és 33% részesült 3 vagy több korábbi ALK TKI-kezelésben.

Az A. vizsgálat fő hatásossági kritériumait a 4. és 5. táblázat tartalmazza.

4. táblázat: Az A. vizsgálat általános hatásossági kritériumai korábbi kezelésként

Hatásossági paraméter	Egy korábbi ALK TKI ^a korábbi kemoterápiával vagy anélkül (N = 28)	Kettő vagy több korábbi ALK TKI korábbi kemoterápiával vagy anélkül (N = 111)
Objektív válaszarány ^b (95%-os CI)	42,9% (24,5–62,8)	39,6% (30,5–49,4)
Teljes válasz, n	1	2
Részleges válasz, n	11	42
A válasz időtartama Medián, hónapokban (95%-os CI)	5,6 (4,2–NR)	9,9 (5,7–24,4)
Progressziómentes túlélés Medián, hónapokban (95%-os CI)	5,5 (2,9–8,2)	6,9 (5,4–9,5)

Rövidítések: ALK = anaplasztikus limfóma-kináz; CI = konfidenciaintervallum; ICR = független központi áttekintés; N/n = betegek száma; NR=nem elérhető; TKI = tirozinkináz-inhibitor.

^a Alektinib, brigatinib vagy ceritinib.

^b ICR szerint.

5. táblázat: Az A. vizsgálat intrakraniális hatásossági kritériumai* korábbi kezelésként

Hatásossági paraméter	Egy korábbi ALK TKI ^a korábbi kemoterápiával vagy anélkül (N = 9)	Kettő vagy több korábbi ALK TKI korábbi kemoterápiával vagy anélkül (N = 48)
Objektív válaszarány ^b (95%-os CI)	66,7% (29,9–92,5)	52,1% (37,2–66,7)
Teljes válasz, n	2	10
Részleges válasz, n	4	15
Az intrakraniális válasz időtartama Medián, hónapokban (95%-os CI)	NR (4,1–NR)	12,4 (6,0–NR)

Rövidítések: ALK = anaplasztikus limfóma-kináz; CI = konfidenciaintervallum; ICR = független központi áttekintés; N/n = betegek száma; NR = nem elérhető; TKI = tirozinkináz-inhibitor.

* A kiinduláskor legalább egy mérhető agyi metasztázissal rendelkező betegeknél.

^a Alektinib, brigatinib vagy ceritinib.

^b ICR szerint.

A 139 beteg alkotta teljes hatásossági populációban 56 betegnek volt ICR szerinti objektív válasza, a medián TTR 1,4 hónap volt (tartomány: 1,2–16,6 hónap). Az ORR ázsiaiak körében 49,1% (95%-os CI: 35,1–63,2), nem ázsiaiak körében 31,5% (95%-os CI: 21,1–43,4) volt. A 31, ICR szerinti IC objektív tumorválasszal és kiinduláskor legalább egy mérhető agyi metasztázissal rendelkező beteg körében a medián IC TTR 1,4 hónap volt (tartomány: 1,2–16,2 hónap). Az IC ORR ázsiaiak körében 54,5% (95%-os CI: 32,2–75,6), nem ázsiaiak körében 46,4% (95%-os CI: 27,5–66,1) volt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a lorlatinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől tüdőcarcinoma (kissejtes és nem kissejtes carcinoma) kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekek és serdülők körében történő alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre

vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A lorlatinib csúcs-plazmakoncentrációja gyorsan kialakul: a medián T_{max} 1,2 óra egy egyszeri 100 mg-os dózist követően és 2,0 óra a naponta egyszeri 100 mg többszöri adagolását követően.

A lorlatinib tabletták szájon át történő alkalmazását követően az átlagos abszolút biohasznosulás 80,8% (90%-os CI: 75,7–86,2) az intravénás alkalmazáshoz képest.

A lorlatinib alkalmazása magas zsír- és kalóriatartalmú étellel együtt 5%-kal emelte az expozíciót az éhomi állapothoz képest. A lorlatinib étellel vagy anélkül is alkalmazható.

Naponta egyszeri 100 mg mellett a csúcs plazmakoncentráció mértani közepe (a százalékban kifejezett variációs koefficiens [% CV]) 577 (42) ng/ml, az AUC_{24} pedig 5650 (39) ng h/ml volt rákos betegekben. Az orális clearance mértani közepe (% CV) 17,7 (39) l/h volt.

Eloszlás

A lorlatinib humán plazmafehérjékhez való kötődése *in vitro* 66% volt, és mérsékelten kötődik albuminhoz vagy a savas α 1-glikoproteinhez.

Biotranszformáció

A lorlatinib fő elsődleges metabolikus útvonalai emberben az oxidáció és a glükuronidáció. *In vitro* adatok alátámasztják, hogy a lorlatinibet elsősorban a CYP3A4 és az UGT1A4 metabolizálja, a CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 és UGT1A3 kismértékű közreműködésével.

A plazmában a lorlatinib amid és aromás éterkötéseinek oxidatív lehasításával keletkező benzooesav-metabolitja a fő metabolit, ez felel a keringő radioaktivitás 21%-áért. Az oxidatív hasításon áteső metabolit farmakológiailag inaktív.

Elimináció

A lorlatinib plazma felezési ideje egyszeri 100 mg-os dózist követően 23,6 óra. A lorlatinib becsült effektív plazma felezési ideje az egyensúlyi állapotban, autoindukció után 14,83 óra volt. Egy 100 mg-os, radioaktívan jelölt lorlatinib orális dózist követően a radioaktivitás átlag 47,7%-át nyerték vissza a vizeletből, a székletből pedig a radioaktivitás 40,9%-át. A radioaktivitás teljes visszanyert mennyisége átlagosan 88,6% volt.

Az emberi plazmában és székletben a fő komponens a változatlan formájú lorlatinib volt, ami a plazmában a teljes radioaktivitás 44%-áért, a székletben pedig a 9,1%-áért felelt. A változatlan formájú lorlatinib kevesebb mint 1%-át észlelték a vizeletben.

Továbbá, a lorlatinib a humán pregnán-X-receptor (PXR) és a humán konstitutív androsztán-receptor (CAR) induktora.

Linearitás/nem linearitás

Egyszeri dózis esetén a lorlatinib szisztémás expozíciója (AUC_{inf} és C_{max}) dózisfüggő emelkedést mutatott a 10–200 mg-os dózistartományban. Kevés adat áll rendelkezésre a 10–200 mg-os dózistartomány fölött, ugyanakkor nem figyeltek meg eltérést a lineáristól az AUC_{inf} és C_{max} esetében egyetlen dózist követően.

Többször alkalmazott napi egyszeri dózis alkalmazása esetén a lorlatinib C_{max} dózisarányos, az AUC_{tau} pedig az arányostól kismértékben alacsonyabb emelkedést mutatott a napi egyszeri 10–200 mg-os dózistartományban.

Ugyancsak egyensúlyi állapotban a lorlatinib expozíciója a plazmában alacsonyabb az egyetlen dózis farmakokinetikai viselkedése alapján elvárttól, ami jelzi az eredő időfüggő autoindukciós hatást.

Májkárosodás

Mivel a lorlatinib a májban metabolizálódik, a májkárosodás várhatóan emeli a lorlatinib plazmakoncentrációját. Az elvégzett klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél a GOT vagy GPT $> 2,5 \times ULN$, vagy tumoros háttér esetén $> 5,0 \times ULN$, valamint azokat a betegeket, akiknél az összbilirubin $> 1,5 \times ULN$. A betegpopuláció farmakokinetikai elemzése azt mutatták, hogy a lorlatinib expozíciója nem változott klinikailag jelentős módon enyhe májkárosodásban szenvedő betegek esetében ($n = 50$). Nincs dózismódosításra vonatkozó javaslat enyhe májkárosodásban szenvedő betegek esetében. Nem áll rendelkezésre információ közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében.

Vesekárosodás

A beadott lorlatinib dózisének kevesebb mint 1%-át észlelték változatlan formában a vizeletben. A betegpopuláció farmakokinetikai elemzése azt mutatták, hogy a lorlatinib egyensúlyi állapotban mutatott plazmaexpozíciója és C_{max} értéke kissé megemelkedik, ha kiinduláskor romló vesefunkció áll fent. Egy vesekárosodási vizsgálat alapján nincs a kezdődózis módosítására vonatkozó javaslat enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (az eGFR az Étrend módosítása vesebetegségben [Modification of Diet in Renal Disease, MDRD] vizsgálatban kapott eGFR [ml/perc/1,73 m²-ben kifejezve] \times mért testfelület / 1,73 ≥ 30 ml/perc egyenleten alapul). Ebben a vizsgálatban a lorlatinib AUC_{inf} -értéke 41%-kal nőtt a súlyos vesekárosodásban szenvedőknél (abszolút eGFR < 30 ml/perc) a normál vesefunkciójú (abszolút eGFR ≥ 90 ml/perc) alanyokhoz képest. Csökkentett dózisu lorlatinib adása javasolt súlyos vesekárosodás esetén, pl. 75 mg-os kezdő dózis naponta egyszer, szájon át (lásd 4.2 pont). Vesedialízisben részesülő betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

Életkor, nem, rassz, testtömeg és fenotípus

Előrehaladott NSCLS-ben szenvedő betegekkel és egészséges önkéntesekkel végzett populáció-farmakokinetikai elemzések azt mutatják, hogy az életkor, nem, rassz, testtömeg, valamint a CYP3A5 és CYP2C19 fenotípus hatása klinikailag nem jelentős.

A szív elektrofiziológiája

Az A vizsgálatban 2 beteg (0,7%) esetében volt a QTcF (Fridericia módszerrel korrigált QT) abszolút értéke > 500 ms és 5 betegnél (1,8%) volt a QTcF kiindulási értékehez viszonyított változása > 60 ms.

Emellett megvizsgálták a naponta egyszeri 200 mg itrakonazzal vagy anélkül alkalmazott lorlatinib egyszeri, szájon át alkalmazott dózisének (50 mg, 75 mg és 100 mg) hatását egy 16 egészséges önkéntessel végzett, kétirányú, keresztezett elrendezésű vizsgálatban. A vizsgálatban nem figyeltek meg növekedést a QTC értékében a lorlatinib átlagos megfigyelt koncentrációjánál.

Az A vizsgálatban lorlatinibet naponta egyszeri 100 mg ajánlott dózisban kapó, illetve EKG-vizsgálaton áteső 295 betegnél a lorlatinibet tanulmányozták azon betegeknél, akik közül kizárták a QTC > 470 ms értéket mutatókat. A tanulmányozott populációban a PR-intervallum a kiindulási értékhez viszonyított legnagyobb átlagos változása 16,4 ms (a kétoldalas 90%-os CI felső határértéke 19,4 ms) (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont). Ezek közül 7 betegnél volt a kiindulási PR-érték > 200 ms. A 200 ms-nál rövidebb PR intervallumú 284 beteg 14%-ánál volt a PR-intervallum

megnyúlása ≥ 200 ms a lorlatinib megkezdése után. A PR-intervallum megnyúlása koncentrációfüggő módon történt. Atrioventricularis blokk a betegek 1,0%-ánál fordult elő.

Azoknál a betegeknél, akiknél PR-megnyúlás alakul ki, szükség lehet a dózismódosításra (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású toxicitás

A megfigyelt fő toxicitás a többféle szövetben tapasztalható gyulladás volt (bőr és méhnyak patkányokban; tüdő, légcső, bőr, nyirokcsomók és/vagy a száj, beleértve a mandibulát kutyákban; a fehérvérsejtszám, fibrinogén és/vagy globulin emelkedésével, valamint albumincsökkenéssel társulva), továbbá változások a hasnyálmirigyben (amilázszint- és lipázszint-emelkedés), a hepatobiliaris rendszerben (májenzimszint-emelkedés), a hím szaporító szervrendszerben, a cardiovascularis rendszerben, a vesében és gastrointestinalis traktusban, a perifériás idegekben és a központi idegrendszerben (kognitív funkcionális sérülés lehetősége) (az ajánlott adagolási renddel elérhető humán klinikai expozíciónak megfelelő dózisban). Állatokban megfigyeltek változásokat a vérnyomásban, szívfrekvenciában, QRS-komplexben és a PR-intervallumban is akut adagolást követően (100 mg dózist követő emberi klinikai expozíciót a C_{max} alapján körülbelül 2,6-szorosan meghaladó expozíció esetén). Valamennyi célszervi eredmény az epevezeték hyperplasia kivételével részben vagy teljesen visszafordítható volt.

Genotoxicitás

A lorlatinib nem mutagén, de aneugén *in vitro* és *in vivo*, ám ez utóbbi hatása nem tapasztalható 100 mg dózist követő emberi klinikai expozíciót az AUC alapján körülbelül 16,5-szeresen meghaladó expozíció esetén.

Karcinogenitás

Nem végeztek a lorlatinibbel kapcsolatban karcinogenitási vizsgálatokat.

Reproduktív toxicitás

Patkányokban és kutyákban megfigyelték a herék herecsatornácskáinak degenerációját és/vagy atrophiját, valamint mellékhere-elváltozásokat is (gyulladás és/vagy vakuolizáció). Kutyákban megfigyelték a prosztatata minimális–enyhe glandularis atrophiját az ajánlott adagolási renddel elérhető humán klinikai expozíciónak megfelelő dózisban. A hím reproduktív szervekre gyakorolt hatások részlegesen vagy teljesen visszafordíthatók voltak.

Patkányokban végzett embrionális és nyulakban végzett foetalis toxicitási vizsgálatokban fokozott embrionális letalitást, valamint alacsonyabb magzati testtömeget és malformációkat figyeltek meg. A foetalis morfológiai rendellenességek közé tartozott a végtagrotáció, polydactylia, gastroschisis, dysmorphia renis, csúcsfejűség, magasan ívelt szájpad és az agykamratágulat. A legalacsonyabb, embryofoetalis hatású dózishoz tartozó expozíció megfelelt a 100 mg dózist követő emberi klinikai expozíciónak az AUC alapján.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Kalcium-hidrogén-foszfát

Nátrium-keményítő-glikolát
Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Hipromellóz
Laktóz-monohidrát
Makrogol
Triacetin
Titán-dioxid (E171)
Fekete vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 filmtablettát tartalmazó, alumíniumfólia hátlapú, OPA/Al/PVC buboréksomagolás.

Lorviqua 25 mg filmtabletta

Dobozonként 90 filmtablettát tartalmaz 9 buborékfóliában.

Lorviqua 100 mg filmtabletta

Dobozonként 30 filmtablettát tartalmaz 3 buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. május 6.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. március 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. A FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **A forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni gyógyszerhatásossági vizsgálat (PAES): Annak érdekében, hogy részletesebben jellemezze a lorlatinib hatásosságát az ALK-inhibitorral korábban nem kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegek körében, a MAH beküldi a CROWN vizsgálat (B7461006) III. fázisának eredményeit (amelyben az elsővonalbeli kezelésként alkalmazott lorlatinibet vetik össze a krizotinibbel azonos felállás szerint), beleértve a teljes túlélési (OS) adatokat. A klinikai vizsgálati jelentés benyújtási határideje:	2025. június 30.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG

Miután a forgalombahozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a cikkének (4) bekezdése szerint a forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Annak érdekében, hogy a lorlatinib hatásosságát az alectinib vagy ceritinib elsővonalbeli ALK TKI-kezelés után progrediáló betegeknél igazolják, a forgalombahozatali engedély jogosultjának egy egykarú vizsgálatot kell elvégeznie azonos felállás szerinti betegekkal (B7461027), és be kell nyújtania a klinikai vizsgálat eredményét az alábbi határidőig:	2024. június 30.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lorviqua 25 mg filmtabletta
lorlatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg lorlatinib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (további információkért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1355/003 90 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Lorviqua 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lorviqua 25 mg tableta
lorlatinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer (a Forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lorviqua 100 mg filmtabletta
lorlatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg lorlatinib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (további információkért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1355/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lorviqua 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lorviqua 100 mg tableta
lorlatinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer (a forgalombahozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Lorviqua 25 mg filmtabletta Lorviqua 100 mg filmtabletta lorlatinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lorviqua, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lorviqua szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Lorviqua-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lorviqua-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lorviqua, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Lorviqua?

A Lorviqua hatóanyaga a lorlatinib. A gyógyszer a tüdőrák egyik formája, a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) előrehaladott stádiumainak kezelésére használatos a felnőtteknél. A Lorviqua a gyógyszerek azon csoportjához tartozik, amelyek gátolják az úgy nevezett anaplasztikus limfóma-kináz (ALK) nevű enzimet. A Lorviqua-t csak azok a betegek kaphatják, akiknél módosulás található az ALK génben, lásd alább a **Hogyan működik a Lorviqua** pontot.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Lorviqua?

A Lorviqua olyan felnőttek kezelésére szolgál, akiknél a tüdőrák egyik formája, a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) áll fent. Akkor használatos, ha a tüdőrák:

- ALK-pozitív – ez azt jelenti, hogy a rákos sejtek génjeiben van egy hiba, ami az ALK (anaplasztikus limfóma-kináz) nevű enzimet állítja elő; lásd alább a **Hogyan működik a Lorviqua?** című részt; és
- előrehaladott.

A Lorviqua akkor írható fel Önnek, ha:

- korábban még nem kezelték Önt ALK-gátlókkal; vagy
- korábban már kezelték alektinib vagy ceritinib nevű gyógyszerrel, amelyek ALK-gátlók; vagy
- korábban már kezelték krizotinibbel, utána pedig egy másik ALK-gátlóval.

Hogyan működik a Lorviqua?

A Lorviqua a tirozin-kináz nevű enzim működését gátolja, és kiváltja a rákos sejtek halálát olyan betegeknél, akiknél a betegség az ALK tirozin-kináz génjében történt módosulás miatt alakult ki. A Lorviqua-t csak olyan betegek kapják, akiknél a betegség az ALK tirozin-kináz génjében történt módosulás miatt alakult ki.

Ha kérdése van a Lorviqua működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy ezt a gyógyszert miért írták fel Önnek, forduljon kezelőorvosához.

2. Tudnivalók a Lorviqua szedése előtt

Ne szedje a Lorviqua-t:

- ha allergiás a lorlatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szedi az alábbi gyógyszerek bármelyikét:
 - rifampicin (a tuberkulózis kezelésére használatos),
 - karbamazepin, fenitoin (az epilepszia kezelésére használatos),
 - enzalutamid (a prosztatatarák kezelésére használatos),
 - mitotán (a mellékveserák kezelésére használatos),
 - olyan gyógyszerek, amelyek közönséges orbáncfüvet tartalmaznak (*Hypericum perforatum*, egy gyógynövénykészítmény).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Lorviqua alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha:

- magas a koleszterinszintje vagy trigliceridszintje a vérében,
- magas az „amiláz” vagy a „lipáz” nevű enzim szintje a vérében, vagy ha például hasnyálmirigy-gyulladásban (pankreatitisz) szenved, ami megnövelheti ezeknek az enzimeknek a szintjét,
- szívproblémával küzd, például szívelégtelenséggel, lassú szívveréssel, vagy ha az elektrokardiogram- (EKG) vizsgálat megnyúlt PR-intervallum vagy AV-blokk nevű rendellenességeket mutatott a szíve elektromos aktivitásában,
- köhög, mellkasi fájdalma, légszomja van, vagy romló légúti tünetekkel rendelkezik, vagy ha volt már tüdőgyulladása.
- ha magas vérnyomása van,
- ha magas a vércukorszintje.

Ha bizonytalan, akkor a Lorviqua szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiak lépnek fel Önnél:

- szívbetegség. Azonnal számoljon be kezelőorvosának a szívverésével kapcsolatos változásokról (emelkedés vagy csökkenés), továbbá ha ájulásérzést, ájulást, szédülést vagy légszomjat tapasztal. Ezek a tünetek szívproblémák jelei lehetnek. Kezelőorvosa a Lorviqua-kezelés alatt megvizsgálhatja, hogy ellenőrizze, van-e probléma a szívével. Ha az eredmények rendellenesek, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy csökkenti a Lorviqua adagját, vagy leállíthatja a kezelést.
- beszédproblémák, nehezített beszéd, beleértve az elmosódott vagy vontatott beszédet. Kezelőorvosa további vizsgálatokat végezhet, és dönthet úgy, hogy csökkenti a Lorviqua adagját vagy leállíthatja a kezelést.
- a mentális állapot változása, hangulat- vagy memóriazavarok, például változás a hangulatában (beleértve a depressziót, eufóriát és a hangulatingadozásokat), ingerlékenység, agresszió, nyugtalanság, szorongás, a személyiségében beálló változás és zavart epizódok vagy a realitásérzék elvesztése, például nem valós dolgok látása és hallása. Kezelőorvosa további vizsgálatokat végezhet, és dönthet úgy, hogy csökkenti a Lorviqua adagját, vagy leállíthatja a kezelést.
- hátfájdalom vagy hasi fájdalom, a bőr és szemek sárgulása (sárgaság), hányinger vagy hányás. Ezek a tünetek a hasnyálmirigy-gyulladás jelei lehetnek. Kezelőorvosa további vizsgálatokat végezhet, és dönthet úgy, hogy csökkenti a Lorviqua adagját.

- köhögés, mellkasi fájdalom vagy a már meglévő légúti tünetek romlása. Kezelőorvosa további vizsgálatokat végezhet, és más gyógyszerekkel kezelheti Önt, pl. antibiotikumokkal és szteroidokkal. A kezelőorvosa dönthet úgy, hogy csökkenti a Lorviqua adagját, vagy leállíthatja a kezelést.
- fejfájás, szédülés, homályos látás, mellkasi fájdalom vagy légszomj. Ezek a tünetek a magas vérnyomás jelei lehetnek. Kezelőorvosa további vizsgálatokat végezhet, és más gyógyszerekkel kezelheti Önt a vérnyomása csökkentése érdekében. A kezelőorvosa dönthet úgy, hogy csökkenti a Lorviqua adagját, vagy leállíthatja a kezelést.
- erős szomjúságérzés, a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizeletürítés, éhség, gyomorbántalom, gyengeség vagy fáradtság, vagy zavartság. Ezek a tünetek a magas vércukorszint jelei lehetnek. Kezelőorvosa további vizsgálatokat végezhet, és más gyógyszerekkel kezelheti Önt a vércukorszintje csökkentése érdekében. A kezelőorvosa dönthet úgy, hogy csökkenti a Lorviqua adagját, vagy leállíthatja a kezelést.

A kezelőorvosa további vizsgálatokat végezhet, és dönthet úgy, hogy csökkenti a Lorviqua adagját, vagy leállíthatja a kezelést, ha:

- májproblémák alakulnak ki Önnél. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a szokásosnál fáradtabbnak érzi magát, a bőre és a szeme fehérje besárgul, a vizelete elsötétül vagy barna (tea) színűvé válik, hányingere van, hányt vagy csökkent az étvágya, fájdalma van a gyomra jobb oldalán, viszkető érzése van, vagy ha a szokásosnál könnyebben bevérzik a bőre. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet, hogy ellenőrizze májműködését.
- veseproblémái vannak.

A részleteket lásd a 4. pont **Lehetséges mellékhatások** című részében.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer kizárólag felnőtteknek javallott, és nem adható gyermekeknek és serdülőknek.

Vizsgálatok és ellenőrzések

Vérvizsgálatokat fognak végezni a kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt. Ezek a vizsgálatok arra szolgálnak, hogy a Lorviqua-kezelés megkezdésekor és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizzék a koleszterin, trigliceridek, valamint az amiláz és lipáz nevű enzimek szintjét az Ön vérében.

Egyéb gyógyszerek és a Lorviqua

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövényekből készült készítményeket és a vény nélkül kapható gyógyszereket is. Erre azért van szükség, mert a Lorviqua befolyásolhatja egyéb gyógyszerek hatását. Néhány gyógyszer befolyásolhatja a Lorviqua hatását is.

Bizonyos gyógyszerekkel együtt nem szedheti a Lorviqua-t. Ezeknek a gyógyszereknek a listája a 2. pont elején, a **Ne szedje a Lorviqua-t** című részben található.

Különösen az alábbi gyógyszerek szedése esetén tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert:

- boceprevir – a hepatitisz C kezelésére szolgáló gyógyszer,
- bupropion – a depresszió kezelésére vagy a dohányzásról való leszokás segítésére szolgáló gyógyszer,
- dihydroergotamin, ergotamin – migrénes fejfájás kezelésére szolgáló gyógyszer,
- efavirenz, kobicisztát, ritonavir, a ritonavirrel és ombitaszvirrel és/vagy daszabuvirrel egyidejűleg alkalmazott paritaprevir, valamint az elvitegravirrel vagy indinavirrel vagy lopinavirrel vagy tipranavirrel egyidejűleg alkalmazott ritonavir – ezek mind az AIDS/HIV kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol és pozakonazol – gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek. Emellett a troleandomicin, amely egyes bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer.

- kinidin – a szabálytalan szívverésre és egyéb szívbetegségek kezelésére szolgáló gyógyszer,
- pimizid – a mentális betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer,
- alfentanil és fentanil – a súlyos fájdalom kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- ciklosporin, szirolimusz és takrolimusz – szervátültetéseknél a kilökődés megelőzésére szolgáló gyógyszerek.

A Lorviqua egyidejű bevétele étellel és itallal

Tilos grépfrútlé vagy grépfrút fogyasztása a Lorviqua-kezelés alatt, mert ezek megváltoztathatják a Lorviqua mennyiségét a szervezetben.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- Fogamzásgátlás –nőknek szóló tájékoztatás

A gyógyszeres kezelés ideje alatt ne essen teherbe! Ha Ön fogamzóképes, rendkívül hatékony fogamzásgátló módszert (pl. kettős barrier fogamzásgátlást, úgy mint óvszer és pesszárium kombinációját) kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követően legalább 5 héten át. A lorlatinib csökkentheti a hormonális fogamzásgátló módszerek (például fogamzásgátló tabletták) hatásosságát, ezért a hormonális fogamzásgátló nem tekinthető minden esetben rendkívül hatékonynak. Ha elkerülhetetlen a hormonális fogamzásgátlás, azt gumióvszerrel együtt kell alkalmazni. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy melyek az Ön és partnere számára megfelelő fogamzásgátló módszerek.

- Fogamzásgátlás – férfiaknak szóló tájékoztatás

A Lorviqua-kezelés ideje alatt nem szabad gyermeket nemznie, mivel ez a gyógyszer károsíthatja a magzatot. Ha a gyógyszer szedése alatt van arra esély, hogy gyermeket nemz, akkor óvszert kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követően legalább 14 héten át. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy melyek az Ön és partnere számára megfelelő fogamzásgátló módszerek.

- Terhesség

- A Lorviqua-t nem szabad terhesség alatt szedni, mivel károsíthatja a magzatot.
- Ha a partnere Lorviqua-kezelésben részesül, akkor a kezelés ideje alatt óvszert kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követően legalább 14 héten át.
- Amennyiben teherbe esik a gyógyszer szedése alatt, vagy az utolsó adag bevitelét követő 5 héten, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

- Szoptatás

Ne szoptasson a gyógyszer szedése alatt, illetve az utolsó adagot követően 7 napig. Erre azért van szükség, mert nem ismert, hogy a Lorviqua átjut-e az anyatejbe, és ezért károsíthatja-e a csecsemőt.

- Termékenység

A Lorviqua befolyásolhatja a férfi termékenységet. A Lorviqua alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával a termékenység megőrzésének lehetőségeiről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Körütekintően kell eljárni a gépjárművek vezetése és a gépek kezelése során a Lorviqua szedése alatt annak mentális állapotra gyakorolt hatásai miatt.

A Lorviqua laktózt tartalmaz.

Ha kezelőorvosa azt mondta, hogy bizonyos cukrokat nem tolerál a szervezete, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert.

A Lorviqua nátriumot tartalmaz.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 25 mg-os vagy 100 mg-os tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Lorviqua-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

- A Lorviqua ajánlott adagja naponta egy 100 mg-os tablettát, szájon át alkalmazva.
- Az adagot naponta egyszer, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be.
- A tablettákat étellel vagy étkezések között is beveheti, de a grépfrútot és a grépfrútlevet mindig kerülje.
- A tablettákat egészben nyelje le, és ne törje össze, rágja szét vagy oldja fel a tablettákat.
- Kezelőorvosa esetenként csökkentheti az adagot vagy leállíthatja a kezelést rövid időre vagy akár véglegesen, ha rosszul érzi magát.

Ha a Lorviqua bevétele után hánynia kell

Ha a Lorviqua egy adagjának bevétele után hánynia kell, ne vegyen be újabb adagot, csak a szokott időben vegye be a következő adagot.

Ha az előírtnál több Lorviqua-t vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Elképzelhető, hogy Ön orvosi ellátásra szorul.

Ha elfelejtette bevenni a Lorviqua-t

Hogy mit kell tennie, ha elfelejt bevenni egy tablettát, az attól függ, hogy mennyi idő van még a következő adagig.

- Ha az Ön következő adagja 4 óra múlva vagy annál később esedékes, vegye be a kihagyott tablettát, amint eszébe jut. Ezután a következő tablettát vegye be a szokott időben.
- Ha az Ön következő adagja kevesebb mint 4 órán belül esedékes, ne vegye be a kihagyott adagot. Ezután a következő tablettát vegye be a szokott időben.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Lorviqua szedését

Fontos, hogy minden nap bevegye a Lorviqua-t mindaddig, amíg kezelőorvosa erre kéri. Ha nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások közül néhány súlyos lehet.

Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli (lásd még a 2. pont **Tudnivalók a Lorviqua szedése előtt** című részt). Kezelőorvosa csökkentheti az adagot vagy leállíthatja a kezelést rövid időre vagy akár véglegesen:

- köhögés, légszomj, mellkasi fájdalom vagy a légzésproblémák romlása;
- lassú pulzus (kevesebb mint percenként 50), fáradtság-, szédülés- vagy ájulásérzés vagy eszméletvesztés;
- hasi fájdalom, hátfájás, hányinger, hányás, viszketés vagy a bőr és a szemek sárgulása;
- a mentális állapot változásai, kognitív változások, beleértve a következőket: zavartság, emlékezetvesztés, csökkent koncentrációképesség; hangulatváltozások, pl. ingerlékenység és hangulatingadozások, valamint a beszéd megváltozása, ideértve a nehezített beszédet, illetve az

elmosódott vagy vontatott beszédet; a realitásérzék elvesztése, például nem valós dolgok látása és hallása.

A Lorviqua egyéb mellékhatásai közé az alábbiak tartozhatnak:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 embert érinthet)

- a koleszterin- és trigliceridszint emelkedése (ezek a vérben található zsírok, és vérvizsgálattal mutathatók ki),
- végtagok vagy a bőr duzzadása,
- látásproblémák, köztük az egyik vagy mindkét szemet érintő látási nehézség, kettőslátás, felvillanó fények látása,
- a kar- és lábidegekkel kapcsolatos problémák, pl. fájdalom, zsibbadás, szokatlan érzések (például bizsergés), járási nehézségek vagy nehézségek a mindennapi tevékenységek (például írás) elvégzésében,
- a lipáz és/vagy az amiláz nevű enzim szintjének emelkedése a vérben, ez vérvizsgálattal mutatható ki,
- alacsonyabb vörösvértestszint, más néven vérszegénység, ez vérvizsgálattal mutatható ki,
- hasmenés,
- székrekedés,
- ízületi fájdalom,
- testsúlygyarapodás,
- fejfájás,
- kiütés,
- izomfájdalom.
- vérnyomás-emelkedés.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet)

- a vércukorszint emelkedése.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lorviqua-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékfólián és a dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható/EXP”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha észleli, hogy a csomagolás károsodott vagy valaki illetéktelenül hozzányúlt.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lorviqua?

- A készítmény hatóanyaga a lorlatinib.
Lorviqua 25 mg: 25 mg lorlatinib filmtablettánként.
Lorviqua 100 mg: 100 mg lorlatinib filmtablettánként.
- Az egyéb összetevők:
Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, kalcium-hidrogén-foszfát, nátrium-keményítő-glikolát, magnézium-sztearát.
Filmbevonat: hipromellóz, laktóz-monohidrát, makrogol, triacetin, titán-dioxid (E171), fekete vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172).

Lásd a 2. pont **A Lorviqua laktózt tartalmaz** és **A Lorviqua nátriumot tartalmaz** című részeit.

Milyen a Lorviqua külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Lorviqua 25 mg kerek, világos rózsaszín filmtabletta formájában kerül forgalomba, egyik oldalán „Pfizer”, másik oldalán „25” és „LLN” mélynyomásos jelzéssel ellátva.

A Lorviqua 25 mg 10 db tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban, és 90 tablettát (9 buborékfóliát) tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

A Lorviqua 100 mg ovális, sötét rózsaszín filmtabletta formájában kerül forgalomba, egyik oldalán „Pfizer”, másik oldalán „LLN 100” mélynyomásos jelzéssel ellátva.

A Lorviqua 100 mg 10 db tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban, és 30 db tablettát (3 buborékfóliát) tartalmazó dobozban kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.