

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Lorviqua 25 mg filmuhúðaðar töflur
Lorviqua 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Lorviqua 25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af lorlatiníbi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1,58 mg af laktósaeinhýdrati.

Lorviqua 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af lorlatiníbi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 4,20 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Lorviqua 25 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlótt (8 mm) ljósbleik filmuhúðuð tafla með hraða losun, með ígreypu „Pfizer“ á annarri hliðinni og „25“ og „LLN“ á hinni hliðinni.

Lorviqua 100 mg filmuhúðaðar töflur

Sporöskjulaga (8,5 x 17 mm) dökkbleik filmuhúðuð tafla með hraða losun, með ígreypu „Pfizer“ á annarri hliðinni og „LLN 100“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lorviqua sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með ALK-jákvætt (anaplastic lymphoma kinase-positive) langt gengið lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) og hafa ekki áður fengið meðferð með ALK-hemli.

Lorviqua sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC), þegar sjúkdómurinn hefur versnað eftir:

- alectinib eða ceritinib sem fyrstu meðferð með ALK-týrósínkínasahemli eða

- meðferð með crizotinibi og að minnsta kosti einum öðrum ALK-týrósinínasahemli.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af gjöf krabbameinslyfja skal hefja og hafa yfirumsjón með meðferð með lorlatinibi.

Greina verður ALK-jákvætt lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC), þegar sjúklingar eru valdir til meðferðar með lorlatinibi vegna þess að það eru einu sjúklingarnir sem sýnt hefur verið fram á að hafi ávinning af meðferðinni. Mat á ALK-jákvæðu lungnakrabbameini, sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC), skal fara fram á rannsóknarstofu með staðfesta kunnáttu í sérstakri tækni sem er notuð. Röng framkvæmd prófa getur leitt til óáreiðanlegra niðurstaðna.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 100 mg af lorlatinibi til inntöku einu sinni á sólarhring.

Lengd meðferðar

Halda skal áfram meðferð með lorlatinibi þar til sjúkdómurinn versnar eða fram koma óviðunandi eiturverkanir.

Skammtar sem teknir eru seint eða gleymast

Ef Lorviqua skammtur gleymist skal taka hann um leið og sjúklingurinn man eftir því, nema minna en 4 klukkustundir séu fram að næsta skammti, en þá skal sjúklingur ekki taka skammtinn sem gleymdist. Sjúklingar eiga ekki að taka tvo skammta í einu til að bæta fyrir skammt sem gleymst hefur.

Skammtabreytingar

Hugsanlega þarf að gera hlé á skömmtum eða minnka skammta, með hliðsjón af öryggi og þoli hvers einstaklings fyrir sig. Stigminkandi skammtar fyrir lorlatinib eru teknir saman hér fyrir neðan:

- Fyrsta skammtaminnkun: 75 mg til inntöku, einu sinni á sólarhring
- Seinni skammtaminnkun: 50 mg til inntöku, einu sinni á sólarhring

Ef sjúklingur þolir ekki 50 mg skammt til inntöku einu sinni á sólarhring skal hætta meðferð með lorlatinibi fyrir fullt og allt.

Ráðleggingar um skammtabreytingar vegna eituráhrifa og fyrir sjúklinga sem fá gáttasleglarof koma fram í töflu 1.

Tafla 1. Ráðlagðar skammtabreytingar lorlatinibs vegna aukaverkana

Aukaverkun ^a	Skammtur lorlatinibs
Kólesterólhækkun eða þríglýseríðahækkun	
Væg kólesterólhækkun (kólesteról á milli efri viðmiðunarmarka og 300 mg/dl eða á milli efri viðmiðunarmarka og 7,75 mmól/l)	Hefjið eða aðlagið blóðfitulækkandi meðferð ^b í samræmi við leiðbeiningar um ávísun viðkomandi lyfs; haldið áfram meðferð með lorlatinibi í sama skammti.
<u>EÐA</u>	
Miðlungsmikil kólesterólhækkun (kólesteról á milli 301 og 400 mg/dl eða á milli 7,76 og 10,34 mmól/l)	
<u>EÐA</u>	
Væg þríglýseríðahækkun (þríglýseríð á milli 150 og 300 mg/dl eða á	

Tafla 1. Ráðlagðar skammtabreytingar lorlatinibs vegna aukaverkana

Aukaverkun^a	Skammtur lorlatinibs
milli 1,71 og 3,42 mmól/l) <u>EDA</u> Miðlungsmikil þríglýseríðahækkun (þríglýseríð á milli 301 og 500 mg/dl eða á milli 3,43 og 5,7 mmól/l)	
Alvarleg kólesterólhækkun (kólesteról á milli 401 og 500 mg/dl eða á milli 10,35 og 12,92 mmól/l) <u>EDA</u> Alvarleg þríglýseríðahækkun (þríglýseríð á milli 501 og 1.000 mg/dl eða á milli 5,71 og 11,4 mmól/l)	Hefjið blóðfitulækkandi meðferð ^b ; ef sjúklingur er þegar á blóðfitulækkandi meðferð skal auka skammt blóðfitulækkandi lyfs ^b í samræmi við leiðbeiningar um ávísun viðkomandi lyfs, eða skipta yfir í aðra blóðfitulækkandi meðferð ^b . Haldið áfram að nota lorlatinib í sama skammti án þess að gera hlé á meðferðinni.
Lífshættuleg kólesterólhækkun (kólesteról yfir 500 mg/dl eða yfir 12,92 mmól/l) <u>EDA</u> Lífshættuleg þríglýseríðahækkun (þríglýseríð yfir 1.000 mg/dl eða yfir 11,4 mmól/l)	Hefjið blóðfitulækkandi meðferð ^b ; eða aukið skammt blóðfitulækkandi lyfs ^b í samræmi við leiðbeiningar um ávísun viðkomandi lyfs, eða skiptið yfir í aðra blóðfitulækkandi meðferð ^b . Gerið hlé á meðferð með lorlatinibi þar til kólesterólhækkun og/eða þríglýseríðahækkun hefur gengið til baka þannig að hún sé væg eða miðlungsmikil. Hefjið gjöf lorlatinibs á ný í sama skammti um leið og gefnir eru hámarksskammtar af blóðfitulækkandi meðferð ^b í samræmi við leiðbeiningar um ávísun viðkomandi lyfs. Ef alvarleg kólesterólhækkun og/eða þríglýseríðahækkun endurtekur sig þrátt fyrir hámarksskammta af blóðfitulækkandi lyfjum ^b í samræmi við leiðbeiningar um ávísun viðkomandi lyfs, skal minnka skammt lorlatinibs um 1 skammtastig.
Áhrif á miðtaugakerfi (m.a. geðtruflanir og breytingar á vitrænni starfsemi, skaplyndi, andlegu ástandi eða tali)	
Af stigi 2: Miðlungsmikil <u>EDA</u> Af stigi 3: Alvarleg	Geríð hlé á skömmum þar til eiturverkun nær stigi 1 eða lægra. Haldið síðan áfram með lorlatinib en minnkið skammtinn um 1 skammtastig.
Af stigi 4: Lífshættuleg/þörf á bráðum inn gripum	Hættið meðferð með lorlatinibi fyrir fullt og allt.
Hækkun á lípasa/amýlasa	
Af stigi 3: Alvarleg <u>EDA</u> Af stigi 4: Lífshættuleg/þörf á bráðum inn gripum	Geríð hlé á gjöf lorlatinibs þar til gildi lípasa eða amýlasa hafa náð grunnildum á ný. Haldið síðan áfram með lorlatinib en minnkið skammtinn um 1 skammtastig.
Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga (pneumonitis)	
Af stigi 1: Vægur <u>EDA</u>	Geríð hlé á gjöf lorlatinibs þar til einkenni hafa náð grunnildum, og íhugið að innleiða barkstera. Haldið áfram með lorlatinib en minnkið skammtinn um

Tafla 1. Ráðlagðar skammtabreytingar lorlatinibs vegna aukaverkana

Aukaverkun ^a	Skammtur lorlatinibs
Af stigi 2: Miðlungsalvarlegur	1 skammtastig. Hættið meðferð með lorlatinibi fyrir fullt og allt ef millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga kemur fram á ný eða ef einkenni hverfa ekki eftir 6 vikna hlé á gjöf lorlatinibs og meðferð með sterum.
Af stigi 3: Alvarlegur <u>EÐA</u> Af stigi 4: Lífshættulegur/þörf á bráðum inngripum	Hættið meðferð með lorlatinibi fyrir fullt og allt.
Lenging PR-bils/gáttasleglarof	
Gáttasleglarof af fyrstu gráðu: Einkennalaust	Haldið áfram að nota lorlatinib í sama skammti án þess að gera hlé á meðferðinni. Hafið í huga áhrif lyfja sem gefin eru samhliða og metið og leiðréttið ójafnvægi í blóðsöltum sem kunna að hafa áhrif á lengingu PR-bils. Fylgist vandlega með hjartalínuriti/einkennum sem hugsanlega má rekja til gáttasleglarofs.
Gáttasleglarof af fyrstu gráðu: Með einkennum	Gerið hlé á meðferð með lorlatinibi. Hafið í huga áhrif lyfja sem gefin eru samhliða og metið og leiðréttið ójafnvægi í blóðsöltum sem kunna að hafa áhrif á lengingu PR-bils. Fylgist vandlega með hjartalínuriti/einkennum sem hugsanlega má rekja til gáttasleglarofs. Ef einkenni ganga til baka skal halda áfram með lorlatinib en minnkið skammtinn um 1 skammtastig.
Gáttasleglarof af annarri gráðu: Einkennalaust	Gerið hlé á meðferð með lorlatinibi. Hafið í huga áhrif lyfja sem gefin eru samhliða og metið og leiðréttið ójafnvægi í blóðsöltum sem kunna að hafa áhrif á lengingu PR-bils. Fylgist vandlega með hjartalínuriti/einkennum sem hugsanlega má rekja til gáttasleglarofs. Ef hjartalínurit sýnir ekki merki um gáttasleglarof af annarri gráðu skal halda áfram með lorlatinib en minnkið skammtinn um 1 skammtastig.
Gáttasleglarof af annarri gráðu: Með einkennum	Gerið hlé á meðferð með lorlatinibi. Hafið í huga áhrif lyfja sem gefin eru samhliða og metið og leiðréttið ójafnvægi í blóðsöltum sem kunna að hafa áhrif á lengingu PR-bils. Fáid álit sérfræðings varðandi eftirlit með hjartastarfsemi. Íhuga skal ísetningu hjartagangráðs ef gáttasleglarof með einkennum er viðvarandi. Ef gáttasleglarof af annarri gráðu og einkenni þess gengur til baka eða ef sjúklingar sýna á ný merki um einkennalaust gáttasleglarof af fyrstu gráðu skal halda áfram með lorlatinib en minnkið skammtinn um 1 skammtastig.

Tafla 1. Ráðlagðar skammtabreytingar lorlatinibs vegna aukaverkana

Aukaverkun ^a	Skammtur lorlatinibs
Algert gáttasleglarof	<p>Gerið hlé á meðferð með lorlatinibi. Hafið í huga áhrif lyfja sem gefin eru samhliða og metið og leiðréttið ójafnvægi í blóðsöltum sem kunna að hafa áhrif á lengingu PR-bils. Fáíð álit sérfræðings varðandi eftirlit með hjartastarfsemi. Ísetning hjartagangráðs kemur til greina ef mikil einkenni fylgja gáttasleglarofi. Ef gáttasleglarof gengur ekki til baka má ihuga ísetningu varanlegs hjartagangráðs.</p> <p>Ef hjartagangráði er komið fyrir skal halda áfram með lorlatinib í fullum skammti. Ef hjartagangráði er ekki komið fyrir skal halda áfram með lorlatinibi, en minnka skammtinn um 1 skammtastig. Þetta gildir þó aðeins þegar einkenni hafa gengið til baka og PR-bil er styttra en 200 msek.</p>
Háprýstingur	
3. stigs (slagbilsprýstingur 160 mmHg eða hærri eða hlébilsprýstingur 100 mmHg eða hærri; læknisinngríp ráðlögð; fleiri en eitt blóðþrýstingslækkandi lyf eða öflugri meðferð en áður ráðlögð)	<p>Gerið hlé á meðferð með lorlatinibi þar til háprýstingur er aftur kominn á stig 1 eða lægra (slagbilsprýstingur lægri en 140 mmHg og hlébilsprýstingur lægri en 90 mmHg), haldið síðan áfram með lorlatinib með sama skammti.</p> <p>Ef 3. stigs háprýstingur kemur aftur fram, gerið hlé á gjöf lorlatinibs þar til 1. stigi eða lægra er náð og haldið síðan áfram með minni skammti. Ef ekki er unnt að ná viðeigandi stjórn á háprýstingi með ákjósanlegri lyfjagjöf skal hætta meðferð með lorlatinibi fyrir fullt og allt.</p>
4. stigs (lífshættulegar afleiðingar, bráðainngrip ráðlögð)	<p>Gerið hlé á meðferð með lorlatinibi þar til einkenni ná stigi 1 eða lægra og haldið áfram með minni skammti eða hættið meðferð með lorlatinibi fyrir fullt og allt.</p> <p>Ef 4. stigs háprýstingur kemur aftur fram skal hætta meðferð með lorlatinibi fyrir fullt og allt.</p>
Blóðsykurshækkun	
3. stigs <u>EDA</u> 4. stigs (þrálát blóðsykurshækkun yfir 250 mg/dl þrátt fyrir ákjósanlega blóðsykurslækkandi meðferð)	<p>Gerið hlé á meðferð með lorlatinibi þar til náðst hefur stjórn á blóðsykurshækkun, haldið síðan áfram með lorlatinib með næsta lægri skammti.</p> <p>Ef ekki er unnt að ná viðeigandi stjórn á blóðsykurshækkun með ákjósanlegri lyfjagjöf skal hætta meðferð með lorlatinibi fyrir fullt og allt.</p>
Aðrar aukaverkanir	
Af stigi 1: Vægar <u>EDA</u> Af stigi 2: Miðlungsalvarlegar	<p>Íhugið annaðhvort að halda skömmtum óbreyttum eða minnka skammta um 1 skammtastig, samkvæmt klínískum ábendingum.</p>
Af stigi 3 eða herra: Alvarlegar	<p>Gerið hlé á gjöf lorlatinibs þar til einkenni ná stigi 2 eða lægra, eða grunnildum. Haldið síðan áfram með lorlatinib en minnkið skammtinn um 1 skammtastig.</p>

Skammstafanir: CTCAE=Almennar skilgreiningar á aukaverkunum (e. Common Terminology Criteria for Adverse Events); HMG CoA=3-hýdroxý-3-metýlglytúráyl hjáensím A; NCI=Krabbameinsstofnun Bandaríkjanna.

^a Flokkun stiga er byggð á NCI CTCAE.

^b Blóðfitulækkandi meðferð kann að fela í sér: HMG CoA redúktasahehil, níkótínsýru, fibratsýruafleiður eða etýlestera af ómega-3 fitusýrum.

Öflugir cýtókróm P-450 (CYP) 3A4/5 hemlar

Notkun lorlatiníbs samhliða lyfjum sem eru öflugir CYP3A4/5 hemlar og vörum sem innihalda greipaldinsafa geta aukið plasmabéttni lorlatiníbs. Íhuga skal notkun annarra lyfja til samhliða notkunar sem ekki er eins líklegt að hamli CYP3A4/5 (sjá kafla 4.5). Ef nauðsynlegt er að gefa öflugan CYP3A4/5 hemil samhliða skal minnka upphafsskammt lorlatiníbs úr 100 mg einu sinni á sólarhring í 75 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.5 og 5.2). Ef samhliða gjöf öfluga CYP3A4/5 hemilsins er hætt skal gefa lorlatiníð í sama skammti og notaður var áður en gjöf öfluga CYP3A4/5 hemilsins hófst, að loknu útskolunartímabili sem nemur 3 til 5 helmingunartímum öfluga CYP3A4/5 hemilsins.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er hægt að ráðleggja skammta fyrir sjúklinga sem eru 65 ára og eldri þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá þeim sjúklingahóp (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi [eiginlegur áætlaður gaukulsíunarhraði (eGFR): ≥ 30 ml/mín.]. Mælt er með minnkuðum skammti af lorlatiníði hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (eiginlegur eGFR < 30 ml/mín.), t.d. 75 mg upphafsskammt til inntöku einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum í nýrnaskilun.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lorlatiníbs hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. Því er ekki mælt með notkun lorlatiníbs hjá sjúklingum með miðlungsmikla til verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lorlatiníbs hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Lorviqua er til inntöku.

Hvetja skal sjúklinga til að taka lorlatiníð skammtinn á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi, með eða án matar (sjá kafla 5.2). Töflurnar á að gleypa heilar (ekki tyggja þær, mylja eða skipta þeim áður en þeim er kyngt). Ekki skal taka inn töflu sem er brotin, með sprungum eða skemmd að öðru leyti.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir lorlatiníði eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun öflugra CYP3A4/5 virkja (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðfituhækkun

Notkun lorlatiníbs hefur verið tengd hækkun á kólesteróli og þríglýseríðum í sermi (sjá kafla 4.8). Miðgildi tíma fram að alvarlegri hækkun á kólesteróli og þríglýseríðum í sermi er 104 dagar (bil: 29 til 518 dagar) og 120 dagar (bil: 15 til 780 dagar), í sömu röð. Fylgjast skal með kólesteróli og

Þríglýseríðum í sermi áður en meðferð með lorlatiníbi er hafin: 2, 4 og 8 vikum eftir að meðferð með lorlatiníbi er hafin og reglulega eftir það. Hefja þarf meðferð með blóðfitulækkandi lyfjum eða auka skammt þeirra, ef það á við (sjá kafla 4.2).

Einkenni frá miðtaugakerfi

Einkenni frá miðtaugakerfi hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá lorlatiníbi, þar á meðal geðtruflanir og breytingar á vitrænni starfsemi, skaplyndi, andlegu ástandi eða tali (sjá kafla 4.8). Nauðsynlegt kann að vera að breyta skömmtum eða stöðva meðferð hjá sjúklingum sem fá einkenni frá miðtaugakerfi (sjá kafla 4.2).

Gáttasleglarof

Lorlatiníbi var rannsakað hjá hópi sjúklinga, þar sem sjúklingar með gáttasleglarof af annarri eða þriðju gráðu (nema gangráður væri til staðar) voru útilokaðir, sem og sjúklingar með gáttasleglarof þar sem PR-bil > 220 msek. Greint hefur verið frá lengingu PR-bils og gáttasleglarofi hjá sjúklingum sem fá lorlatiníbi (sjá kafla 5.2). Fylgjast skal með hjartalínuriti áður en meðferð með lorlatiníbi er hafin og mánaðarlega eftir það, sérstaklega hjá sjúklingum með klínískt marktæka áhættuþætti fyrir hjartavandamálum. Nauðsynlegt kann að vera að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem fá gáttasleglarof (sjá kafla 4.2).

Minnkað útfallsbrot vinstri slegils

Tilkynnt hefur verið um minnkað útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) hjá sjúklingum sem fengu lorlatiníbi þegar borið var saman grunnmat á LVEF og a.m.k. eitt mat við eftirfylgni. Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr klínískum rannsóknum er ekki unnt að ákvarða orsakasamband milli áhrifa á breytingar á samdráttarhæfni hjartans og lorlatiníbs. Hjá sjúklingum með áhættuþætti tengda hjartanu og þeim sem eru með þætti sem geta haft áhrif á LVEF skal íhuga eftirlit með hjartanu, þ.m.t. grunnmat og eftirlit meðan á meðferðinni stendur. Hjá sjúklingum sem fá teikn/einkenni í hjarta sem geta haft áhrif meðan á meðferðinni stendur skal íhuga eftirlit með hjartanu, þ.m.t. mat á LVEF.

Hækkuð gildi lípasa og amýlasa

Hækkuð gildi lípasa og/eða amýlasa hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá lorlatiníbi (sjá kafla 4.8). Miðgildi tíma fram að hækkun á gildum lípasa og amýlasa í sermi er 141 dagar (bil: 1 til 1.091 dagar) og 138 dagar (bil: 1 til 1.112 dagar), í sömu röð. Hafa skal í huga hættu á brisbólgu hjá sjúklingum sem fá lorlatiníbi vegna samhliða hækkunar þríglýseríða í blóði og/eða mögulegrar eðlislegrar verkunar. Fylgjast skal með gildum lípasa og amýlasa hjá sjúklingum áður en meðferð með lorlatiníbi er hafin og reglulega eftir það, samkvæmt klínískum ábendingum (sjá kafla 4.2).

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga (pneumonitis)

Alvarlegar eða lífshættulegar aukaverkanir á lungu sem samræmast millivefslungnasjúkdómi/lungnabólgu (pneumonitis) hafa komið fram við notkun lorlatiníbs (sjá kafla 4.8). Meta skal samstundis hvern þann sjúkling sem sýnir versnandi einkenni frá öndunarferum sem geta bent til millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu (t.d. mæði, hósta og hita). Stöðva skal meðferð með lorlatiníbi tímabundið og/eða fyrir fullt og allt, með hliðsjón af alvarleika (sjá kafla 4.2).

Háþrýstingur

Greint hefur verið frá háþrýstingi hjá sjúklingum sem fengu lorlatiníbi (sjá kafla 4.8). Áður en meðferð með lorlatiníbi er hafin á að ná stjórn á blóðþrýstingi. Fylgjast skal með blóðþrýstingi eftir 2 vikur og að minnsta kosti mánaðarlega eftir það meðan á meðferð með lorlatiníbi stendur. Gera skal hlé á notkun lorlatiníbs og halda síðan áfram með lægri skammti eða hætta notkun fyrir fullt og allt í samræmi við alvarleika (sjá kafla 4.2).

Blóðsykurshækkun

Fram hefur komið blóðsykurshækkun hjá sjúklingum sem fengu lorlatinib (sjá kafla 4.8). Meta skal fastandi glúkósa í sermi áður en meðferð með lorlatinibi er hafin og fylgjast með honum reglulega eftir það í samræmi við leiðbeiningar í hverju landi. Gera skal hlé á notkun lorlatinibs og halda síðan áfram meðferð með lægri skammti eða hætta notkun fyrir fullt og allt í samræmi við alvarleika (sjá kafla 4.2).

Lyfjamilliverkanir

Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum var fylgni milli samhliða notkunar lorlatinibs og rifampins, sem er öflugur CYP3A4/5 virkir, og hækkunar á alanínámínótransferasa (ALAT) og aspartatámínótransferasa (ASAT), án þess að hækkun kæmi fram á heildarbílírúbíni og alkalískum fosfatasa (sjá kafla 4.5). Samhliða notkun öflugra CYP3A4/5 virkja er frábending (sjá kafla 4.3 og 4.5). Engar klínískt mikilvægar breytingar sást á lifrarprófum hjá heilbrigðum einstaklingum sem höfðu fengið lorlatinib ásamt meðalöfluga CYP3A4/5 virkjanum modafinil (sjá kafla 4.5).

Forðast skal gjöf lorlatinibs samhliða hvarfefnum CYP3A4/5 með þröngan lækningalegan stuðul, meðal annars alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, hormónagetnaðarvarnarlyf, pimosið, kinidin, sirolimus og takrolimus, þar sem lorlatinib getur minnkað þéttni þessara lyfja (sjá kafla 4.5).

Frjósemi og meðganga

Karlkyns sjúklingar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn, þar á meðal smokk, meðan á meðferð með lorlatinibi stendur og í að minnsta kosti 14 vikur eftir síðasta skammt lyfsins. Karlkyns sjúklingar sem eiga barnshafandi maka verða að nota smokk (sjá kafla 4.6). Frjósemi hjá körlum kann að skerðast meðan á meðferð með lorlatinibi stendur (sjá kafla 5.3). Karlar skulu leita ráðgjafar um frjósemisvernd áður en meðferðin hefst. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan á meðferð með lorlatinibi stendur. Kvenkyns sjúklingar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn án hormóna meðan á meðferð með lorlatinibi stendur vegna þess að lorlatinib getur valdið því að hormónagetnaðarvarnarlyf verði óvirk (sjá kafla 4.5 og 4.6). Ef ekki er hægt að komast hjá því að nota getnaðarvörn með hormónum verður að nota smokk ásamt hormónalyfinu. Halda verður áfram notkun öruggrar getnaðarvarnar í að minnsta kosti 35 daga eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6). Ekki er vitað hvort lorlatinib hefur áhrif á frjósemi kvenna.

Laktósaóþol

Lyfið inniheldur laktósa sem hjálparefni. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri 25 mg eða 100 mg töflu. Upplýsa skal sjúklinga sem eru á natríumskertu mataræði um að lyfið er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjahvarfamilliverkanir

In vitro gögn gefa til kynna að lorlatinib umbroti að mestu leyti fyrir tilstilli CYP3A4 og úridín-tvífosfat-glúkúrónýltransferasa (UGT)1A4, með minniháttar framlagi frá CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 og UGT1A3.

Áhrif lyfja á lorlatinib

CYP3A4/5 virkjar

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu stakan 100 mg skammt af lorlatinibi til inntöku, dró rifampin, sem er öflugur CYP3A4/5 virkir, gefinn í skammtinum 600 mg til inntöku einu sinni á sólarhring í 12 daga, úr meðalútsetningu fyrir lorlatinibi (AUC_{inf}) um 85% og úr C_{max} um 76%; einnig kom hækkun á ASAT og ALAT í ljós. Ef lorlatinib er gefið samhliða öflugum CYP3A4/5 virkjum (t.d. rifampisin, karbamazepin, enzalutamið, mitotan, fenytoin og jóhannesarjurt) getur það dregið úr plasmabéttni lorlatinibs. Samhliða notkun öflugra CYP3A4/5 virkja er frábending (sjá kafla 4.3 og 4.4). Engar klínískt mikilvægar breytingar á lifrarprófum sáust eftir gjöf eins 100 mg skammts af lorlatinibi til inntöku ásamt meðalöflugum CYP3A4/5 virkjanum modafinil (400 mg einu sinni á sólarhring í 19 daga) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Samhliða notkun modafinils hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf lorlatinibs.

CYP3A4/5 hemlar

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu stakan 100 mg skammt af lorlatinibi, jók itrakonazol, sem er öflugur CYP3A4/5 hemill, gefinn í skammtinum 200 mg til inntöku einu sinni á sólarhring í 5 daga, AUC_{inf} lorlatinibs um 42% og C_{max} um 24%. Ef lorlatinib er gefið samhliða öflugum CYP3A4/5 hemlum (t.d. boceprevir, kobisistat, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, troleandomycin, vorikonazol, ritonavir, paritaprevir samhliða ritonaviri og ombitasviri og/eða dasabuviri, og ritonavir samhliða elvitegraviri, indinaviri, lopinaviri eða tipranaviri) getur það aukið plasmabéttni lorlatinibs. Forðast skal greipaldínafurðir, því þær geta einnig aukið plasmabéttni lorlatinibs. Íhuga skal notkun annarra lyfja til samhliða notkunar sem ekki er eins líklegt að hamli CYP3A4/5. Ef nauðsynlegt er að gefa öflugan CYP3A4/5 hemil samhliða lorlatinibi er mælt með að minnka skammt lorlatinibs (sjá kafla 4.2).

Áhrif lorlatinibs á önnur lyf

CYP3A4/5 hvarfefni

In vitro rannsóknir gefa til kynna að lorlatinib sé tímaháður hemill og virkir CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg til inntöku einu sinni á sólarhring í 15 daga minnkaði AUC_{inf} staks 2 mg skammts af midazolami til inntöku (sem er næmt CYP3A hvarfefni) um 61% og C_{max} um 50%; því er lorlatinib meðalöflugur CYP3A virkir. Því skal forðast gjöf lorlatinibs samhliða hvarfefnum CYP3A4/5 með þröngan lækningalegan stuðul, meðal annars alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, hormónagetnaðarvarnarlyf, pimosið, kinidin, sirolimus og takrolimus, þar sem lorlatinib getur minnkað þéttni þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

CYP2B6 hvarfefni

Lorlatinib 100 mg einu sinni á sólarhring í 15 daga minnkaði AUC_{inf} staks 100 mg skammts af bupropion (hvarfefni bæði CYP2B6 og CYP3A4) til inntöku um 49,5% og C_{max} um 53%. Lorlatinib er því veikur CYP2B6 virkir og ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar lorlatinib er notað samhliða lyfjum sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP2B6.

CYP2C9 hvarfefni

Lorlatinib 100 mg einu sinni á sólarhring í 15 daga minnkaði AUC_{inf} staks 500 mg skammts af tolbutamide (næmt hvarfefni CYP2C9) til inntöku um 43% og C_{max} um 15%. Lorlatinib er því veikur CYP2C9 virkir og ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyf sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP2C9. Hins vegar skal hafa eftirlit með sjúklingum ef um er að ræða samhliða meðferð með lyfjum með þröngan lækningalegan stuðul sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 (t.d. coumarin segavarnarlyf).

UGT hvarfefni

Lorlatinib 100 mg einu sinni á sólarhring í 15 daga minnkaði AUC_{inf} staks 500 mg skammts af parasetamóli (hvarfefni UGT, SULT og CYP1A2, 2A6, 2D6 og 3A4) til inntöku um 45% og C_{max} um 28%. Lorlatinib er því veikur UGT virkir og ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyf sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli UGT. Hins vegar skal hafa eftirlit með sjúklingum ef um er að ræða samhliða meðferð með lyfjum með þröngan lækningalegan stuðul sem umbrotna fyrir tilstilli UGT.

P-glykóprótein hvarfefni

Lorlatinib 100 mg einu sinni á sólarhring í 15 daga minnkaði AUC_{inf} staks 60 mg skammts af fexofenadin [næmt hvarfefni P-glykópróteins (P-gp)] til inntöku um 67% og C_{max} um 63%. Lorlatinib er því meðalöflugur P-gp virkir. Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem eru P-gp hvarfefni og með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. digoxin, dabigatran etexilat) samhliða lorlatinibi vegna þess að líkur eru á minnkaðri plasmáþéttni þessara hvarfefna.

In vitro rannsóknir á virkjun og hömlun annarra CYP ensíma

In vitro eru dálitlar líkur á að lorlatinib geti valdið lyfjamilliverkunum með virkjun CYP1A2.

In vitro rannsóknir með lyfjaflutningspróteinum öðrum en P-gp

In vitro rannsóknir gáfu til kynna að lorlatinib kunnist að geta hamlað BCRP (í meltingarvegi), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 og OAT3 í klínískt marktækri þéttni. Gæta skal varúðar við notkun lorlatinibs samhliða hvarfefnum BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 og OAT3 vegna þess að ekki er hægt að útiloka klínískt marktækar breytingar á útsetningu þessara hvarfefna í plasma.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan þær fá lorlatinib. Kvenkyns sjúklingar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn án hormóna meðan á meðferð með lorlatinibi stendur vegna þess að lorlatinib getur valdið því að hormónagetnaðarvarnarlyf verði óvirk (sjá kafla 4.4 og 4.5). Ef ekki er hægt að komast hjá því að nota getnaðarvörn með hormónum verður að nota smökk ásamt hormónalyfinu. Halda verður áfram notkun öruggrar getnaðarvarnar í að minnsta kosti 35 daga eftir að meðferð lýkur.

Karlkyns sjúklingar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn, þar á meðal smökk, meðan á meðferð með lorlatinibi stendur og í að minnsta kosti 14 vikur eftir síðasta skammt lyfsins. Karlkyns sjúklingar sem eiga barnshafandi maka verða að nota smökk.

Meðganga

Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á fósturvísi og fóstur (sjá kafla 5.3). Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lorlatinibs á meðgöngu. Lorlatinib gæti valdið fósturskaða ef það er gefið þungaðri konu.

Lorlatinib er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort lorlatinib og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota lorlatinib. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með lorlatinibi stendur og ekki skal gefa brjóst í 7 daga eftir meðferð með lyfinu lýkur.

Frjósemi

Frjósemi hjá körlum kann að skerðast meðan á meðferð með lorlatinibi stendur, byggt á niðurstöðum úr forklínískum öryggisrannsóknum (sjá kafla 5.3). Ekki er vitað hvort lorlatinib hefur áhrif á frjósemi kvenna. Karlar skulu leita ráðgjafar um frjósemisvernd áður en meðferðin hefst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lorlatinib hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Gæta skal varúðar við akstur eða notkun véla þar sem sjúklingar geta upplifað einkenni frá miðtaugakerfi (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Þær aukaverkanir sem oftast var greint frá voru kólesterólhækkun (81,1%), þríglýseríðahækkun (67,2%), bjúgur (55,7%), úttaugakvilli (43,7%), þyngdaraukning (30,9%), áhrif á vitsmuni (27,7%), þreyta (27,3%), liðverkir (23,5%), niðurgangur (22,9%) og áhrif á skaplyndi (21,0%).

Greint var frá alvarlegum aukaverkunum hjá 7,4% sjúklinga sem fengu lorlatinib. Tíðustu alvarlegu aukaverkanirnar voru áhrif á vitsmuni og lungnabólga.

Hjá 20,0% sjúklinga sem fengu lorlatinib voru skammtar minnkaðir vegna aukaverkana. Þær aukaverkanir sem oftast leiddu til skammtaminnkunar voru bjúgur og úttaugakvilli. Hjá 3,2% sjúklinga sem fengu lorlatinib var meðferð hætt fyrir fullt og allt vegna aukaverkana. Þær aukaverkanir sem oftast leiddu til þess að meðferð með lyfinu var hætt fyrir fullt og allt voru áhrif á vitsmuni, úttaugakvilli, lungnabólga og geðtruflanir.

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 2 sýnir aukaverkanir sem komu fram hjá 476 fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð með lorlatinibi 100 mg einu sinni á sólarhring með langt gengið lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) úr rannsókn A (N=327) og CROWN rannsókn (N=149).

Aukaverkanirnar sem fram koma í töflu 2 eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni samkvæmt eftirfarandi skilgreiningum: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2. Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum og aukaverkun	Tíðni	Öll stig %	Af stigi 3-4 %
Blóð og eitlar Blóðleysi	Mjög algengar	18,5	4,2
Efnaskipti og næring Kólesterólhækkun ^a Þríglýseríðahækkun ^b Blóðsykurshækkun	Mjög algengar Mjög algengar Algengar	81,1 67,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Geðræn vandamál Áhrif á skaplyndi ^c Geðtruflanir ^d Breytingar á andlegu ástandi	Mjög algengar Algengar Algengar	21,0 6,5 2,0	1,5 0,4 1,7
Taugakerfi Áhrif á vitsmuni ^e Úttaugakvilli ^f Höfuðverkur Áhrif á tal ^g	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar	27,7 43,7 17,9 8,2	2,9 2,7 0,6 0,6
Augu Sjóntruflun ^h	Mjög algengar	17,2	0,2
Æðar Háþrýstingur	Mjög algengar	13,0	6,1
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Lungnabólga ⁱ	Algengar	1,9	0,6
Meltingarfæri Niðurgangur Ógleði Hægðatregða	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar	22,9 17,6 17,4	1,5 0,6 0,2
Húð og undirhúð Útbrot ^j	Mjög algengar	13,7	0,2
Stoðkerfi og bandvefur Liðverkir Vöðvaverkir ^k	Mjög algengar Mjög algengar	23,5 19,3	0,8 0,2
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Bjúgur ^l Þreyta ^m	Mjög algengar Mjög algengar	55,7 27,3	2,7 1,3
Rannsóknaniðurstöður Þyngdaraukning Hækkuð gildi lípasa Hækkuð gildi amýlasa Lenging PR-bils á hjartalínuriti	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Sjaldgæfar	30,9 12,4 11,3 0,8	10,1 6,9 2,7 0

Aukaverkanir sem eiga við sama lækisfræðilega hugtakið eða lækisfræðilegt ástand voru flokkaðar saman og greint frá þeim í töflunni hér að ofan eins og um eina aukaverkun væri að ræða. Hugtök sem raunverulega var greint frá í rannsóknum og falla undir viðkomandi aukaverkun eru í svigum í upptalningunni hér á eftir.

^a Kólesterólhækkun (þ.m.t. hækkað kólesteról í blóði, kólesterólhækkun).

^b Þríglýseríðahækkun (þ.m.t. hækkan þríglýseríða í blóði, þríglýseríðahækkun).

^c Áhrif á skaplyndi (þ.m.t. geðbrigðasýki (affective disorder), óstöðugt geðslag (affect lability), árásargirni, æsingur, reiði, kvíði, geðhvarfasýki I, depurð, þunglyndi, þunglyndiseinkenni, sæluvíma, skapstyggð, oflæti, skapbreytingar, skapsveiflur, ofsahraðslukast, persónuleikabreytingar, streita).

^d Geðtruflanir (þ.m.t. ofheyrni, ofskynjun, ofsjónir).

^e Áhrif á vitsmuni (þ.m.t. tilvik sem falla undir líffæraflokkunina „taugakerfi“: minnisleysi, vitsmunaröskun, vitglöp, athyglisröskun, minnisskerðing, greindarskerðing; og tilvik sem falla undir líffæraflokkunina „geðræn vandamál“: athyglisbrestur/ofvirkni, ringlun, óráð, vistarfíring, vandamál við lestur (reading disorder)). Hvað varðar þessar aukaverkanir var oftast greint frá tilvikum sem falla undir líffæraflokkunina „taugakerfi“ heldur en líffæraflokkunina „geðræn vandamál“.

- ^f Úttaugakvilli (þ.m.t. sviðatilfinning, tilfinningartruflun, nálarðofi (formication), truflun á göngulagi, snertiskynsminnkun, hreyfiglöp, vöðvaslen, taugahvot, úttaugakvilli, taugaskemmdir, nálarðofi (paraesthesia), útlægur hreyfitaugakvilli, útlægur skyntaugakvilli, lömum í dálktaug (peroneal nerve palsy), skyntruflun).
- ^g Áhrif á tal (tormæli, hægt tal, taltruflun).
- ^h Sjóntruflun (þ.m.t. tvísýni, ljósfælni, blossásýn, þokusýn, minnkuð sjónskerpa, sjónskerðing, augngrugg).
- ⁱ Lungnabólga (þ.m.t. millivefslungnabólga, ógegnsæi lungna, lungnabólga).
- ^j Útbrot (þ.m.t. húðbólga sem líkist þrymlabólum, dröfnuörðuútbrot, kláðaútbrot, útbrot).
- ^k Vöðvaverkir (þ.m.t. verkir í stoðkerfi, vöðvaverkir).
- ^l Bjúgur (þ.m.t. almennur bjúgur, bjúgur, útlímabjúgur, þroti á útlímum, bólga).
- ^m Preyta (þ.m.t. þröttleysi, þreyta).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Kólesterólhækkun/þríglýseríðahækkun

Greint var frá hækkun á kólesteróli í sermi hjá 81,1% sjúklinga og hækkun á þríglýseríðum í sermi hjá 67,2% sjúklinga. Hjá þessum hópi var um að ræða væga eða miðlungsmikla kólesterólhækkun eða þríglýseríðahækkun hjá 62,8% og 47,9% sjúklinga, í sömu röð (sjá kafla 4.4). Miðgildi tíma fram að kólesterólhækkun og þríglýseríðahækkun var 15 dagar (kólesterólhækkun bil: 1 til 784 dagar; þríglýseríðahækkun bil: 1 til 796 dagar). Miðgildi tímalengdar kólesterólhækkunar og þríglýseríðahækkunar var 451 og 427 dagar, í sömu röð.

Einkenni frá miðtaugakerfi

Algengustu aukaverkanir frá miðtaugakerfi voru áhrif á vitsmuni (27,7%), áhrif á skaplyndi (21,0%), áhrif á tal (8,2%) og geðtruflanir (6,5%), þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar, skammvinnar og gengu sjálfkrafa til baka ef skammti var frestað og/eða hann minnkaður (sjá kafla 4.2 og 4.4). Algengasta gerð áhrifa á vitsmuni af hvaða stigi sem er var minnisskerðing (11,3%) og algengustu aukaverkanir af stigi 3 eða 4 voru ringlun (1,7%) og vitsmunaröskun (0,8%). Algengasta gerð áhrifa á skaplyndi af hvaða stigi sem er var kvíði (6,5%) og algengustu áhrif af stigi 3 eða 4 voru skapstyggð (0,8%) og þunglyndi (0,4%). Algengasta gerð áhrifa á tal af hvaða stigi sem er var tormæli (4,0%) og af stigi 3 eða 4 voru tormæli, hægt tal og taltruflun (0,2% hvert um sig). Algengustu geðtruflanirnar af hvaða stigi sem er voru ofskynjanir (3,7%) og algengustu aukaverkanir af stigi 3 eða 4 voru ofskynjun, ofheyrnir og ofsjónir (0,3% hver um sig). Miðgildistími fram að byrjunareinkennum áhrifa á vitsmuni, áhrifa á skaplyndi, áhrifa á tal og geðtruflana var 109 dagar, 43 dagar, 49 dagar og 23 dagar, í sömu röð. Miðgildi þess tíma sem áhrif á vitsmuni, áhrif á skaplyndi, áhrif á tal og geðtruflanir stóðu yfir var 223 dagar, 143 dagar, 147 dagar og 74 dagar, í sömu röð.

Háþrýstingur

Greint var frá aukaverkunum háþrýstings hjá 13% sjúklinga í rannsókn A og CROWN (B7461006). Meðal þeirra komu fram vægar eða miðlungs aukaverkanir háþrýstings hjá 6,9% sjúklinga (sjá kafla 4.4). Miðgildi tíma fram að háþrýstingi var 208 dagar (bil: 1 til 1.028 dagar). Miðgildi tímalengdar háþrýstings var 219 dagar.

Blóðsykurshækkun

Greint var frá aukaverkunum blóðsykurshækkunar hjá 9,2% sjúklinga í rannsókn A og CROWN (B7461006). Meðal þeirra komu fram vægar eða miðlungs aukaverkanir blóðsykurshækkunar hjá 6,1% sjúklinga (sjá kafla 4.4). Miðgildi tíma fram að blóðsykurshækkun var 145 dagar (bil: 1 til 1.058 dagar). Miðgildi tímalengdar blóðsykurshækkunar var 113 dagar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Meðferð ofskömmtunar með lyfinu felst í almennri stuðningsmeðferð. Með hliðsjón af

skammtaháðum áhrifum lyfsins á PR-bil er mælt með eftirliti með hjartalínuriti. Ekkert mótefni er til staðar við ofskömmtun lorlatinibs.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01ED05

Verkunarháttur

Lorlatinib er sértækur ATP-samkeppnishemill fyrir ALK- og ROS1-týrósínkínasa.

Í forklínískum rannsóknum hamlaði lorlatinib niðurbroti óstökkbreyttu ALK-kínasa og marktækt stökkbreyttum ALK-kínösum í greiningum á ensímum og frumulínum sem framleidd voru með raðbrigðaerfðatækni. Lorlatinib sýndi umtalsverða virkni gegn æxlum hjá músum með æxlisvöxt í ósamgena græðlingum sem tjáðu EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) líkan samruna við ALK-afbrigði 1 (v1), þ.m.t. ALK-stökkbreytingarnar L1196M, G1269A, G1202R og I1171T. Vitað er að tvær þessara ALK-stökkbreytinga, G1202R og I1171T, hafa í för með sér viðnám gegn alectinibi, brigatinibi, ceritinibi og crizotinibi. Lorlatinib fór einnig í gegnum blóð-heilaþröskuld. Lorlatinib sýndi virkni í músum með réttstæða EML4-ALK eða EML4-ALK^{L1196M} æxlisgræðlinga í heila.

Verkun

Áður ómeðhöndlað ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð (CROWN rannsókn)

Verkun lorlatinibs til meðferðar hjá sjúklingum með ALK-jákvætt lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð, og höfðu ekki áður fengið altæka meðferð við sjúkdómi með meinvörpum var staðfest í opinni, slembiraðaðri, fjölsetra rannsókn með virkum samanburði í rannsókn B7461006 (CROWN rannsókn). Sjúklingar þurftu að vera með ECOG-frammistöðugildi (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2 og ALK-jákvætt lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð, skilgreint með VENTANA ALK (D5F3) CDx prófi. Taugafræðilega stöðugir sjúklingar með meðhöndluð eða ómeðhöndluð einkennalaus meinvörp í miðtaugakerfi, þ.m.t. meinvörp í innanskúmsbili komu til greina til þátttöku. Sjúklingar þurftu að hafa lokið geislameðferð, þ.m.t. þrívíddarmiðaðri geislum eða hlutageislun í heila innan 2 vikna fyrir slembiröðun; heildargeislun á heila innan 4 vikna fyrir slembiröðun.

Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá lorlatinib 100 mg til inntöku einu sinni á sólarhring eða crizotinib 250 mg til inntöku tvisvar á sólarhring. Slembiröðun var lagskipt eftir kynþætti (asískir á móti ekki asískir) og því hvort meinvörp í miðtaugakerfi voru til staðar við grunnlínu eða ekki. Meðferð hjá báðum hópunum var haldið áfram fram að versnun sjúkdóms eða óviðunandi eiturverkunum. Aðalmælikvarði verkunar var lifun án versunar sjúkdóms (PFS) metið með blinduðu, óháðu, miðlægu mati (Blinded Independent Central Review (BICR)) í samræmi við RECIST-skilmerki (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)) útgáfu 1.1 (v1.1). Aukamælikvarðar verkunar voru heildarlifun (OS), lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt mati rannsakanda, síðari lifun án versunar sjúkdóms eftir upphaf síðari meðferðar (PFS2) samkvæmt mati rannsakanda og gögnum BICR sem tengjast æxlismati, þ.m.t. hlutlæg svörunartíðni (ORR), svörunarlengd (DOR) og tími fram að framgangi sjúkdóms innan höfuðkúpu (intracranial progression (IC-TTP)). Hjá sjúklingum með meinvörp í miðtaugakerfi við grunnlínu voru aukamælikvarðar verkunar hlutlæg svörunartíðni innan höfuðkúpu (IC-ORR) og svörunarlengd innan höfuðkúpu (IC-DOR) allt samkvæmt mati BICR.

Samtals var 296 sjúklingum slembiraðað til að fá lorlatinib (n=149) eða crizotinib (n=147). Lýðfræðilegir eiginleikar heildarrannsóknarþýðisins voru: miðgildi aldurs 59 ár (bil: 26 til 90 ára), aldur ≥ 65 ára (35%), 59% konur, 49% hvítir, 44% asískir og 0,3% þeldökkir. Meirihluti sjúklinga var með kirtlakrabbamein (95%) og hafði aldrei reykt (59%). Meinvörp í miðtaugakerfi, samkvæmt mati taugaröntgenlækna BICR, voru til staðar hjá 26% (n=78) sjúklinga: af þeim voru 30 sjúklinga með mælanlegar skemmdir í miðtauerkerfi.

Niðurstöður CROWN rannsóknarinnar eru teknar saman í töflu 3. Við lok gagnasöfnunar voru upplýsingar um heildarlifun og síðari lifun án versnunar sjúkdóms eftir upphaf síðari meðferðar (PFS2) ekki fyrirbyggjandi.

Tafla 3. Niðurstöður heildarverkunar í CROWN rannsókninni

Verkunarbreyta	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147
Miðgildi eftirfylgnitíma, mánuðir (95% CI)^a	18 (16, 20)	15 (13, 18)
Lifun án versnunar sjúkdóms,skv. BICR		
Fjöldi sjúklinga með atvik, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Versnandi sjúkdómur, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
Dauði, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ^a	NE (NE; NE)	9 (8, 11)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,28 (0,19, 0,41)	
p-gildi*	< 0,0001	
Heildarlifun		
Fjöldi sjúklinga með atvik, n (%)	23 (15%)	28 (19%)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,72 (0,41, 1,25)	
Lifun án versnunar sjúkdóms skv. mati rannsakanda		
Fjöldi sjúklinga með atvik, n (%)	40 (27%)	104 (71%)
Versnandi sjúkdómur, n (%)	34 (23%)	99 (67%)
Dauði, n (%)	6 (4%)	5 (3%)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	9 (7, 11)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,21 (0,14; 0,31)	
p-gildi*	< 0,0001	
Heildarsvörun skv. BICR		
Heildarsvörunartíðni, n (%) (95% CI) ^c	113 (76%) (68, 83)	85 (58%) (49, 66)
Tími fram að versnun innan höfuðkúpu		
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	16,6 (11, NE)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,07 (0,03; 0,17)	
Svörunarlengd		
Fjöldi sem svaraði	113	85
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	11 (9, 13)
Heildarsvörun innan höfuðkúpu hjá sjúklingum með mælanlegar skemmdir í miðtaugakerfi við grunnlínu		
Svörunartíðni innan höfuðkúpu, n (%) (95% CI) ^c	N=17 14 (82%) (57, 96)	N=13 3 (23%) (5, 54)
Full svörunartíðni	71%	8%

Verkunarbreyta	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147
Svörunarlengd		
Fjöldi sem svaraði	14	3
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	10 (9, 11)
Heildarsvörun innan höfuðkúpu hjá sjúklingum með skemmdir í miðtaugakerfi við grunnlínu sem voru mælanlegar eða ekki mælanlegar		
	N=38	N=40
Svörunartíðni innan höfuðkúpu, n (%)	25 (66%)	8 (20%)
(95% CI) ^c	(49, 80)	(9, 36)
Full svörunartíðni	61%	15%
Svörunarlengd		
Fjöldi sem svaraði	25	8
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	9 (6, 11)

Skammstafanir: BICR=blindað, óháð miðlægt mat; CI=öryggisbil; N/n=fjöldi sjúklinga; NE=ekki hægt að meta.

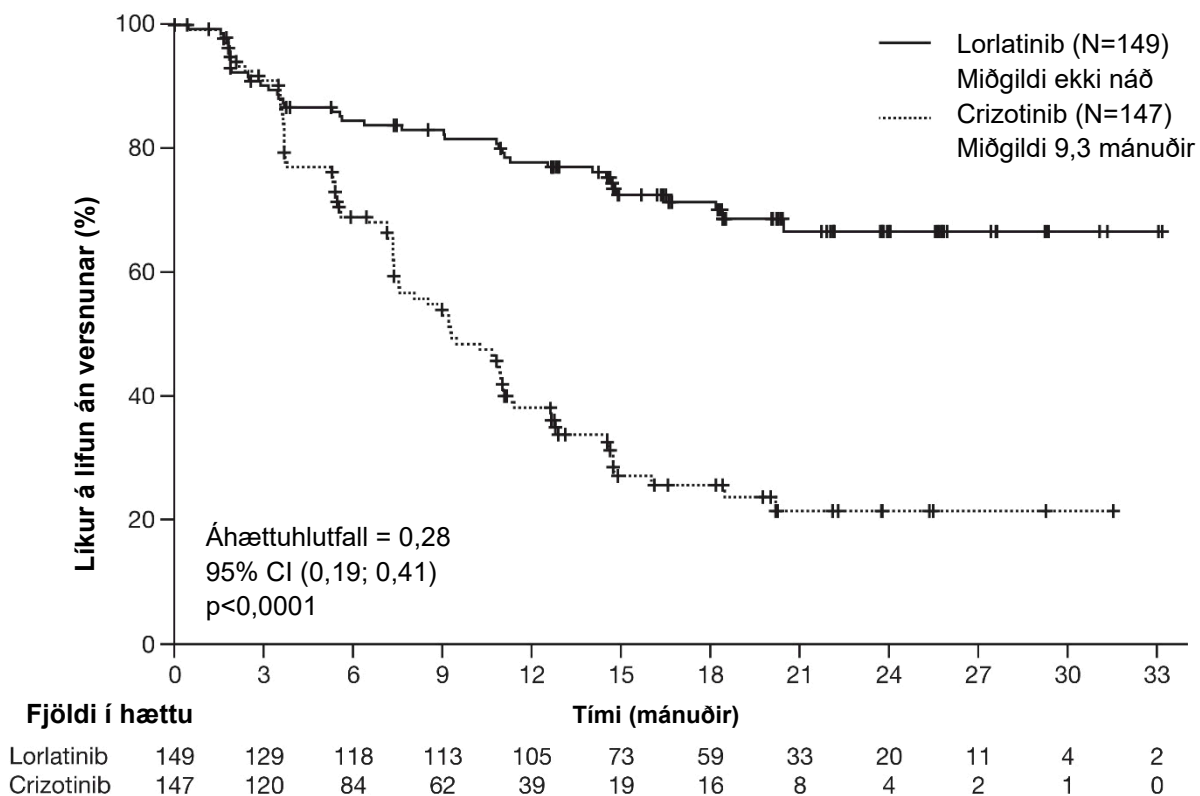
* p-gildi byggt á einhliða lagskiptu log-rank prófi.

^a Byggt á Brookmeyer and Crowley aðferðinni.

^b Áhættuhlutfall byggt á Cox líkani hlutfallslegrar áhættu; undir hlutfallslegri áhættu merkir áhættuhlutfall < 1 til lækkunar áhættuhlutfalls lorlatinibi í vil.

^c Með nákvæmri aðferð byggt á tvíliðudreifingu.

Mynd 1. Kaplan-Meier rit fyrir lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt blinduðu, óháðu, miðlægu mati í CROWN rannsókninni



Skammstafanir: CI=öryggisbil; N/No.=Fjöldi sjúklinga.

Ávinningur af meðferð með lorlatinibi var sambærilegur hjá öllum undirhópum sjúklinga við grunnlínu og skv. sjúkdómseinkennum, þ.m.t. sjúklingum með meinvörp í miðtaugakerfi við grunnlínu (n=38, HR=0,2, 95% CI: 0,10-0,43) og sjúklingum án meinvarpa í miðtaugakerfi við grunnlínu (n=111, HR=0,32, 95% CI: 0,20-0,49).

ALK-jákvætt, langt gengið lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) og hafði áður verið meðhöndlað með ALK-kínasahemli

Notkun lorlatinibs í meðferð á ALK-jákvæðu langt gengnu lungnakrabbameini, sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) eftir meðferð með að minnsta kosti einum öðrum ALK-týrósinkínasahemli af annarri kynslóð var skoðuð í rannsókn A, fjölsetra einarma fasa 1/2 rannsókn. Alls tóku 139 sjúklingar með ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) eftir meðferð með að minnsta kosti einum annarrar kynslóðar ALK-týrósinkínasahemli þátt í fasa 2 hluta rannsóknarinnar. Sjúklingar fengu lorlatinib til inntöku í ráðlögðum skammti, sem var 100 mg einu sinni á sólarhring, samfelld.

Aðalendapunktur verkunar í fasa 2 hluta rannsóknarinnar var hlutlæg svörunartíðni (ORR, objective response rate), þar með talin hlutlæg svörunartíðni innan höfuðkúpu (IC), samkvæmt óháðu, miðlægu mati (Independent Central Review; ICR) í samræmi við aðlöguð RECIST-skilmerki (modified response evaluation criteria in solid tumours), útg. 1.1. Aukaendapunktur voru meðal annars svörunarlengd (DOR, duration of response), svörunarlengd (IC-DOR), tími að fyrstu æxlissvörun (TTR, time-to-tumour response), og lifun án versnunar sjúkdóms (PFS, progression-free survival).

Upplýsingar um hina 139 sjúklinga með ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) eftir meðferð með að minnsta kosti einum annarrar kynslóðar ALK-týrósinkínasahemli, voru sem hér segir: 56% voru kvenkyns, 48% voru hvítir, 38% voru asískir, og miðgildi aldurs var 53 ár (bil: 29-83 ár), og 16% sjúklinganna voru \geq 65 ára. ECOG-frammistöðugildi (Eastern Cooperative Oncology Group) við grunnildi var 0 eða 1 hjá 96% sjúklinganna. Meinvörp í heila voru til staðar við grunnildi hjá 67% sjúklinga. Af þessum 139 sjúklingum höfðu 20% fengið eina fyrri meðferð með ALK-týrósinkínasahemli fyrir utan crizotinib, 47% höfðu fengið tvær fyrri meðferðir með ALK-týrósinkínasahemlum og 33% höfðu fengið þrjár eða fleiri fyrri meðferðir með ALK-týrósinkínasahemlum.

Helstu niðurstöður verkunar í rannsókn A eru teknar saman í töflum 4 og 5.

Tafla 4. Niðurstöður heildarverkunar í rannsókn A

Verkunarbreytta	Ein fyrri ALK týrósinkínasa-- hemlameðferð ^a með eða án fyrri lyfjameðferðar (N = 28)	Tvær eða fleiri fyrri ALK týrósinkínasa- hemlameðferðir með eða án fyrri lyfjameðferðar (N = 111)
Hlutlæg svörunartíðni ^b (95% öryggisbil) Full svörun, n Hlutasvörun, n	42,9% (24,5; 62,8) 1 11	39,6% (30,5; 49,4) 2 42
Svörunarlengd Miðgildi, mánuðir (95% öryggisbil)	5,6 (4,2; NR)	9,9 (5,7; 24,4)
Lifun án versnunar sjúkdóms Miðgildi, mánuðir (95% öryggisbil)	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)

Skammstafanir: ALK=villivaxtar eitilæxlis kínasi; N/n= fjöldi sjúklinga; NR=náði ekki

^a Alectinib, brigatinib eða ceritinib

^b Samkv. óháðri matsnefnd.

Tafla 5. Niðurstöður verkunar innan höfuðkúpu í rannsókn A *

Verkunarbreytta	Ein fyrri ALK týrósinkínasahemla-meðferð ^a með eða án fyrri lyfjameðferðar (N = 9)	Tvær eða fleiri fyrri ALK týrósinkínasa- hemlameðferðir með eða án fyrri lyfjameðferðar (N = 48)
Hlutlæg svörunartíðni ^b (95% öryggisbil)	66,7% (29,9; 92,5)	52,1% (37,2; 66,7)
Full svörun, n	2	10
Hlutasvörun, n	4	15
Svörunarlengd innan höfuðkúpu- Miðgildi, mánuðir (95% öryggisbil)	NR (4,1; NR)	12,4 (6,0; NR)

Skammstafanir: ALK=villivaxtar eítillæxlis kínasi; N/n= fjöldi sjúklinga; NR=náðist ekki.

* Hjá sjúklingum með að minnsta kosti eitt mælanleg meinvarp í heila við upphafsgildi

^a Alectinib, brigatinib eða ceritinib.

^b Samkv. óháðri matsnefnd.

Í heildarþýðinu fyrir verkun sem samanstóð af 139 sjúklingum, voru 56 sjúklingar með staðfesta hlutlæga svörun samkvæmt óháðri matsnefnd með miðgildi tíma fram að fyrstu æxlissvörun 1,4 mánuði (bil: 1,2 til 16,6 mánuðir). Hlutlæg svörunartíðni (ORR) hjá asískum sjúklingum var 49,1% (95% CI: 35,1; 63,2) og 31,5% hjá þeim sem ekki voru asískir (95% CI: 21,1; 43,4). Hjá þeim 31 sjúklingi sem var með staðfesta hlutlæga æxlissvörun innan höfuðkúpu og að minnsta kosti eitt mælanlegt meinvarp við grunnmat samkvæmt óháðri matsnefnd var miðgildi tíma fram að fyrstu æxlissvörun innan höfuðkúpu 1,4 mánuðir (bil: 1,2 til 16,2 mánuðir). Hlutlæg svörunartíðni (ORR) innan höfuðkúpu var 54,5% hjá asískum sjúklingum (95% CI: 32,2; 75,6) og 46,4% hjá þeim sem ekki voru asískir (95% CI: 27,5; 66,1).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á lorlatiníbi hjá öllum undirhópum barna við lungnagrabbameini (smáfrumukrabbameini og krabbameini sem ekki er af smáfrumugerð) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Hámarksþéttni lorlatiníbs í plasma kemur hratt fram; miðgildi t_{max} í kjölfar staks 100 mg skammts er 1,2 klst., og í kjölfar margföldum 100 mg skammti einu sinni á sólarhring er miðgildið 2,0 klst.

Eftir inntöku lorlatiníbs taflna er nýting (absolute bioavailability) að meðaltali 80,8% (90% öryggisbil: 75,7; 86,2) samanborið við gjöf í bláæð.

Þegar lorlatiníbs var gefið með fituríkri og hitaeiningaríkri máltíð var útsetning 5% hærrí samanborið við gjöf á fastandi maga. Lorlatiníbs má gefa með eða án matar.

Margfeldis meðaltal (hlutfall fráviksstuðuls [CV]) mestu plasmáþéttni við skammtinn 100 mg einu sinni á sólarhring var 577 (42) ng/ml og AUC_{24} var 5.650 (39) ng klst./ml hjá sjúklingum með krabbamein. Margfeldis meðaltal (hlutfall fráviksstuðuls) úthreinsunar eftir inntöku var 17,7 (39) l/klst.

Dreifing

Binding lorlatinibs *in vitro* við plasmaprótein manna er 66%, og lyfið binst í meðallagi vel við albúmín eða α_1 -sýruglýkópróteini.

Umbrot

Hjá mönnum eru aðalumbrotsleiðirnar oxun og glúkúróníðsamtenging. *In vitro* gögn gefa til kynna að lorlatinib umbroti að mestu leyti fyrir tilstilli CYP3A4 og UGT1A4, með minniháttar framlagi frá CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 og UGT1A3.

Bensósýru-umbrotsefni lorlatinibs sem mynduðust við oxandi klofning amíð- og arómatískra etertenginga lorlatinibs komu fram sem aðalumbrotsefni í plasma, eða sem svaraði til 21% af geislavirku efni í blóðrás. Umbrotsefnið sem myndast við þennan oxandi klofning er lyfjafræðilega óvirkt.

Brotthvarf

Helmingunartími lorlatinibs í plasma eftir stakan 100 mg skammt var 23,6 klst. Áætlaður virkur helmingunartími lorlatinibs í plasma við jafnvægi eftir að sjálfsörvun var lokið var 14,83 klst. Eftir inntöku 100 mg geislamerkts skammts af lorlatinibi kom að meðaltali 47,7% af geislavirkninni fram í þvagi og 40,9% af geislavirkninni kom fram í hægðum. Heildarendurheimt var að meðaltali 88,6%.

Óbreytt lorlatinib var aðalefnið í plasma og hægðum manna, sem svaraði til 44% og 9,1% af heildargeislavirkni, í sömu röð. Minna en 1% af óbreyttu lorlatinibi kom fram í þvagi.

Auk þess er lorlatinib virkir á PXR-viðtakann hjá mönnum (human pregnane-X-receptor) og CAR-viðtakann hjá mönnum (human constitutive androstane receptor).

Línulegt/ólínulegt samband

Við stakan skammt jókst altæk útsetning (AUC_{inf} og C_{max}) í réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu 10 til 200 mg. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hvað varðar skammta utan skammtabilsins 10 til 200 mg; samt sem áður komu ekki fram frávik frá línulegu sambandi fyrir AUC_{inf} og C_{max} eftir stakan skammt.

Eftir gjöf endurtekinna skammta einu sinni á sólarhring jókst hámarksþéttni (C_{max}) fyrir lorlatinib í réttu hlutfalli við skammta og AUC_{tau} jókst örlítið minna en hlutfallslega á skammtabilinu 10 til 200 mg einu sinni á sólarhring.

Við jafnvægi er útsetning lorlatinibs í plasma einnig lægri en reiknað er með út frá lyfjahvarfafræði fyrir staka skammta, sem gefur til kynna tímaháða sjálfkrafa virkjun.

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem lorlatinib umbrotnar í lifur er líklegt að skert lifrarstarfsemi auki plasmáþéttni lorlatinibs. Klínískar rannsóknir sem gerðar hafa verið útilokuðu sjúklinga með ASAT eða ALAT $> 2,5$ x efri viðmiðunarmörk, eða ef undirliggjandi illkynja sjúkdómur var til staðar, með ASAT eða ALAT $> 5,0$ x efri viðmiðunarmörk eða með heildarbílírúbín $> 1,5$ x efri viðmiðunarmörk. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hafa leitt í ljós að útsetning lorlatinibs breyttist ekki með klínískt marktækum hætti hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi ($n = 50$). Ekki er mælt með skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Innan við 1% af gefnum skammti greinist í þvagi sem óbreytt lorlatinib. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hafa leitt í ljós að útsetning lorlatinibs í plasma við jafnvægi og C_{max} gildi hækkuðu lítillega með versnandi nýrnastarfsemi við grunnlínu. Byggt á rannsókn á skertri nýrnastarfsemi er ekki mælt með aðlögun upphafsskammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi [eGFR byggt á eGFR reiknað með MDRD-jöfnu (Modification of Diet in Renal Disease Study jafna) (í ml/mín./1,73 m²) × mælt líkamsyfirborð/1,73 ≥ 30 ml/mín.]. Í þessari rannsókn hækkaði AUC_{inf} lorlatinibs um 41% hjá einstaklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (eiginlegur eGFR < 30 ml/mín.) samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eiginlegur eGFR ≥ 90 ml/mín.). Mælt er með minnkuðum skammti lorlatinibs hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi, t.d. 75 mg upphafsskammtur til inntöku einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2). Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum í nýrnaskilun.

Aldur, kyn, kynþáttur, líkamsþyngd og svipgerð

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) og heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að aldur, kyn, kynþáttur, líkamsþyngd og svipgerð hafi engin klínískt marktæk áhrif á CYP3A5 og CYP2C19.

Raflífeðlisfræði hjartans

Í rannsókn A voru 2 sjúklingar (0,7%) með QTc-gildi > 500 msek., leiðrétt með leiðréttingaraðferð Fridericia (QTcF-gildi) og 5 sjúklingar (1,8%) voru með breytingar á QTcF frá grunnildum sem námu > 60 msek.

Að auki voru áhrif staks skammts af lorlatinibi til inntöku (50 mg, 75 mg og 100 mg), með og án 200 mg af itrakonazoli einu sinni á sólarhring, metin í tvíhliða víxlrannsókn á 16 heilbrigðum sjálfboðaliðum. Ekki kom í ljós nein aukning á meðaltali QTc-gildis við meðalþéttni lorlatinibs sem var greind í þessari rannsókn.

Lorlatinib var rannsakað hjá 295 sjúklingum sem fengu lorlatinib í ráðlagða skammtinum 100 mg einu sinni á sólarhring og höfðu gengist undir mælingar með hjartalínuriti í rannsókn A að undanskildum sjúklingum með QTc bil > 470 msek. Í rannsóknarhópnum var meðalbreyting á PR-bili frá grunnildum að hámarki 16,4 msek., (tvíhliða 90% efra öryggisbil 19,4 msek.) (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8). Af þessum sjúklingum voru 7 sjúklingar með PR-bil við grunnildi > 200 msek. Meðal 284 sjúklinga sem voru með PR-bil < 200 msek. mátti sjá lengingu á PR-bili í ≥ 200 msek. hjá 14% eftir að meðferð með lorlatinibi hófst. Lenging PR-bils átti sér stað í réttu hlutfalli við skammta. Gáttasleglarof kom fram hjá 1,0% sjúklinga

Nauðsynlegt kann að vera að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem fá lengingu á PR-bili (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Helstu eiturverkanir sem komið hafa í ljós voru bólga í ýmsum líkamsvefjum (húð og leghálsi hjá rottum; lungum, barka, húð, eitlum og/eða munnholi, þar á meðal kjálkabeini, hjá hundum; sem tengja má aukningu hvítra blóðkorna, fibrínógens og/eða glóbúlína og lækkun á albúmingildum), breytingar á brisi (með hækkun á amýlasa og lípasa), breytingar á lifrar- og gallkerfi (með hækkun á lifrarenisímum), breytingar á æxlunarferum karldýra, hjarta- og æðakerfi, nýrum og meltingarvegi, úttaugum og miðtaugakerfi (getur átt þátt í skerðingu á vitrænni getu). Þessar eiturverkanir komu fram við skammta sem samsvara klínískri útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta. Breytingar á blóðþrýstingi og hjartsláttartíðni, QRS-samstæðu og PR-bili komu einnig fram hjá dýrum eftir skammta bráðrar eitrunar (um það bil 2,6 sinnum klínísk útsetning hjá mönnum við skammtinn

100 mg), byggt á C_{max} . Allar eiturverkanir á marklíffæri, að frátöldum ofvexti lifrar- og gallganga, gengu til baka að hluta eða öllu leyti.

Eiturverkanir á erfðæfni

Lorlatinib er ekki stökkbreytandi en hefur áhrif á fjölda litninga *in vitro* og *in vivo*, mörk um engin merkjanleg áhrif á litningafjölda voru um það bil 16,5 föld klínísk útsetning hjá mönnum við skammtinn 100 mg, byggt á AUC.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar á lorlatinibi.

Eiturverkun á æxlun

Hrörnun á sáðríplum og/eða rýrnun á eistum, ásamt breytingum á eistnalyppum (bólga og/eða frymisbólumyndun (vacuolation)) kom fram hjá rottum og hundum. Hjá hundum kom fram væg eða miðlungsmikil hrörnun á kirtilvef blöðruhálskirtils við skammta sem jafngiltu klínískri útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammtastærð. Áhrif á æxlunarfæri karldýra gengu til baka að hluta eða öllu leyti.

Í rannsóknum á eiturverkunum á fósturvísu hjá rottum kom fram aukinn dauði fósturvísu og í rannsóknum á eiturverkunum á fóstur hjá kaninum mátti oftast sjá minni líkamsþyngd fóstura ásamt vansköpunum. Formfræðilegar vanskapanir hjá fósturum voru meðal annars snúnir útlímur, umframtær/-fingur, kviðveggsrof, vansköpuð nýru, keilulaga höfuð, hár gómur og útvíkkuð heilahólf. Útsetning lægsta skammts sem tengdist aukaverkunum á fósturvísu og fóstur í dýratilraunum jafngiltu klínískri útsetningu hjá mönnum við 100 mg skammt, byggt á AUC.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Kalsíumvetnisfosfat
Natríumsterkjuglýkólat
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi
Laktósaeinhýdrat
Makrógól
Tríasetín
Títantvíoxíð (E171)
Svart járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

OPA/Al/PVC þynnupakkningar með álfilmu á bakhlið, sem innihalda 10 filmuhúðaðar töflur.

Lorviqua 25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver pakkning inniheldur 90 filmuhúðaðar töflur í 9 þynnupakkningum.

Lorviqua 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver pakkning inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur í 3 þynnupakkningum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. maí 2019.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31. mars 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR
ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til frekari staðfestingar á verkun og öruggi lorlatinibs í meðferð hjá sjúklingum með ALK-jákvætt langt gengið lungnakkabbamein, sem ekki er af smáfrumgerð (NSCLC) og ekki hefur áður verið meðhöndluð með ALK-hemli, mun markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður, m.a. upplýsingar um heildarlifun (OS) í III. stigs CROWN rannsókninni (B7461006) þar sem lorlatinib er borið saman við crizotinib við sömu aðstæður. Niðurstöður klínísku rannsóknarinnar verða lagðar fram fyrir:	30. júní 2025

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til frekari staðfestingar á verkun lorlatinibs hjá sjúklingum þegar sjúkdómurinn hefur versnað eftir alectinib eða ceritinib sem fyrstu meðferð með ALK-týrósinínásahemli skal markaðsleyfishafi framkvæma einsarma rannsóknar sem rannsakar sjúklinga við sömu aðstæður (B7461027). Niðurstöður klínísku rannsóknarinnar verður lögð fram fyrir:	30. júní 2024

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Lorviqua 25 mg filmuhúðaðar töflur
lorlatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af lorlatinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1355/003 90 filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Lorviqua 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING**

1. HEITI LYFS

Lorviqua 25 mg töflur
lorlatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer (sem merki markaðsleyfishafa)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Lorviqua 100 mg filmuhúðaðar töflur
lorlatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af lorlatinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/19/1355/002

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Lorviqua 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING**

1. HEITI LYFS

Lorviqua 100 mg töflur
lorlatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer (sem merki markaðsleyfishafa)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Lorviqua 25 mg filmuhúðaðar töflur
Lorviqua 100 mg filmuhúðaðar töflur
lorlatinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Lorviqua og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Lorviqua
3. Hvernig nota á Lorviqua
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lorviqua
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Lorviqua og við hverju það er notað

Upplýsingar um Lorviqua

Lorviqua inniheldur virka efnið lorlatinib, lyf sem er notað til meðferðar hjá fullorðnum með langt gengna tegund krabbameins í lungum sem kallast lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC eða non-small cell lung cancer). Lorviqua tilheyrir flokki lyfja sem hamlar ensími sem kallast villivaxtar eítelæxlis kínasi (ALK). Lorviqua er aðeins gefið sjúklingum sem eru með breytingar í genum fyrir ALK, sjá kaflann **Verkun Lorviqua** hér fyrir neðan.

Við hverju er Lorviqua notað

Lorviqua er notað til meðferðar hjá fullorðnum með tegund krabbameins í lungum sem kallast lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC eða non-small cell lung cancer). Það er notað ef lungnakrabbameinið:

- er ALK-jákvætt – það þýðir að krabbameinsfrumurnar eru með galla í geni sem býr til ensím sem kallast ALK (anaplastic lymphoma kinase), sjá **Verkun Lorviqua**, hér fyrir neðan; og
- er langt gengið.

Þú getur fengið ávísað Lorviqua ef:

- Þú hefur ekki áður fengið meðferð með ALK hemli; eða
- þú hefur áður fengið meðferð með lyfi sem heitir alectinib eða ceritinib, sem eru ALK hemlar; eða
- þú hefur áður fengið meðferð með crizotinibi og svo öðrum ALK hemli.

Verkun Lorviqua

Lorviqua hamlar tegund ensíms sem kallast týrósín kínasi og veldur dauða krabbameinsfrumna hjá sjúklingum með breytingar í genum fyrir ALK. Lorviqua er aðeins gefið sjúklingum með sjúkdóm sem er af völdum breytinga í geni fyrir ALK týrósín kínasa.

Ef þú vilt vita meira um hvernig Lorviqua verkar eða hvers vegna þú færð þetta lyf skaltu leita til læknisins.

2. Áður en byrjað er að nota Lorviqua

Ekki má nota Lorviqua

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir lorlatiníbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú tekur eitthvert þessara lyfja:
 - rifampicin (notað við berklum)
 - karbamazepin, fenytoin (notað við flogaveiki)
 - enzalutamið (notað við krabbameini í blöðruhálskirtli)
 - mitotan (notað við krabbameini í nýrnahettum)
 - lyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, sem er náttúruulyf)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Lorviqua er notað:

- ef þú ert með hátt kólesteról í blóði eða mikið af þrigglýseríðum í blóði.
- ef þú ert með mikið magn af ensímum sem kallast amýlasi eða lípasi í blóði, eða með sjúkdóm á borð við brisbólgu sem getur aukið magn þessara ensíma.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm, þar á meðal hjartabilun, hægán hjartslátt, eða ef niðurstöður hjartalínurits hafa leitt í ljós truflun á rafvirkni hjartans sem kallast lengt PR-bil eða gáttasleglarof.
- ef þú ert með hósta, brjóstverk, mæði eða versnandi einkenni frá öndunarfærum, eða hefur einhvern tíma haft lungnasjúkdóm sem kallast „bólga í lungum“ (pneumonitis).
- ef þú ert með háan blóðþrýsting.
- ef þú ert með háan blóðsykur.

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú tekur Lorviqua.

Láttu læknum strax vita ef þú verður vör/var við eftirfarandi vandamál:

- hjartakvilla. Láttu læknum vita tafarlaust um breytingar á hjartslætti (hægur eða hraður hjartsláttur) eða svima, ef þér finnst eins og það sé að líða yfir þig, eða ef þú finnur fyrir sundli eða mæði. Þessi einkenni geta verið til marks um vandamál í hjarta. Læknirinn athugar hugsanlega hvort hjartastarfsemi þín sé eðlileg meðan á meðferð með Lorviqua stendur. Ef niðurstöður hjartalínurits eru óeðlilegar kann læknirinn að ákveða að minnka skammt Lorviqua eða stöðva gjöf lyfsins.
- talvandamál, erfiðleika við tal, þar á meðal drafandi eða hægt tal. Læknirinn mun hugsanlega greina það nánar og ef til vill mun hann ákveða að minnka skammt Lorviqua eða stöðva gjöf lyfsins.
- breytingar á andlegu ástandi, vandamál varðandi skap eða minni, eins og breytingar á skapi þínu (þ.m.t þunglyndi, tilfinningu um sæluvímu og skapsveiflur), pirring, árásargirni, æsing, kvíða eða breytingu á persónuleika þínum og tímabundið rugl eða veruleikafirring, svo sem að trúá, sjá eða heyra hluti sem ekki eru raunverulegir. Læknirinn mun hugsanlega greina það nánar og ef til vill mun hann ákveða að minnka skammt Lorviqua eða stöðva gjöf lyfsins.
- verk í baki eða kvið (maga), gulnun húðar og augna (gula), ógleði eða uppköst. Þessi einkenni gætu verið til marks um brisbólgu. Læknirinn mun hugsanlega greina það nánar, og kann að ákveða að minnka skammt Lorviqua.
- hósta, brjóstverk eða versnandi einkenni frá öndunarfærum. Læknirinn mun hugsanlega greina það nánar og meðhöndla þig með öðrum lyfjum, svo sem sýklalyfjum og sterum. Læknirinn mun ef til vill ákveða að minnka skammt Lorviqua eða stöðva gjöf lyfsins.
- höfuðverk, sundl, óskýra sjón, brjóstverk eða mæði. Þessi einkenni gætu verið til marks um háan blóðþrýsting. Læknirinn mun hugsanlega greina það nánar og meðhöndla þig með lyfjum til að ná stjórn á blóðþrýstingnum. Læknirinn mun ef til vill ákveða að minnka skammt Lorviqua eða stöðva gjöf lyfsins.

- tilfinning um þorsta, þörf fyrir tíðari þvaglát, mikil svengd, ógleði, slappleiki eða þreyta eða ringlun. Þessi einkenni gætu verið til marks um háan blóðsykur. Læknirinn mun hugsanlega greina það nánar og meðhöndla þig með lyfjum til að ná stjórn á blóðsykrinum. Læknirinn mun ef til vill ákveða að minnka skammt Lorviqua eða stöðva gjöf lyfsins.

Læknirinn framkvæmir hugsanlega frekari rannsóknir og kann að ákveða að minnka skammt Lorviqua eða stöðva gjöf lyfsins ef:

- þú færð lifrarkvilla. Láttu lækninn strax vita ef þú ert þreyttari en venjulega, húð þín og augnhvíta verða gul, þvagið verður dökkt eða brúnt (litur sem minnir á te), ef þú ert með ógleði, uppköst eða minnkaða matarlyst, ef þú finnur fyrir verkjum hægra megin í kviðarholi, ef þú finnur fyrir kláða eða ef þú færð marbletti af litlu tilefni. Læknirinn kann að framkvæma blóðrannsóknir til að meta lifrarstarfsemi þína.
- þú ert með nýrnakvilla.

Frekari upplýsingar eru í kafla 4, **Hugsanlegar aukaverkanir**.

Börn og unglingar

Þetta lyf er aðeins ætlað til notkunar hjá fullorðnum og má ekki gefa börnum og unglingum.

Rannsóknir

Teknar verða blóðprufur áður en meðferð hefst og meðan á meðferð stendur. Þessar rannsóknir eru til að fylgjast með þéttni kólesteróls, þriglýseríða og ensímanna amýlasa eða lípasa í blóði þínu áður en meðferð með Lorviqua hefst og reglulega meðan á meðferð stendur.

Notkun annarra lyfja samhliða Lorviqua

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um jurtafjól og lyf sem fengin eru án lyfseðils. Það er vegna þess að Lorviqua getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Sum lyf geta einnig haft áhrif á verkun Lorviqua.

Þú mátt ekki nota Lorviqua með tilteknum lyfjum. Þau eru talin upp fremst í kafla 2, **Ekki má nota Lorviqua**.

Sérstaklega skal láta lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef einhver eftirfarandi lyfja eru notuð:

- boceprevir – lyf notað til að meðhöndla lifrabólgu C.
- bupropion – lyf notað til að meðhöndla þunglyndi eða til að hjálpa sjúklingum að hætta að reykja.
- díhydroergotamine, ergotamine – lyf notuð til að meðhöndla mígrenihöfuðverki.
- efavirenz, kobisistat, ritonavir, paritaprevir samhliða ritonaviri og ombitasviri og/eða dasabuviri, og ritonavir samhliða elvitegraviri, indinaviri, lopinaviri eða tipranaviri – en þetta eru lyf sem notuð eru til að meðhöndla alnæmi/sýkingu af völdum alnæmi/HIV-veiru.
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol – en þetta eru lyf sem notuð eru til að meðhöndla sveppasýkingar. Einnig troleandomycin, sem er lyf notað til að meðhöndla ákveðnar bakteríusýkingar.
- kinidín – notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt og aðra hjartakvilla.
- pimozið – lyf notað til að meðhöndla geðræn vandamál.
- alfentanil og fentanyl – en það eru lyf sem notuð eru til að meðhöndla mikla verki.
- ciklosporín, sirolímús og takrolímús – en þetta eru lyf sem notuð eru til að hindra höfnun við líffæraígræðslur.

Notkun Lorviqua með mat eða drykk

Þú mátt ekki drekka greipaldinsafa eða borða greipaldin meðan á meðferð með Lorviqua stendur þar sem það getur breytt magni Lorviqua í líkamanum.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

- Getnaðarvarnir - upplýsingar fyrir konur

Þú mátt ekki verða barnshafandi meðan þú tekur þetta lyf. Ef þú getur eignast börn verður þú að nota mjög örugga getnaðarvörn (t.d. tvöfalda vörn á borð við smokk ásamt hettu) meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 5 vikur eftir að meðferð með lyfinu lýkur. Lorlatinib getur minnkað virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja (t.d. pillunnar), þess vegna getur verið að hormónagetnaðarvarnarlyf teljist ekki mjög örugg. Ef ekki er hægt að komast hjá því að nota getnaðarvörn með hormónum verður að nota hana ásamt smokki. Ráðfærðu þig við lækinn um hvaða getnaðarvörn hentar þér og maka þínum best.

- Getnaðarvarnir - upplýsingar fyrir karla

Þú mátt ekki geta börn meðan á meðferð með Lorviqua stendur, vegna þess að þetta lyf gæti skaðað barnið. Ef einhver möguleiki er á að þú gætir getið barn meðan þú tekur lyfið verður þú að nota smokk meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 14 vikur eftir að meðferð með lyfinu er lokið. Ráðfærðu þig við lækinn um hvaða getnaðarvörn hentar þér og maka þínum best.

- Meðganga

- Ekki má nota Lorviqua á meðgöngu. Það getur skaðað barnið.
- Ef karlkyns maki þinn fær meðferð með Lorviqua verður hann að nota smokk meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 14 vikur eftir að meðferð með lyfinu er lokið.
- Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur eða innan 5 vikna eftir að þú færð síðasta skammt af lyfinu.

- Brjóstagjöf

Ekki má gefa brjóst meðan á notkun lyfsins stendur og í 7 daga eftir síðasta skammt. Þetta er vegna þess að ekki er vitað hvort Lorviqua geti farið yfir í brjóstamjól, og lyfið gæti því skaðað barnið þitt.

- Frjósemi

Lorviqua getur haft áhrif á frjósemi karla. Leitið ráðgjafar hjá læknum varðandi frjósemisvernd áður en Lorviqua er notað.

Akstur og notkun véla

Gæta skal sérstakrar varúðar við akstur og notkun véla vegna þess að áhrif á andlegt ástand geta komið fram hjá sjúklingum sem nota Lorviqua.

Lorviqua inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Lorviqua inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri 25 mg eða 100 mg töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Lorviqua

Notið lyfið alltaf eins og lækni, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

- Ráðlagður skammtur er ein 100 mg tafla til inntöku einu sinni á sólarhring.
- Skammtinn á að taka á svipuðum tíma á hverjum degi.
- Töfluna má taka með mat eða milli mála, en ávallt skal forðast matvæli sem innihalda greipaldin og greipaldinsafa.
- Gleypið töflurnar heilar, ekki má mylja töflurnar, tyggja þær né leysa þær upp.
- Stundum kann að vera að lækni minnki skammtinn, stöðvi meðferðina tímabundið eða stöðvi meðferðina alveg ef þér líður illa.

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið Lorviqua

Ef uppköst eiga sér stað eftir að skammtur af Lorviqua hefur verið tekinn skal ekki taka viðbótarskammt heldur taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur í ógáti fleiri töflur en mælt hefur verið fyrir um skaltu láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn umsvifalaust vita. Þú gætir þurft á lækniástoð að halda.

Ef gleymist að taka Lorviqua

Ef þú gleymir að taka töflu skiptir máli hversu langur tími er að næsta skammti varðandi hvað þú átt að gera.

- Ef 4 klukkustundir eða meira eru fram að næsta skammti skaltu taka töfluna sem gleymdist strax og þú manst eftir því. Taktu síðan næstu töflu á venjulegum tíma.
- Ef minna en 4 klukkustundir eru fram að næsta skammti skaltu sleppa því að taka töfluna sem gleymdist. Taktu síðan næstu töflu á venjulegum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Lorviqua

Mikilvægt er að halda áfram að taka Lorviqua daglega, eins lengi og lækinn segir til um. Ef þú getur ekki tekið lyfið eins og lækinn hefur mælt fyrir um eða finnst þú ekki þurfa á því að halda lengur, skaltu ræða við lækinn tafarlaust.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir kunna að reynast alvarlegar.

Láttu lækinn strax vita ef einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum koma fram (sjá einnig kafla 2 **Áður en byrjað er að nota Lorviqua**). Hugsanlega minnkar lækinn skammtinn, stöðvar meðferðina tímabundið eða stöðvar hana fyrir fullt og allt:

- hósti, mæði, brjóstverkur eða versnandi öndunarerfiðleikar
- hægur hjartsláttur (50 slög á mínútu eða minna), þreyta, sundl, yfiriðstilfinning eða þú missir meðvitund
- kviðverkur (magaverkur), verkur í baki, ógleði, uppköst, kláði eða gulnun í húð og augum
- breytingar á andlegu ástandi, breytingar á vitsmunum, þ.m.t. rugl, minnistap, skert einbeiting; breytingar á skapi, þ.m.t. þirringur og skapsveiflur; breytingar á tali, þ.m.t. erfiðleikar við tal á borð við óskýrt tal eða hægur talandi; eða veruleikafirring, svo sem að trúá, sjá eða heyra hluti sem ekki eru raunverulegir

Aðrar aukaverkanir Lorviqua geta meðal annars verið:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- kólesterólhækkun eða þríglýseríðahækkun (fita í blóðinu sem getur fundist í blóðprufum)
- bólga á útlimum eða í húð
- augnvandamál, svo sem skert sjón á öðru auga eða báðum augum, tvísýni eða þér finnst eins og þú sjáir ljósblossa
- vandamál með taugar í handleggjum og fótleggjum, svo sem verkur, dofi, óeðlilegar tilfinningar á borð við sviðatilfinningu eða náladofa, erfiðleikar við gang eða erfiðleikar við hefðbundnar athafnir daglegs lífs, svo sem erfiðleikar við að skrifa
- hækkun ensíma sem kallast lípasar og/eða amýlasar í blóði sem getur fundist í blóðprufum

- lítill fjöldi rauðra blóðkorna sem kallast blóðleysi sem getur fundist í blóðprófum
- niðurgangur
- hægðatregða
- verkir í liðum
- þyngdaraukning
- höfuðverkur
- útbrot
- vöðvaverkir
- hækkaður blóðþrýstingur

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- hækkaður blóðsykur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt því fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Lorviqua

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef pakkningin er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Lorviqua inniheldur

- Virka innihaldsefnið er lorlatinib.
Lorviqua 25 mg: hver filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur 25 mg af lorlatinibi.
Lorviqua 100 mg: hver filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur 100 mg af lorlatinibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, kalsíumvetnisfosfat, natríumsterkjuglýkólat, magnesíumsterat.
Filmuhúð: Hýprómellósi, laktósaeinhýdrat, makrógól, tríasetín, títantvíoxíð (E171), svart járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172).

Sjá **Lorviqua inniheldur laktósa** og **Lorviqua inniheldur natríum** í kafla 2.

Lýsing á útliti Lorviqua og pakkningastærðir

Lorviqua 25 mg eru kringlóttar ljósbleikar filmuhúðaðar töflur með ígreypu „Pfizer“ á annarri hliðinni og „25“ og „LLN“ á hinni hliðinni.

Lorviqua 25 mg kemur í þynnupakkningum með 10 töflum, sem fáanlegar eru í pakkningum sem innihalda 90 töflur (9 þynnur).

Lorviqua 100 mg eru sporöskjulaga dökkbleikar filmuhúðaðar töflur með ígreypu „Pfizer“ á annarri hliðinni og „LLN 100“ á hinni hliðinni.

Lorviqua 100 mg kemur í þynnupakkningum með 10 töflum, sem fáanlegar eru í pakkningum sem innihalda 30 töflur (3 þynnur).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске 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: +4 (0) 1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar, <http://www.serlyfjaskra.is/>.