

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lorviqua 25 mg apvalkotās tabletes
Lorviqua 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Lorviqua 25 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg lorlatiniba (*lorlatinib*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 1,58 mg laktozes monohidrāta.

Lorviqua 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lorlatiniba (*lorlatinib*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 4,20 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Lorviqua 25 mg apvalkotās tabletes

Apaļa (8 mm) tūlītējas iedarbības apvalkotā tablete gaiši rozā krāsā; vienā pusē iespiests uzraksts “Pfizer”, otrā pusē – uzraksts “25” un “LLN”.

Lorviqua 100 mg apvalkotās tabletes

Ovāla (8,5 × 17 mm) tūlītējas iedarbības apvalkotā tablete tumši rozā krāsā; vienā pusē iespiests uzraksts “Pfizer”, otrā pusē – uzraksts “LLN 100”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lorviqua monoterapijā ir paredzēts anaplastiskās limfomas kināzes (ALK)-pozitīva, progresējoša nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar ALK inhibitoru.

Lorviqua monoterapijā ir paredzēts ALK pozitīva, progresējoša NSŠPV ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuru slimība ir progresējusi pēc ārstēšanas ar:

- alektinību vai ceritinību kā pirmo ALK tirozīnkināzes inhibitoru (TKI); vai
- krizotinību un vismaz vienu citu ALK TKI.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar lorlatinību jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

Lai atlasītu piemērotus pacientus ārstēšanai ar lorlatinību, ir svarīgi apstiprināt ALK pozitīvu NSŠPV, jo tikai šai pacientu grupai ir pierādīts ārstēšanas ieguvums. ALK pozitīva NSŠPV noteikšana ir jāveic laboratorijās ar pierādītu kvalifikāciju specifiskās tehnoloģijas izmantošanā. Nepareizi veikti testi var uzrādīt neuzticamus rezultātus.

Devas

Ieteicamā deva ir 100 mg lorlatinība iekšķīgi vienu reizi dienā.

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana ar lorlatinību jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Atlikta vai izlaista deva

Ja Lorviqua deva ir izlaista, tad tā jālieto, tiklīdz pacients atceras, izņemot gadījumus, kad līdz nākamās devas lietošanai palicis mazāk par 4 stundām. Šajā gadījumā pacientam nav jālieto izlaista deva. Pacienti nedrīkst vienlaicīgi lietot 2 devas, lai aizvietotu izlaistu devu.

Devas pielāgošana

Ņemot vērā individuālu drošumu un panesamību, var būt nepieciešams pārtraukt zāļu lietošanu vai samazināt devu. Lorlatinība devas samazināšanas līmeņi ir apkopoti tālāk:

- pirmā devas samazināšana: 75 mg iekšķīgi vienu reizi dienā;
- otrā devas samazināšana: 50 mg iekšķīgi vienu reizi dienā.

Lorlatinība lietošana jāpārtrauc pilnīgi, ja pacients nepanes 50 mg devu iekšķīgi vienu reizi dienā.

Devas pielāgošanas ieteikumi toksicitātes gadījumā un pacientiem, kuriem attīstās atrioventrikulārā (AV) blokāde, ir norādīti 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamās lorlatinība devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība ^a	Lorlatinība deva
Hiperholesterinēmija vai hipertrigliceridēmija	
Viegla hiperholesterinēmija (holesterīna līmenis no NAR līdz 300 mg/dl vai no NAR līdz 7,75 mmol/l)	Uzsākt vai pielāgot lipīdu līmeni pazeminošo terapiju ^b saskaņā ar attiecīgo zāļu parakstīšanas informāciju; turpināt lietot tādu pašu lorlatinība devu.
<u>VAI</u>	
Vidēji smaga hiperholesterinēmija (holesterīna līmenis 301–400 mg/dl vai 7,76–10,34 mmol/l)	
<u>VAI</u>	
Viegla hipertrigliceridēmija (triglicerīdu līmenis 150–300 mg/dl vai 1,71–3,42 mmol/l)	
<u>VAI</u>	

1. tabula. Ieteicamās lorlatinība devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība ^a	Lorlatinība deva
Vidēji smaga hipertrigliceridēmija (triglicerīdu līmenis 301–500 mg/dl vai 3,43–5,7 mmol/l)	
Smaga hiperholesterinēmija (holesterīna līmenis 401–500 mg/dl vai 10,35–12,92 mmol/l) <u>VAI</u> Smaga hipertrigliceridēmija (triglicerīdu līmenis 501–1000 mg/dl vai 5,71–11,4 mmol/l)	Uzsākt lipīdu līmeni pazeminošu terapiju ^b ; ja jau saņem lipīdu līmeni pazeminošu terapiju, palielināt šīs terapijas devu ^b saskaņā ar attiecīgo zāļu parakstīšanas informāciju vai mainīt uz jaunu lipīdu līmeni pazeminošu terapiju ^b . Turpināt lietot tādu pašu lorlatinība devu bez pārtraukuma
Dzīvībai bīstama hiperholesterinēmija (holesterīna līmenis lielāks par 500 mg/dl vai lielāks par 12,92 mmol/l) <u>VAI</u> Dzīvībai bīstama hipertrigliceridēmija (triglicerīdu līmenis lielāks par 1000 mg/dl vai lielāks par 11,4 mmol/l)	Uzsākt lipīdu līmeni pazeminošu terapiju ^b vai palielināt šīs terapijas devu ^b saskaņā ar attiecīgo zāļu lietošanas informāciju, vai mainīt uz jaunu lipīdu līmeni pazeminošu terapiju ^b . Pārtraukt lorlatinība lietošanu, līdz hiperholesterinēmijas un/vai hipertrigliceridēmijas smaguma pakāpe samazinās līdz vidēji smagai vai vieglai. Atsākt lietot tādu pašu lorlatinība devu, vienlaicīgi nozīmējot maksimālo lipīdu līmeni pazeminošu terapiju ^b saskaņā ar attiecīgo zāļu parakstīšanas informāciju. Ja smaga hiperholesterinēmija un/vai hipertrigliceridēmija atkārtojas, neskatoties uz maksimālo lipīdu līmeni pazeminošu terapiju ^b saskaņā ar attiecīgo zāļu parakstīšanas informāciju, samazināt lorlatinība devu par 1 līmeni
Iedarbība uz centrālo nervu sistēmu (CNS) (ietver psihotiskās izpausmes un kognitīvās, garstāvokļa, garīgā stāvokļa vai runas izmaiņas)	
2. pakāpe: vidēji smaga <u>VAI</u> 3. pakāpe: smaga	Pārtraukt devas lietošanu, līdz toksicitāte ir vienāda ar 1. pakāpi vai mazāka. Pēc tam atsākt lorlatinība lietošanu, samazinot devu par 1 līmeni
4. pakāpe: dzīvībai bīstama/indicēta steidzama iejaukšanās	Pilnīgi pārtraukt lorlatinība lietošanu
Lipāzes/amilāzes līmeņa paaugstināšanās	
3. pakāpe: smaga <u>VAI</u> 4. pakāpe: dzīvībai bīstama/indicēta steidzama iejaukšanās	Pārtraukt lorlatinība lietošanu, līdz lipāzes vai amilāzes līmenis atgriežas sākotnējā stāvoklī. Pēc tam atsākt lorlatinība lietošanu, samazinot devu par 1 līmeni
Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts	
1. pakāpe: viegla <u>VAI</u> 2. pakāpe: vidēji smaga	Pārtraukt lorlatinība lietošanu, līdz simptomi ir atgriezušies sākotnējā stāvoklī, un apsvērt kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanu. Atsākt lorlatinība lietošanu, samazinot devu par 1 līmeni. Pilnīgi pārtraukt lorlatinība lietošanu, ja, IPS/pneimonīts atkārtojas vai nenotiek atveseļošanās pēc 6 nedēļu ilgas terapijas ar lorlatinību pārtraukšanas un ārstēšanas ar steroīdiem

1. tabula. Ieteicamās lorlatinība devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība ^a	Lorlatinība deva
<p>3. pakāpe: smaga</p> <p><u>VAI</u></p> <p>4. pakāpe: dzīvībai bīstama/indicēta steidzama iejaukšanās</p>	<p>Pilnīgi pārtraukt lorlatinība lietošanu</p>
PR intervāla pagarināšanās/atRIOventrikulārā (AV) blokāde	
<p>Pirmās pakāpes AV blokāde: asimptomātiska</p>	<p>Turpināt lietot tādu pašu lorlatinība devu bez pārtraukuma. Apsvērt vienlaicīgi lietoto zāļu ietekmi, izvērtēt un koriģēt elektrolītu līdzsvara traucējumus, kas var pagarināt PR intervālu. Kontrolēt EKG/simptomus, kas potenciāli saistīti ar AV blokādi</p>
<p>Pirmās pakāpes AV blokāde: simptomātiska</p>	<p>Pārtraukt lorlatinība lietošanu. Apsvērt vienlaicīgi lietoto zāļu ietekmi, izvērtēt un koriģēt elektrolītu līdzsvara traucējumus, kas var pagarināt PR intervālu. Kontrolēt EKG/simptomus, kas potenciāli saistīti ar AV blokādi. Ja simptomi izzūd, atsākt lorlatinība lietošanu, samazinot devu par 1 līmeni</p>
<p>Otrās pakāpes AV blokāde: asimptomātiska</p>	<p>Pārtraukt lorlatinība lietošanu. Apsvērt vienlaicīgi lietoto zāļu ietekmi, izvērtēt un koriģēt elektrolītu līdzsvara traucējumus, kas var pagarināt PR intervālu. Kontrolēt EKG/simptomus, kas potenciāli saistīti ar AV blokādi. Ja turpmākās EKG neuzrāda otrās pakāpes AV blokādi, atsākt lorlatinība lietošanu, samazinot devu par 1 līmeni</p>
<p>Otrās pakāpes AV blokāde: simptomātiska</p>	<p>Pārtraukt lorlatinība lietošanu. Apsvērt vienlaicīgi lietoto zāļu ietekmi, izvērtēt un koriģēt elektrolītu līdzsvara traucējumus, kas var pagarināt PR intervālu. Nosūtīt sirdsdarbības novērošanai un kontrolei. Apsvērt elektrokardiostimulatora implantāciju, ja simptomātiska AV blokāde neizzūd. Ja simptomi un otrās pakāpes AV blokāde izzūd vai pacienti atgriežas pirmās pakāpes asimptomātiskas AV blokādes stāvoklī, atsākt lorlatinība lietošanu, samazinot devu par 1 līmeni</p>
<p>Pilna AV blokāde</p>	<p>Pārtraukt lorlatinība lietošanu. Apsvērt vienlaicīgi lietoto zāļu ietekmi, izvērtēt un koriģēt elektrolītu līdzsvara traucējumus, kas var pagarināt PR intervālu. Nosūtīt sirdsdarbības novērošanai un kontrolei. Smagu, ar AV blokādi saistītu simptomu gadījumā var būt indicēta elektrokardiostimulatora implantācija. Ja AV blokādi neizdodas novērst, var apsvērt pastāvīga elektrokardiostimulatora implantāciju.</p> <p>Ja elektrokardiostimulators ir ievietots, atsākt lietot pilnu lorlatinība devu. Ja elektrokardiostimulators nav ievietots, atsākt lorlatinība lietošanu, samazinot devu par 1 līmeni, tikai tad, kad simptomi izzūd un PR intervāls ir mazāks par 200 ms</p>

1. tabula. Ieteicamās lorlatinība devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība ^a	Lorlatinība deva
Hipertensija	
3. pakāpe (SAS lielāks vai vienāds ar 160 mmHg vai DAS lielāks vai vienāds ar 100 mmHg; indicēta medicīniska iejaukšanās; indicētas vairāk nekā vienas zāles pret hipertensiju vai intensīvāka terapija nekā iepriekš)	Pārtraukt lorlatinība lietošanu, līdz hipertensijas smaguma pakāpe samazinās līdz 1. pakāpei vai mazāk (SAS mazāks par 140 mmHg un DAS mazāks par 90 mmHg), pēc tam atsākt lietot tādu pašu lorlatinība devu. Ja 3. pakāpes hipertensija atkārtojas, pārtraukt lorlatinība lietošanu, līdz hipertensijas smaguma pakāpe samazinās līdz 1. pakāpei vai mazāk, un atsākt lietot samazinātu devu. Ja ar optimālu ārstēšanu nevar panākt pietiekamu hipertensijas kontroli, pilnīgi pārtraukt lorlatinība lietošanu
4. pakāpe (dzīvībai bīstamas sekas, indicēta steidzama iejaukšanās)	Pārtraukt lorlatinība lietošanu, līdz smaguma pakāpe samazinājusies līdz 1. pakāpei vai mazāk, un atsākt lietot samazinātu devu vai pilnīgi pārtraukt lorlatinība lietošanu. Ja 4. pakāpes hipertensija atkārtojas, pilnīgi pārtraukt lorlatinība lietošanu
Hiperglikēmija	
3. pakāpe <u>VAI</u> 4. pakāpe (pastāvīga hiperglikēmija, kas pārsniedz 250 mg/dl, neraugoties uz optimālu antihiperglikēmisko terapiju)	Pārtraukt lorlatinība lietošanu, līdz panākta pietiekama hiperglikēmijas kontrole, pēc tam atsākt lorlatinība lietošanu nākamās zemākās devas līmenī. Ja ar optimālu ārstēšanu nevar panākt pietiekamu hiperglikēmijas kontroli, pilnīgi pārtraukt lorlatinība lietošanu
Citas nevēlamās blakusparādības	
1. pakāpe: viegla <u>VAI</u> 2. pakāpe: vidēji smaga	Apsvērt devas saglabāšanu vai samazināt par 1 devas līmeni atbilstoši klīniskām indikācijām
Lielāka vai vienāda ar 3. pakāpi: smaga	Pārtraukt lorlatinība lietošanu, līdz simptomi mazinās vismaz līdz 2. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim. Pēc tam atsākt lorlatinība lietošanu, samazinot devu par 1 līmeni

Saīsinājumi: CNS=centrālā nervu sistēma; CTCAE=vispārējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); DAS=diastoliskais asinsspiediens; EKG=elektrokardiogramma; HMG CoA=3-hidroksi-3-metilglutarila koenzīms A; NCI=Nacionālais Vēža institūts (*National Cancer Institute*); SAS=sistoliskais asinsspiediens; NAR=normas augšējā robeža.

^a Pakāpju kategorijas pamatojas uz NCI CTCAE klasifikāciju.

^b Lipīdu līmeņi pazeminoša terapija var ietvert HMG CoA reduktāzes inhibitoru, nikofīnskābi, fibrīnskābes atvasinājumus vai omega-3 taukskābju etilesterus.

Spēcīgi citohroma P-450 (CYP) 3A4/5 inhibitori

Lietojot lorlatinību vienlaicīgi ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP3A4/5 inhibitori, un greipfrūtu sulas izstrādājumiem, lorlatinība koncentrācija plazmā var paaugstināties. Vienlaicīgai lietošanai jāapsver alternatīvas zāles ar mazāk iespējamu CYP3A4/5 inhibīciju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja vienlaicīgi nepieciešams lietot spēcīgu CYP3A4/5 inhibitoru, lorlatinība sākuma deva 100 mg vienu reizi dienā ir jāsamazina līdz 75 mg devai vienu reizi dienā (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu). Ja spēcīga CYP3A4/5 inhibitora vienlaicīga lietošana tiek pārtraukta, jāatsāk lietot tādu pašu lorlatinība devu kā pirms spēcīga CYP3A4/5 inhibitora lietošanas, kad būs pagājuši spēcīga CYP3A4/5 inhibitora 3–5 eliminācijas pusperiodi.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Pacientiem vecumā no 65 gadiem un vecākiem ieteikumus par devām nevar sniegt, jo par šo populāciju pieejami ierobežoti dati (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar normālu nieru darbību un viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem [absolūtais aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) ≥ 30 ml/min] devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (absolūtais aGFĀ < 30 ml/min) ieteicams lietot mazāku lorlatiniba devu, piemēram, sākuma devu 75 mg iekšķīgi vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Informācija par pacientiem, kuriem tiek veikta nieru dialīze, nav pieejama.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Informācija par lorlatiniba lietošanu pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejama. Tādēļ lorlatiniba lietošana pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Lorlatiniba lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Lorviqua paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Pacientiem jāiesaka lietot lorlatiniba devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tabletes jānorij veselas (pirms norīšanas tabletes nedrīkst sakost, sasmalcināt vai sadalīt). Tableti nedrīkst norīt, ja tā ir pārlauzta, saplaisājusi vai citādi bojāta.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret lorlatinību vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaicīga spēcīgu CYP3A4/5 induktoru lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hiperlipidēmija

Lorlatiniba lietošana ir saistīta ar holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos serumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Laika mediāna līdz brīdim, kad notika holesterīna un triglicerīdu smaga paaugstināšanās serumā, ir attiecīgi 104 dienas (diapazons: no 29 līdz 518 dienām) un 120 dienas (diapazons: no 15 līdz 780 dienām). Holesterīna un triglicerīdu līmenis serumā jānosaka pirms lorlatiniba lietošanas uzsākšanas; 2, 4 un 8 nedēļas pēc lorlatiniba lietošanas uzsākšanas un regulāri pēc tam. Ja nepieciešams, uzsāciet lietot lipīdu līmeni pazeminošas zāles vai palieliniet to devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Iedarbība uz centrālo nervu sistēmu

Pacientiem, kuri saņem lorlatinību, ir novēroti centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi, tajā skaitā psihotiskās izpausmes un kognitīvo funkciju, garastāvokļa, garīgā stāvokļa un runas izmaiņas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem attīstās CNS darbības traucējumi, var būt nepieciešama devas pielāgošana vai zāļu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Atrioventrikulārā blokāde

Lorlatinibs tika pētīts pacientu populācijā, no kuras tika izslēgti pacienti ar otrās vai trešās pakāpes AV blokādi (izņemot pacientus ar elektrokardiostimulatoru) vai jebkāda veida AV blokādi ar PR intervālu > 220 ms. Pacientiem, kuri saņēma lorlatinību, ir ziņots par PR intervāla pagarināšanos un AV blokādi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pirms lorlatinība lietošanas uzsākšanas un katru mēnesi pēc tam jākontrolē EKG, jo īpaši pacientiem ar noslieci uz klīniski nozīmīgu sirdsdarbības traucējumu parādīšanos. Pacientiem, kuriem attīstās AV blokāde, var būt nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sirds kreisā kambara izsviedes frakcijas samazināšanās

Pacientiem, kuri lieto lorlatinību un kuriem sākotnējā stāvoklī un vismaz vienā novērošanas reizē tika novērtēta sirds kreisā kambara izsviedes frakcija (*left ventricular ejection fraction* – LVEF), ir ziņots par LVEF samazināšanos. Pamatojoties uz pieejamiem klīnisko pētījumu datiem, nav iespējams noteikt cēlonisko saistību sirds kontraktilitātes izmaiņām ar lorlatinība lietošanu. Pacientiem ar sirds slimību riska faktoriem un pacientiem ar slimībām, kas var ietekmēt LVEF, ir jāapsver sirdsdarbības, tajā skaitā LVEF novērtējuma, kontrole ārstēšanas sākumā un tās laikā. Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā rodas attiecīgas sirds slimību pazīmes/simptomi, ir jāapsver sirdsdarbības kontrole, tajā skaitā LVEF novērtēšana.

Lipāzes un amilāzes līmeņa paaugstināšanās

Pacientiem, kuri saņem lorlatinību, novērota lipāzes un/vai amilāzes līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Laika mediāna līdz brīdim, kad notika lipāzes un amilāzes līmeņa paaugstināšanās serumā, bija attiecīgi 141 diena (diapazons: no 1 līdz 1091 dienai) un 138 dienas (diapazons: no 1 līdz 1112 dienām). Pacientiem, kuri lieto lorlatinību, ir jāapsver pankreatīta risks, kas pastāv vienlaicīgas hipertrigliceridēmijas un/vai iespējamā iekšējā mehānisma dēļ. Pirms lorlatinība terapijas sākuma un regulāri pēc tam, ja tas klīniski indicēts, pacienti jānovēro, vai nerodas lipāzes un amilāzes līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts

Lietojot lorlatinību, attīstījās nopietnas vai dzīvībai bīstamas plaušu nevēlamās blakusparādības, kas atbilst IPS/pneimonīta simptomiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ikvienu pacientu, kuram novēro elpošanas simptomu pasliktināšanos, kas liecina par IPS/pneimonītu (piemēram, aizdusa, klepus un drudzis), nekavējoties jāpārbauda uz IPS/pneimonītu. Lorlatinība lietošana jāpārtrauc uz laiku un/vai pilnīgi, pamatojoties uz smaguma pakāpi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipertensija

Pacientiem, kuri saņem lorlatinību, ziņots par hipertensiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms lorlatinība lietošanas uzsākšanas ir jākontrolē asinsspiediens. Ārstēšanas ar lorlatinību laikā asinsspiediens ir jākontrolē pēc 2 nedēļām un pēc tam vismaz reizi mēnesī. Lorlatinība lietošana uz laiku jāpārtrauc, un jāatsāk ar samazinātu devu vai pilnīgi jāpārtrauc, pamatojoties uz smaguma pakāpi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hiperglikēmija

Pacientiem, kuri saņem lorlatinību, novērota hiperglikēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms lorlatinība lietošanas uzsākšanas jāpārbauda glikozes līmenis serumā tukšā dūšā, un pēc tam tas periodiski jākontrolē saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām. Lorlatinība lietošana uz laiku jāpārtrauc, un jāatsāk ar samazinātu devu, vai pilnīgi jāpārtrauc, pamatojoties uz smaguma pakāpi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Pētījumā, ko veica veseliem brīvprātīgajiem, vienlaicīga lorlatinība un rifampicīna – spēcīga

CYP3A4/5 induktora – lietošana bija saistīta ar alanīnaminotransferāzes (ALAT) un aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanos bez kopējā bilirubīna un sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.5. apakšpunktu). Vienlaicīga spēcīga CYP3A4/5 induktora lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Lietojot lorlatinību vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu CYP3A4/5 induktoru modafinilu, veseliem brīvprātīgajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas aknu funkcionālo testu izmaiņas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no lorlatinība vienlaicīgas lietošanas ar CYP3A4/5 substrātiem ar šauriem terapeitiskajiem indeksiem, tajā skaitā, bet ne tikai, ar alfentanilu, ciklosporīnu, dihidroergotamīnu, ergotamīnu, fentanilu, hormonālās kontracepcijas līdzekļiem, pimozīdu, hinidīnu, sirolīmu un takrolīmu, jo lorlatinibs var pazemināt šo zāļu koncentrāciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Fertilitāte un grūtniecība

Lorlatinība lietošanas laikā un vismaz 14 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem ir dzimumattiecības ar sievietēm reproduktīvā vecumā, ir jālieto efektīva kontracepcijas metode, tajā skaitā prezervatīvi, un vīriešiem, kuriem ir dzimumattiecības ar sievietēm grūtniecēm – jālieto prezervatīvi (skatīt 4.6. apakšpunktu). Ārstēšanas ar lorlatinību laikā vīriešu fertilitāte var būt traucēta (skatīt 5.3. apakšpunktu). Vīriešiem pirms ārstēšanas ir jākonsultējas par efektīvu fertilitātes saglabāšanu. Sievietes reproduktīvā vecumā ir jāinformē, ka, lietojot lorlatinību, jāizvairās no grūtniecības. Sievietēm lorlatinība terapijas laikā ir jālieto ļoti efektīva nehormonālas kontracepcijas metode, jo lorlatinibs var padarīt hormonālo kontracepciju neefektīvu (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu). Ja nav iespējams pārtraukt hormonālās kontracepcijas metodes lietošanu, kopā ar hormonālo metodi ir jālieto prezervatīvs. Efektīva kontracepcija ir jāturpina vismaz 35 dienas pēc terapijas beigām (skatīt 4.6. apakšpunktu). Lorlatinība ietekme uz sieviešu fertilitāti nav zināma.

Laktozes nepanesamība

Šīs zāles kā palīgvielu satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 25 mg vai 100 mg tabletē. Pacienti, kuriem nozīmēta diēta ar zemu nātrija saturu, jāinformē, ka šīs zāles būtībā ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskā mijiedarbība

In vitro dati liecina, ka lorlatinību galvenokārt metabolizē CYP3A4 un uridīna difosfāta-glikuronoziltransferāze (UGT)1A4 ar nelielu CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 un UGT1A3 līdzdalību.

Citu zāļu ietekme uz lorlatinību

CYP3A4/5 induktori

Rifampicīns – spēcīgs CYP3A4/5 induktors –, ko lietoja iekšķīgi 600 mg devā vienu reizi dienā 12 dienas, veseliem brīvprātīgajiem, kuri lietoja iekšķīgi vienu 100 mg lorlatinība devu, samazināja vidējo lorlatinība zemlīknes laukumu (AUC_{inf}) par 85% un C_{max} par 76%; novēroja arī ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanos. Vienlaicīga lorlatinība lietošana kopā ar spēcīgiem CYP3A4/5 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu, enzalutamīdu, mitotānu, fenitoīnu un asinszāli) var pazemināt lorlatinība koncentrāciju plazmā. Spēcīga CYP3A4/5 induktora lietošana kopā ar lorlatinību ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Lietojot iekšķīgi vienreizēju lorlatinība 100 mg devu vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu CYP3A4/5 induktoru modafinilu (400 mg vienu reizi dienā 19 dienu periodā), veseliem brīvprātīgajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas aknu funkcionālo

testu izmaiņas. Modafinila vienlaicīgai lietošanai nebija nozīmīgas ietekmes uz lorlatiniba farmakokinētiku.

CYP3A4/5 inhibitori

Itrakonazols – spēcīgs CYP3A4/5 inhibitors –, ko lietoja iekšķīgi 200 mg devā vienu reizi dienā 5 dienas, veselīgiem brīvprātīgajiem, kuri iekšķīgi lietoja vienu 100 mg lorlatiniba devu, palielināja vidējo lorlatiniba AUC_{inf} par 42% un C_{max} par 24%. Vienlaicīga lorlatiniba lietošana kopā ar spēcīgiem CYP3A4/5 inhibitoriem (piemēram, boceprevīru, kobicistatu, itrakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu, troleandomicīnu, vorikonazolu, ritonavīru, paritaprevīru kombinācijā ar ritonavīru un ombitasvīru un/vai dasabuvīru, kā arī ritonavīru kombinācijā ar elvitegravīru, indinavīru, lopinavīru vai tipranavīru) var paaugstināt lorlatiniba koncentrāciju plazmā. Produkti, kas satur greipfrūtus, arī var paaugstināt lorlatiniba koncentrāciju plazmā, un ir jāizvairās no to lietošanas. Jāapsver iespēja vienlaicīgi lietot alternatīvas zāles ar mazāku CYP3A4/5 inhibēšanas potenciālu. Ja vienlaicīgi jālieto spēcīgs CYP3A4/5 inhibitors, ieteicams samazināt lorlatiniba devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lorlatiniba ietekme uz citām zālēm

CYP3A4/5 substrāti

In vitro pētījumi liecināja, ka lorlatinibs ir laika atkarīgs CYP3A4/5 inhibitors un induktors. Lorlatiniba 150 mg iekšķīga lietošana vienu reizi dienā 15 dienas samazināja vienas 2 mg iekšķīgi lietotās midazolāma (jutīga CYP3A substrāta) devas AUC_{inf} un C_{max} attiecīgi par 61% un 50%; tādēļ lorlatinibs ir vidēji spēcīgs CYP3A induktors. Tādēļ jāizvairās no lorlatiniba vienlaicīgas lietošanas ar CYP3A4/5 substrātiem ar šauriem terapeitiskajiem indeksiem, tajā skaitā, bet ne tikai, ar alfentanilu, ciklosporīnu, dihidroergotamīnu, ergotamīnu, fentanilu, hormonālās kontracepcijas līdzekļiem, pimožīdu, hinidīnu, sirolimu un takrolimu, jo lorlatinibs var pazemināt šo zāļu koncentrāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP2B6 substrāti

Lorlatinibs, lietojot 100 mg vienu reizi dienā 15 dienas ilgi, samazināja vienreizējas perorālas bupropiona (vienlaicīgi CYP2B6 un CYP3A4 substrāta) 100 mg devas AUC_{inf} un C_{max} attiecīgi par 49,5% un 53%. Tātad lorlatinibs ir vājš CYP2B6 induktors un, lietojot lorlatinību kopā ar zālēm, kuras galvenokārt metabolizē CYP2B6, devas pielāgošana nav nepieciešama.

CYP2C9 substrāti

Lorlatinibs, lietojot 100 mg vienu reizi dienā 15 dienas ilgi, samazināja vienreizējas perorālas tolbutamīda (jutīgs CYP2C9 substrāts) 500 mg devas AUC_{inf} un C_{max} attiecīgi par 43% un 15%. Tātad lorlatinibs ir vājš CYP2C9 induktors, un nav nepieciešams pielāgot devu zālēm, kuras galvenokārt metabolizē CYP2C9. Tomēr pacienti ir jānovēro gadījumos, ja vienlaicīgi lieto zāles ar šauru terapeitisko indeksu, kuras galvenokārt metabolizē CYP2C9, piemēram, kumarīna antikoagulantus.

UGT substrāti

Lorlatinibs, lietojot 100 mg vienu reizi dienā 15 dienas ilgi, samazināja vienreizējas perorālas paracetamola (UGT, SULT un CYP1A2, 2A6, 2D6 un 3A4 substrāta) 500 mg devas AUC_{inf} un C_{max} attiecīgi par 45% un 28%. Tātad lorlatinibs ir vājš UGT induktors, un zālēm, kuras galvenokārt metabolizē UGT, nav nepieciešama devas pielāgošana. Tomēr pacienti ir jānovēro gadījumos, ja vienlaicīgi lieto zāles ar šauru terapeitisko indeksu, kuras metabolizē UGT.

P-glikoproteīna substrāti

Lorlatinibs, lietojot 100 mg vienu reizi dienā 15 dienas ilgi, samazināja vienreizējas perorālas feksofenadīna [jutīga P-glikoproteīna (P-gp) substrāta] 60 mg devas AUC_{inf} un C_{max} attiecīgi par 67% un 63%. Tātad lorlatinibs ir vidēji spēcīgs P-gp induktors. Zāles, kas ir P-gp substrāti ar šauru

terapeitisko indeksu (piemēram, digoksīns, dabīgatrāna eteksilāts), kopā ar lorlatinību ir jālieto ar piesardzību, jo šo substrātu koncentrācija plazmā var būt samazināta.

Citu CYP enzīmu *in vitro* inhibīcijas un indukcijas pētījumi

In vitro lorlatinībam ir zems potenciāls izraisīt zāļu mijiedarbību, inducējot CYP1A2.

In vitro pētījumi ar zāļu transportolbaltumvielām, kas nav P-gp

In vitro pētījumi liecināja, ka lorlatinībs var inhibēt BCRP (kuņģa-zarnu traktā), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 un OAT3 klīniski nozīmīgās koncentrācijās. Lorlatinībs ir jālieto ar piesardzību vienlaicīgi ar BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 un OAT3 substrātiem, jo nevar izslēgt šo substrātu klīniski nozīmīgas koncentrācijas izmaiņas plazmā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības lorlatinība lietošanas laikā. Ārstēšanas laikā ar lorlatinību sievietēm ir nepieciešama ļoti efektīva nehormonāla kontracepcijas metode, jo lorlatinībs var padarīt hormonālās kontracepcijas līdzekļus neefektīvus (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja nav iespējams pārtraukt hormonālās kontracepcijas metodes lietošanu, kopā ar hormonālo metodi ir jālieto prezervatīvs. Efektīva kontracepcija ir jāturpina vismaz 35 dienas pēc terapijas pabeigšanas.

Ārstēšanas laikā ar lorlatinību un vismaz 14 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem ir dzimumattiecības ar sievietēm reproduktīvā vecumā, ir jālieto efektīva kontracepcijas metode, tajā skaitā prezervatīvi, un vīriešiem, kuriem ir dzimumattiecības ar sievietēm grūtniecēm – jālieto prezervatīvi.

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par embrija vai augļa toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Datu par lorlatinība lietošanu grūtniecības laikā nav. Ja lorlatinību lieto grūtniecēm, tas var izraisīt augļa bojājumus.

Lorlatinība lietošana grūtniecības laikā vai sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai lorlatinībs un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lorlatinību nedrīkst lietot, barojot bērnu ar krūti. Barošana ar krūti ir jāpārtrauc lorlatinība lietošanas laikā un 7 dienas pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Pamatojoties uz neklīnisko drošuma pētījumu datiem, ārstēšana ar lorlatinību var negatīvi ietekmēt vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai lorlatinībs ietekmē sieviešu fertilitāti. Vīriešiem pirms ārstēšanas ir jākonsultējas par efektīvu fertilitātes saglabāšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lorlatinībs mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas laikā jāievēro piesardzība, jo pacientiem var būt ar CNS

darbību saistītas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija hiperholesterinēmija (81,1%), hipertrigliceridēmija (67,2%), tūska (55,7%), perifērā neiropātija (43,7%), ķermeņa masas palielināšanās (30,9%), kognitīvās izpausmes (27,7%), nogurums (27,3%), artralģija (23,5%), caureja (22,9%) un garstāvokļa izpausmes (21,0%).

Par nopietnām nevēlamām blakusparādībām ziņoja 7,4% pacientu, kuri saņēma lorlatinību. Visbiežāk ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija kognitīvās izpausmes un pneimonīts.

Nevēlamo blakusparādību dēļ deva tika samazināta 20,0% pacientu, kuri saņēma lorlatinību. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija jāsamazina deva, bija tūska un perifērā neiropātija. Pilnīga terapijas pārtraukšana nevēlamo blakusparādību dēļ notika 3,2% pacientu, kuri saņēma lorlatinību. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ pilnīgi pārtrauca zāļu lietošanu, bija kognitīvās izpausmes, perifērā neiropātija, pneimonīts un psihotiskās izpausmes.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā ir norādītas nevēlamās blakusparādības, kas radās pētījumā A (N=327) un pētījumā CROWN (N=149) 476 pieaugušiem pacientiem, kuriem ārstēja progresējošu NSSPV ar lorlatinību devu 100 mg vienu reizi dienā.

2. tabulā uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc orgānu sistēmas klasifikācijas un biežuma kategorijām, kas definētas šādā veidā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($no \geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($no \geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($no \geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to smaguma samazināšanās secībā.

2. tabula. Nevēlamā blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija un nevēlamās blakusparādības	Biežuma kategorija	Visas pakāpes %	3.– 4. pakāpe %
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Anēmija	Ļoti bieži	18,5	4,2
Vielmaiņas un uztures traucējumi Hiperholesterinēmija ^a Hipertrigliceridēmija ^b Hiperglikēmija	Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži	81,1 67,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Psihiskie traucējumi Garstāvokļa izpausmes ^c Psihotiskās izpausmes ^d Garīgā stāvokļa izmaiņas	Ļoti bieži Bieži Bieži	21,0 6,5 2,0	1,5 0,4 1,7
Nervu sistēmas traucējumi Kognitīvās izpausmes ^e Perifērā neiropātija ^f Galvassāpes Runas izpausmes ^g	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži	27,7 43,7 17,9 8,2	2,9 2,7 0,6 0,6
Acu bojājumi Redzes traucējumi ^h	Ļoti bieži	17,2	0,2
Asinsvadu sistēmas traucējumi Hipertensija	Ļoti bieži	13,0	6,1

Orgānu sistēmu klasifikācija un nevēlamās blakusparādības	Biežuma kategorija	Visas pakāpes %	3.–4. pakāpe %
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Pneimonīts ⁱ	Bieži	1,9	0,6
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Caureja Slikta dūša Aizcietējums	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži	22,9 17,6 17,4	1,5 0,6 0,2
Ādas un zemādas audu bojājumi Izsitumi ^j	Ļoti bieži	13,7	0,2
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Artralģija Mialģija ^k	Ļoti bieži Ļoti bieži	23,5 19,3	0,8 0,2
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Tūska ^l Nogurums ^m	Ļoti bieži Ļoti bieži	55,7 27,3	2,7 1,3
Izmeklējumi Ķermeņa masas palielināšanās Paaugstināts lipāzes līmenis Paaugstināts amilāzes līmenis Pagarināts PR elektrokardiogrammā	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Retāk	30,9 12,4 11,3 0,8	10,1 6,9 2,7 0

Nevēlamās blakusparādības, kas raksturo vienu un to pašu medicīnisko koncepciju vai stāvokli, tabulā iepriekš tika apkopotas kopā un ziņotas kā viena nevēlamā blakusparādība. Termini, kas faktiski ziņoti pētījumos un kas attiecas uz šo nevēlamo blakusparādību, ir norādīti iekavās, kā uzskaitīts tālāk.

^a Hiperholesterinēmija (tajā skaitā paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, hiperholesterinēmija).

^b Hipertrigliceridēmija (tajā skaitā paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, hipertrigliceridēmija).

^c Garastāvokļa izpausmes (tajā skaitā afektīvi traucējumi, afektīvā labilitāte, agresija, uzbudinājums, dusmas, trauksme, I tipa bipolārie traucējumi, nomākts garastāvoklis, depresija, depresīvie simptomi, eiforisks noskaņojums, aizkaitināmība, mānija, mainīgs garastāvoklis, garastāvokļa svārstības, panikas lēkme, personības izmaiņas, stress).

^d Psihotiskās izpausmes (tajā skaitā dzirdes halucinācijas, halucinācijas, redzes halucinācijas).

^e Kognitīvās izpausmes (tajā skaitā orgānu sistēmas klasifikācijai (OSK) atbilstošie nervu sistēmas traucējumi: amnēzija, kognitīvie traucējumi, demence, uzmanības traucējumi, atmiņas traucējumi, garīgās veselības traucējumi, kā arī OSK atbilstošo psihisko traucējumu epizodes: uzmanības deficīts/hiperaktivitātes traucējumi, apjukuma stāvoklis, delīrijs, dezorientācija, lasīšanas traucējumi). Saistībā ar šiem efektiem OSK atbilstošie nervu sistēmas traucējumi tika ziņoti biežāk nekā OSK atbilstošie psihiskie traucējumi.

^f Perifērā neiropātija (tajā skaitā dedzināšanas sajūta, disestēzija, tirpas, gaitas traucējumi, hipoestēzija, motorā disfunkcija, muskuļu vājums, neiralģija, perifērā neiropātija, neirotoksicitāte, parestēzija, perifērā motorā neiropātija, perifērā sensorā neiropātija, peroneālo nervu paralīze, maņu traucējumi).

^g Runas izpausmes (dizartrijs, lēna runa, runas traucējumi).

^h Redzes traucējumi (tajā skaitā diplopija, fotofobija, fotopsija, neskaidra redze, samazināts redzes asums, redzes traucējumi, stiklveida ķermeņa apduļķojumi).

ⁱ Pneimonīts (tajā skaitā intersticiāla plaušu slimība, plaušu aizēnojums, pneimonīts).

^j Izsitumi (tajā skaitā *dermatitis acneiform*, makulopapulozī izsitumi, niezoši izsitumi, izsitumi).

^k Mialģija (tajā skaitā skeleta muskuļu sāpes, mialģija).

^l Tūska (tajā skaitā zemādas audu tūska, tūska, perifērā tūska, perifērais pietūkums, pietūkums).

^m Nogurums (tajā skaitā astēnija, nogurums).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hiperholesterinēmija/hipertrigliceridēmija

Ziņots par paaugstinātu holesterīna vai triglicerīdu līmeni serumā attiecīgi 81,1% un 67,2% pacientu. No tiem vieglas vai vidēji smagas nevēlamās hiperholesterinēmijas vai hipertrigliceridēmijas blakusparādības bija attiecīgi 62,8% un 47,9% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Laika mediāna līdz hiperholesterinēmijas un hipertrigliceridēmijas sākumam bija 15 dienas (hiperholesterinēmijas

diapazons: no 1 līdz 784 dienām; hipertrigliceridēmijas diapazons: no 1 līdz 796 dienām).
Hiperholesterinēmijas un hipertrigliceridēmijas ilguma mediāna bija attiecīgi 451 un 427 dienas.

Iedarbība uz centrālo nervu sistēmu

CNS nevēlamās blakusparādības galvenokārt bija kognitīvās izpausmes (27,7%), garastāvokļa izpausmes (21,0%), runas izpausmes (8,2%) un psihotiskās izpausmes (6,5%), kas parasti pēc devas atlikšanas un/vai devas samazināšanas bija vieglas, pārejošas un atgriezeniskas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Visbiežākās jebkuras pakāpes kognitīvo funkciju izpausmes bija atmiņas traucējumi (11,3%), un visbiežāk sastopamās 3. vai 4. pakāpes reakcijas bija apjukuma stāvoklis un kognitīvie traucējumi (attiecīgi 1,7% un 0,8%). Visbiežāk sastopamās jebkuras pakāpes garastāvokļa izpausmes bija trauksme (6,5%), un visbiežākā 3. vai 4. pakāpes reakcija bija aizkaitināmība un depresija (attiecīgi 0,8% un 0,4%). Visbiežākie jebkuras pakāpes runas traucējumi bija dizartrijs (4,0%), un visbiežāk sastopamā 3. vai 4. pakāpes reakcija bija dizartrijs, lēna runa un runas traucējumi (katra reakcija 0,2%). Jebkuras pakāpes visbiežāk sastopamā psihotiskā izpausme bija halucinācijas (3,7%), un visbiežāk sastopamās 3. vai 4. pakāpes reakcijas bija halucinācijas, dzirdes halucinācijas un redzes halucinācijas (katra 0,3%). Kognitīvo, garastāvokļa, runas un psihotisko izpausmju sākuma laika mediāna bija attiecīgi 109, 43, 49 un 23 dienas. Kognitīvo, garastāvokļa, runas un psihotisko izpausmju ilguma mediāna bija attiecīgi 223, 143, 147 un 74 dienas.

Hipertensija

Par hipertensijas nevēlamajām blakusparādībām tika ziņots 13% pacientu pētījumā A un CROWN (B7461006). No tiem vieglas vai vidēji smagas hipertensijas nevēlamās blakusparādības bija 6,9% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Hipertensijas sākuma laika mediāna bija 208 dienas (diapazons: 1 līdz 1028 dienas). Hipertensijas ilguma mediāna bija 219 dienas.

Hiperglikēmija

Par hiperglikēmijas nevēlamajām blakusparādībām tika ziņots 9,2% pacientu pētījumā A un CROWN (B7461006). No tiem vieglas vai vidēji smagas hiperglikēmijas nevēlamās blakusparādības bija 6,1% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Hiperglikēmijas sākuma laika mediāna bija 145 dienas (diapazons: 1 līdz 1058 dienas). Hiperglikēmijas ilguma mediāna bija 113 dienas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Zāļu pārdozēšanas ārstēšana sastāv no vispārējiem atbalstošiem pasākumiem. Ņemot vērā to, ka ietekme uz PR intervālu ir atkarīga no devas, ieteicama EKG kontrole. Lorlatinibam nav antidota.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01ED05

Darbības mehānisms

Lorlatinibs ir selektīvs adenozintrifosfāta (ATF) konkurējošs ALK un c-ros onkogēna 1 (ROS1) tirozīnkināzes inhibitors.

Neklīniskajos pētījumos lorlatinibs inhibēja nemutētas ALK un klīniski nozīmīgas ALK mutācijas

kināzes diapazona katalītisko darbību rekombinantajā enzīmā un šūnu analīzēs. Lorlatinibam bija izteikta pretvēža darbība pelēm ar audzēja ksenotransplantātiem, kas ekspresē adatteida mikrocaurulīšu saistītas proteīnveida 4 (EML4) saplūšanas ar ALK 1. variantu (v1), tajā skaitā ALK mutācijām L1196M, G1269A, G1202R un I1171T. Ir zināms, ka divas no šīm ALK mutācijām – G1202R un I1171T – nodrošina rezistenci pret alektinību, brigatinību, ceritinību un krizotinību. Lorlatinibs spēja šķērsot hematoencefālisko barjeru. Lorlatinibs uzrādīja aktivitāti pelēm ar ortotopiskiem EML4-ALK vai EML4-ALK^{L1196M} smadzeņu audzēju implantātiem.

Klīniskā efektivitāte

Iepriekš neārstēts ALK pozitīvs, progresējošs NSŠPV (pētījums CROWN)

Lorlatiniba efektivitāte pacientiem ar ALK pozitīvu, progresējošu NSŠPV, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju metastātiskas slimības ārstēšanai, tika pētīta atklātā, randomizētā, aktīvi kontrolētā daudzcentru pētījumā B7461006 (pētījums CROWN). Pacientu iekļaušanas kritēriji bija Austrumu Sadarbības onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) funkcionālā stāvokļa novērtējuma rādītājs no 0 līdz 2 un ALK pozitīvs NSŠPV, nosakot ar VENTANA ALK (D5F3) CDx testu. Pētījumā varēja piedalīties neiroloģiski stabili pacienti ar ārstētām vai neārstētām asimptomātiskām CNS metastāzēm, ieskaitot leptomeningeālas metastāzes. Pacientiem bija jābūt pabeigtam staru terapijas kursam, ieskaitot stereotaktisku vai parciālu galvas smadzeņu apstarošanu 2 nedēļu laikā pirms randomizācijas, vai visu galvas smadzeņu apstarošanu 4 nedēļu laikā pirms randomizācijas.

Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai iekšķīgi saņemtu 100 mg lorlatiniba vienu reizi dienā vai 250 mg krizotiniba divas reizes dienā. Randomizācija tika stratificēta pēc etniskās piederības (aziātu izcelsmes pacienti, salīdzinot ar neaziātu izcelsmes pacientiem) un CNS metastāžu esamības vai neesamības sākotnējā stāvoklī. Abās grupās ārstēšanu turpināja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Galvenais efektivitātes mērķa kritērija rādītājs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival* – PFS) saskaņā ar maskētu, neatkarīgu centrālo pārskatu (*Blinded Independent Central Review* – BICR) atbilstoši atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju norobežotu audzēju gadījumā (RECIST) 1.1. versijai (v1.1.). Papildu efektivitātes mērķa kritērija rādītāji bija kopējā dzīvildze (*overall survival* – OS), PFS pētnieka vērtējumā, PFS2 un audzēja novērtējums saskaņā ar BICR, ieskaitot objektīvās atbildes reakcijas rādītāju (*objective response rate* – ORR), atbildes reakcijas ilgumu (*duration of response* – DOR) un laiku līdz intrakraniālai audzēja progresēšanai (*time to intracranial progression* – IC-TTP). Pacientiem ar CNS metastāzēm sākotnējā stāvoklī tika noteikti papildu mērķa kritērija rādītāji saskaņā ar BICR – intrakraniālās objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (IC-ORR) un intrakraniālās atbildes reakcijas ilgums (IC-DOR).

Kopumā 296 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar lorlatinību (n=149) vai krizotinību (n=147). Kopējās pētījuma populācijas demogrāfiskais raksturojums bija šāds: vecuma mediāna bija 59 gadi (diapazons: no 26 līdz 90 gadiem), 35% pacientu bija ≥65 gadu vecumā, 59% bija sievietes, baltās rases pārstāvji bija 49%, aziāti bija 44% un melnās rases pārstāvji bija 0,3%. Lielākajai daļai pacientu bija adenokarcinoma (95%), un vairums nekad nebija smēķējuši (59%). Centrālās nervu sistēmas metastāzes saskaņā ar BICR neiroradiologu vērtējumu bija 26% pacientu (n=78): no tiem 30 pacientiem bija izmērāmi CNS bojājumi.

Pētījuma CROWN rezultāti ir apkopoti 3. tabulā. Datu apkopošanas brīdī informācija par OS un PFS2 nebija pilnīga.

3. tabula. Kopējās efektivitātes rezultāti pētījumā CROWN

Efektivitātes rādītājs	Lorlatinibs N=149	Krizotinibs N=147
Novērošanas ilguma mediāna, mēneši (95% TI)^a	18 (16; 20)	15 (13; 18)

Efektivitātes rādītājs	Lorlatinibs N=149	Krizotinibs N=147
Dzīvildze bez slimības progresēšanas saskaņā ar BICR		
Pacientu skaits ar notikumu, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Progresējoša slimība, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
Nāve, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Mediāna, mēneši (95% TI) ^a	NN (NN; NN)	9 (8; 11)
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,28 (0,19; 0,41)	
p vērtība [*]	< 0,0001	
Kopējā dzīvildze		
Pacientu skaits ar notikumu, n (%)	23 (15%)	28 (19%)
Mediāna, mēneši (95% TI) ^a	NN (NN; NN)	NN (NN; NN)
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,72 (0,41; 1,25)	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas pētnieka vērtējumā (INV)		
Pacientu skaits ar notikumu, n (%)	40 (27%)	104 (71%)
Progresējoša slimība, n (%)	34 (23%)	99 (67%)
Nāve, n (%)	6 (4%)	5 (3%)
Mediāna, mēneši (95% TI) ^a	NN (NN; NN)	9 (7; 11)
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,21 (0,14; 0,31)	
p vērtība [*]	< 0,0001	
Kopējā atbildes reakcija saskaņā ar BICR		
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs, n (%)	113 (76%)	85 (58%)
(95% TI) ^c	(68; 83)	(49; 66)
Laiks līdz intrakraniālai audzēja progresēšanai		
Mediāna, mēneši (95% TI) ^a	NN (NN; NN)	16,6 (11; NN)
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,07 (0,03; 0,17)	
Atbildes reakcijas ilgums		
Pacientu skaits ar atbildes reakciju	113	85
Mediāna, mēneši (95% TI) ^a	NN (NN; NN)	11 (9; 13)
Kopējā intrakraniālā atbildes reakcija pacientiem ar izmērāmiem CNS bojājumiem sākotnējā stāvoklī		
	N=17	N=13
Intrakraniālās atbildes reakcijas rādītājs, n (%)	14 (82%)	3 (23%)
(95% TI) ^c	(57; 96)	(5; 54)
Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs	71%	8%
Atbildes reakcijas ilgums		
Pacientu skaits ar atbildes reakciju	14	3
Mediāna, mēneši (95% TI) ^a	NN (NN; NN)	10 (9; 11)
Kopējā intrakraniālā atbildes reakcija pacientiem ar jebkuriem izmērāmiem vai neizmērāmiem CNS bojājumiem sākotnējā stāvoklī		
	N=38	N=40
Intrakraniālās atbildes reakcijas rādītājs, n (%)	25 (66%)	8 (20%)
(95% TI) ^c	(49; 80)	(9; 36)
Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs	61%	15%
Atbildes reakcijas ilgums		
Pacientu skaits ar atbildes reakciju	25	8
Mediāna, mēneši (95% TI) ^a	NN (NN; NN)	9 (6; 11)

Saīsinājumi: BICR=maskēts neatkarīgs centrāls pārskats (*blinded independent central review*); TI=ticamības intervāls; CNS=centrālā nervu sistēma; INV=pētnieka vērtējumā; N/n=pacientu skaits; NN=nav novērtējams.

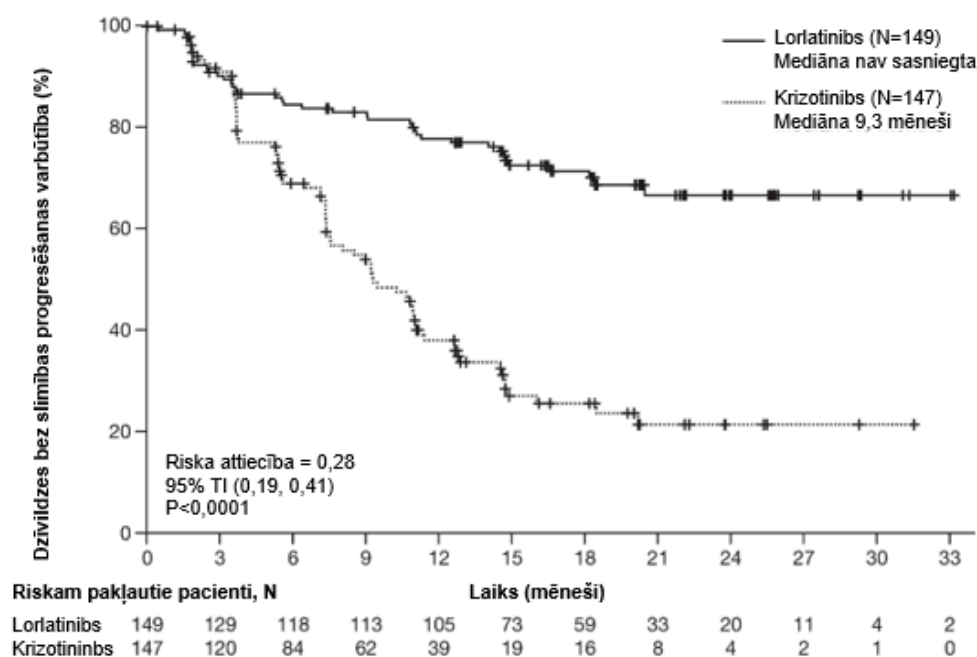
* p vērtība, pamatojoties uz vienpusējo stratificēto *log-rank* testu.

^a Izmantota Brukmaiera (*Brookmeyer*) un Kroulija (*Crowley*) metodoloģija.

^b Riska attiecība, pamatojoties uz Koksas proporcionālā riska modeli; ņemot vērā proporcionālo risku, riska attiecība < 1 liecina par riska rādītāja samazināšanos par labu lorlatinībam.

^c Izmantota precīza metode, pamatojoties uz binomiālo sadalījumu.

1. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna-Meijera likne saskaņā ar



Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls; N/n=pacientu skaits.

Ārstēšanas ar lorlatinibu ieguvums bija līdzīgs visās pacientu sākotnējā stāvokļa un slimības raksturojuma apakšgrupās, ieskaitot pacientus ar CNS metastāzēm sākotnējā stāvoklī (n=38; riska attiecība (*hazard ratio*, HR)=0,2; 95% TI: 0,10-0,43) un pacientus bez CNS metastāzēm sākotnējā stāvoklī (n=111; HR=0,32; 95% TI: 0,20-0,49).

ALK pozitīvs, progresējošs NSŠPV, kas iepriekš ārstēts ar ALK kināzes inhibitoru

Lorlatiniba lietošana, lai ārstētu ALK pozitīvu, progresējošu NSŠPV pēc ārstēšanas ar vienu otrās paaudzes ALK TKI, tika pētīta pētījumā A – vienas grupas, daudzcentru 1./2. fāzes pētījumā. Kopumā 139 pacienti ar ALK pozitīvu, progresējošu NSŠPV pēc ārstēšanas ar vienu otrās paaudzes ALK TKI, tika iekļauti pētījuma 2. fāzes daļā. Pacienti saņēma lorlatinibu iekšķīgi ieteicamajā devā 100 mg vienu reizi dienā nepārtraukti.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs pētījuma 2. fāzes daļā bija ORR, ieskaitot intrakraniālo (*intracranial* – IC)-ORR, saskaņā ar neatkarīgu centrālo pārskatu (*Independent Central Review* – ICR), kas pamatojās uz modificēto RECIST v. 1.1. Sekundārie mērķa kritēriji bija DOR, IC-DOR, laiks līdz audzēja atbildes reakcijai (*time-to-tumour response* – TTR) un PFS.

No 139 ALK pacientiem ar ALK pozitīvu, progresējošu NSŠPV pēc ārstēšanas ar vienu otrās paaudzes ALK TKI 56% bija sieviešu, 48% bija baltās rases pārstāvji, 38% - aziāti, un vecuma mediāna bija 53 gadi (diapazons: 29–83 gadi) ar 16% pacientu \geq 65 gadu vecumā. ECOG funkcionālā stāvokļa rādītāji 96% pacientu sākotnējā stāvoklī bija 0 vai 1. 67% pacientu sākotnējā stāvoklī bija metastāzes smadzenēs. No 139 pacientiem 20% iepriekš saņēma 1 ALK TKI, izņemot krizotinibu, 47% iepriekš saņēma 2 ALK TKI un 33% iepriekš saņēma 3 vai vairāk ALK TKI.

Pētījuma A galvenie efektivitātes rezultāti ir iekļauti 4. un 5. tabulā.

4. tabula. Kopējās efektivitātes rezultāti pētījumā A atkarībā no iepriekšējas ārstēšanas

Efektivitātes rādītājs	Viens iepriekšējs ALK TKI ^a ar iepriekšēju ķīmijterapiju vai bez tās (N = 28)	Divi vai vairāki iepriekšēji ALK TKI ar iepriekšēju ķīmijterapiju vai bez tās (N = 111)
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs ^b (95% TI)	42,9% (24,5; 62,8)	39,6% (30,5; 49,4)
Pilnīga atbildes reakcija, n	1	2
Daļēja atbildes reakcija, n	11	42
Atbildes reakcijas ilgums Mediāna, mēneši (95% TI)	5,6 (4,2; NS)	9,9 (5,7; 24,4)
Dzīvildze bez progresēšanas Mediāna, mēneši (95% TI)	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)

Saīsinājumi: ALK=anaplastiskās limfomas kināze; TI=ticamības intervāls; ICR=neatkarīgs centrāls pārskats (*Independent Central Review*); N/n=pacientu skaits; NS=nav sasniegts; TKI=tirozīnkināzes inhibitori.

^a Alektinibs, brigatinibs vai ceritinibs.

^b Saskaņā ar ICR.

5. tabula. Intrakraniālas* efektivitātes rezultāts pētījumā A atkarībā no iepriekšējas ārstēšanas

Efektivitātes rādītājs	Viens iepriekšējs ALK TKI ^a ar iepriekšēju ķīmijterapiju vai bez tās (N = 9)	Divi vai vairāki iepriekšēji ALK TKI ar iepriekšēju ķīmijterapiju vai bez tās (N = 48)
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs ^b (95% TI)	66,7% (29,9; 92,5)	52,1% (37,2; 66,7)
Pilnīga atbildes reakcija, n	2	10
Daļēja atbildes reakcija, n	4	15
Intrakraniālās atbildes reakcijas ilgums Mediāna, mēneši (95% TI)	NS (4,1; NS)	12,4 (6,0; NS)

Saīsinājumi: ALK=anaplastiskās limfomas kināze; TI=ticamības intervāls; ICR=neatkarīgs centrāls pārskats (*Independent Central Review*); N/n=pacientu skaits; NS=nav sasniegts; TKI=tirozīnkināzes inhibitori.

* Pacientiem ar vismaz vienu izmērāmu metastāzi smadzenēs sākotnējā stāvoklī.

^a Alektinibs, brigatinibs vai ceritinibs.

^b Saskaņā ar ICR.

Kopējā 139 pacientu efektivitātes populācijā 56 pacientiem bija apstiprināta objektīva atbildes reakcija, izmantojot ICR, ar TTR mediānu 1,4 mēneši (diapazons: 1,2–16,6 mēneši). Aziātiem ORR bija 49,1% (95% TI: 35,1; 63,2) un pārējiem – 31,5% (95% TI: 21,1; 43,4). 31 pacientam ar apstiprinātu IC objektīvu audzēja atbildes reakciju un vismaz vienu izmērāmu metastāzi smadzenēs sākotnējā stāvoklī pēc ICR IC-TTR mediāna bija 1,4 mēneši (diapazons: 1,2–16,2 mēneši). Aziātiem IC ORR bija 54,5% (95% TI: 32,2; 75,6) un pārējiem – 46,4% (95% TI: 27,5; 66,1).

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus lorlatinibam visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās plaušu vēža (sīkšūnu un nesīkšūnu vēža) indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības

gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lorlatiniba maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta ātri ar T_{max} mediānu 1,2 stundas pēc vienas 100 mg devas un 2,0 stundas pēc vairāku 100 mg devu lietošanas vienu reizi dienā.

Pēc lorlatiniba tablešu iekšķīgas lietošanas vidējā absolūtā biopieejamība ir 80,8% (90% TI: 75,7; 86,2), salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu.

Lorlatiniba lietošana kopā ar augsta tauku satura un augstas kaloritātes ēdienu izraisīja par 5% lielāku iedarbību nekā lietošana tukšā dūšā. Lorlatinību var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Lietojot 100 mg devu vienu reizi dienā, ģeometriskā vidējā (procentuālais variācijas koeficients [VK]) maksimālā koncentrācija plazmā bija 577 (42) ng/ml un AUC_{24} bija 5650 (39) ng h/ml pacientiem ar vēzi. Ģeometriskais vidējais (% VK) iekšķīgās lietošanas klīrenss bija 17,7 (39) l/h.

Izkliede

In vitro lorlatiniba saistīšanās ar cilvēka plazmas proteīniem ir 66% ar mērenu saistīšanos ar albumīnu vai ar α_1 -skābes glikoproteīnu.

Biotransformācija

Cilvēku organismā kā galvenais lorlatiniba vielmaiņas ceļš ir oksidācija un glikuronizācija. *In vitro* dati liecina, ka lorlatinibs galvenokārt tiek metabolizēts ar CYP3A4 un UGT1A4, ar nelielu CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 un UGT1A3 iesaisti.

Plazmā kā galvenais metabolīts, kas veidoja 21% no cirkulējošās radioaktivitātes, tika novērots lorlatiniba benzoskābes metabolīts, kas radās lorlatiniba amīda un aromātiskā ētera saišu oksidatīvās šķelšanās rezultātā. Oksidatīvās šķelšanās metabolīts ir farmakoloģiski neaktīvs.

Eliminācija

Lorlatiniba eliminācijas pusperiods plazmā pēc vienas 100 mg devas lietošanas bija 23,6 stundas. Aprēķinātais lorlatiniba efektīvais eliminācijas pusperiods plazmā līdzsvara koncentrācijā pēc pašindukcijas beigām bija 14,83 stundas. Pēc 100 mg radioaktīvi iezīmētas lorlatiniba devas iekšķīgas lietošanas vidēji 47,7% radioaktivitātes izdalījās urīnā un 40,9% radioaktivitātes izdalījās ar fecēm, un kopējā vidējā izdalīšanās bija 88,6%.

Neizmainīts lorlatinibs bija galvenā sastāvdaļa cilvēka plazmā un fecēs – attiecīgi 44% un 9,1% no kopējās radioaktivitātes. Mazāk nekā 1% neizmainīta lorlatiniba tika konstatēts urīnā.

Turklāt lorlatinibs ir cilvēka pregnāna-X-receptora (PXR) un cilvēka konstitutīvā androstāna receptora (CAR) induktors.

Linearitāte/nelinearitāte

Pēc vienas devas lorlatiniba sistēmiskā iedarbība (AUC_{inf} un C_{max}) palielinājās atkarībā no devas 10–200 mg devu diapazonā. Ir pieejams maz datu par 10–200 mg devu diapazonu, taču pēc vienas devas lietošanas AUC_{inf} un C_{max} linearitātes novirzes netika novērotas.

Pēc vairākām devām vienu reizi dienā lorlatiniba C_{max} pieauga proporcionāli devai un AUC_{tau} pieauga nedaudz mazāk nekā proporcionāli devu diapazonā no 10 līdz 200 mg vienu reizi dienā.

Turklāt līdzsvara koncentrācijā lorlatinība iedarbība plazmā ir zemāka, nekā to paredz vienas devas farmakokinētika, un tas norāda uz kopējo laika atkarīgo pašindukcijas efektu.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā lorlatinibs tiek metabolizēts aknās, aknu darbības traucējumi var paaugstināt lorlatinība koncentrācijas plazmā. Klīniskie pētījumi tika veikti, izslēdzot pacientus, kuriem ASAT vai ALAT bija $> 2,5 \times \text{NAR}$, vai, kuriem šis rādītājs ļaundabīga pamataudzēja dēļ bija $> 5,0 \times \text{NAR}$, vai arī pacientus, kuriem kopējais bilirubīns bija $> 1,5 \times \text{NAR}$. Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ($n = 50$) lorlatinība iedarbības izmaiņas nebija klīniski nozīmīgas. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama. Informācija par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejama.

Nieru darbības traucējumi

Mazāk nekā 1% no lietotās devas ir noteikts kā neizmainīts lorlatinibs urīnā. Populācijas farmakokinētikas analīze liecina par nedaudz lielāku lorlatinība iedarbību plazmā līdzsvara koncentrācijā un nelielu C_{\max} vērtību palielināšanos pacientiem ar nieru darbības traucējumiem sākotnējā stāvoklī. Pamatojoties uz pētījumu par nieru darbības traucējumiem, pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem sākuma devas pielāgošana nav ieteicama [aGFĀ aprēķināts pēc pētījuma par diētas izmaiņām nieru darbības traucējumu gadījumā (*Modification of Diet in Renal Disease Study*, MDRD) formulas ($\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) \times pacienta ķermeņa virsmas laukums/ $1,73 \geq 30 \text{ ml/min}$]. Šajā pētījumā pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (absolūtais aGFĀ $< 30 \text{ ml/min}$) lorlatinība AUC_{inf} palielinājās par 41%, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (absolūtais aGFĀ $\geq 90 \text{ ml/min}$). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ieteicams lietot mazāku lorlatinība devu, piemēram, sākuma devu 75 mg iekšķīgi vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Informācija par pacientiem, kuriem tiek veikta nieru dialīze, nav pieejama.

Vecums, dzimums, rase, ķermeņa masa un fenotips

Populācijas farmakokinētikas analīze pacientiem ar progresējošu NSSPV un veseliem brīvprātīgajiem liecina, ka vecumam, dzimumam, rasei, ķermeņa masai un fenotipam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz CYP3A5 un CYP2C19.

Sirds elektrofizioloģija

Pētījumā A 2 pacientiem (0,7%) absolūtās QTc (QTcF) vērtības pēc Fridericia korekcijas bija $> 500 \text{ ms}$ un 5 pacientiem (1,8%) QTcF mainījās no sākotnējā stāvokļa par $> 60 \text{ ms}$.

Turklāt vienreizējas iekšķīgas lorlatinība devas lietošanas (50 mg, 75 mg un 100 mg) ar un bez 200 mg itrakonazola vienu reizi dienā ietekme tika novērtēta divvirzienu krusteniskajā pētījumā 16 veseliem brīvprātīgajiem. Vidējais QTc rādītājs šajā pētījumā nepalielinājās novērotās vidējās lorlatinība koncentrācijas gadījumā.

295 pacientiem, kuri saņēma lorlatinību ieteicamajā devā 100 mg vienu reizi dienā un kuriem bija EKG mērījums pētījumā A, lorlatinibs tika pētīts populācijā, no kuras tika izslēgti pacienti ar QTc intervālu $> 470 \text{ msek}$. Šajā pētījuma populācijā maksimālā vidējā PR intervāla vērtība sākotnējā stāvoklī bija 16,4 ms (divpusēja 90% TI augšējā robeža 19,4 ms) (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu). No tiem 7 pacientiem bija sākotnējā stāvokļa PR $> 200 \text{ ms}$. Pēc lorlatinība lietošanas 14% pacientu no 284 pacientiem ar PR intervālu $< 200 \text{ ms}$ novēroja PR intervāla pagarināšanos $\geq 200 \text{ ms}$. PR intervāla pagarināšanās attīstījās atkarībā no koncentrācijas. Atrioventrikulārā blokāde attīstījās 1,0% pacientu.

Pacientiem, kuriem attīstās PR intervāla pagarināšanās, var būt nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Galvenā novērotā toksicitāte bija iekaisums vairākos audos (žurkām – ādas un kakla audos, suņiem – plaušu, trahejas, ādas, limfmezglu un/vai mutes dobuma audos, tajā skaitā apakšžokļa kaulā; saistīts ar leukocītu, fibrinogēna un/vai globulīna līmeņa paaugstināšanos un albumīna līmeņa pazemināšanos) un izmaiņas aizkuņģa dziedzerī (amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanās), hepatobiliārajā sistēmā (ar aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos), tēviņu reproduktīvajā sistēmā, sirds un asinsvadu sistēmā, nierēs un kuņģa un zarnu traktā, perifērajos nervos un CNS (iespējami kognitīvo funkciju traucējumi) lietojot devu, kas līdzvērtīga klīniskajai iedarbībai cilvēkam, lietojot ieteicamo devu). Dzīvniekiem pēc akūtas devas lietošanas (apmēram 2,6 reizes lielākas nekā klīniskā iedarbība cilvēkam pēc vienas 100 mg devas lietošanas, pamatojoties uz C_{max}) tika novērotas arī asinsspiediena, sirdsdarbības ātruma, QRS kompleksa un PR intervāla izmaiņas. Visas atrades mērķa orgānos, izņemot aknu žultsvadu hiperplāziju, bija daļēji vai pilnīgi atgriezeniskas.

Genotoksicitāte

Lorlatinibs nav mutagēns, bet ir aneigēns *in vitro* un *in vivo*, un aneigēnitāti nenovēroja, lietojot devas, kuru iedarbība bija aptuveni 16,5 reizes lielāka nekā klīniskā iedarbība cilvēkam, lietojot 100 mg, pamatojoties uz AUC.

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar lorlatinību nav veikti.

Reproduktīvā toksicitāte

Žurkām un suņiem novēroja sēklinieku kanāliņu cauruļveida deģenerāciju un/vai atrofiju un epididimālas izmaiņas (iekaisumu un/vai vakuolizāciju). Priekšdziedzerī suņiem tika novērota minimāla un viegla dziedera atrofija, lietojot devu, kuras iedarbība ir līdzvērtīga klīniskajai iedarbībai cilvēkam ieteicamās devas gadījumā). Ietekme uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem bija daļēji vai pilnīgi atgriezeniska.

Embrija un augļa toksicitātes pētījumos, kas veikti ar žurkām un trušiem, novēroja palielinātu embrija mirstību, samazinātu augļa ķermeņa masu un malformācijas. Augļa morfoloģiskās patoloģijas bija rotētas ekstremitātes, polidaktīlija, gastrošīze, nieru malformācijas, kupolveida galva, augstas arkveida aukslējas un smadzeņu ventrikulu dilatācija. Iedarbība, lietojot mazākās devas ar ietekmi uz embriju vai augli dzīvniekiem, bija līdzvērtīga klīniskajai iedarbībai cilvēkam, lietojot 100 mg, pamatojoties uz AUC.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Kalcija hidroģēnfosfāts
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Laktozes monohidrāts
Makrogols
Triacetīns
Titāna dioksīds (E171)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

OPA/Al/PVH blisteri ar alumīnija folijas pamatni, kas satur 10 apvalkotās tabletes.

Lorviqua 25 mg apvalkotās tabletes

Katrs iepakojums satur 90 apvalkotās tabletes 9 blisteros.

Lorviqua 100 mg apvalkotās tabletes

Katrs iepakojums satur 30 apvalkotās tabletes 3 blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 6. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 31. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai turpmāk raksturotu lorlatinība efektivitāti pacientiem ar ALK-pozitīvu, progresējušu NSSPV, kas iepriekš netika ārstēti ar ALK inhibitoru, RAĪ iesniegs III fāzes pētījuma CROWN (B7461006) rezultātus, tai skaitā datus par kopējo dzīvildzi, kuros salīdzinās lorlatinību un krizotinību tādos pašos apstākļos. Klīniskā pētījuma ziņojums jāiesniedz līdz:	2025. gada 30. jūnijs

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu lorlatiniba efektivitāti pacientiem, kuriem slimība ir progresējusi pēc alektiniba vai ceritiniba kā pirmās ALK TKI terapijas, RAĪ ir jāveic prospektīvs, vienas grupas pētījums pacientiem vienādos apstākļos (B7461027) un jāiesniedz klīniskā pētījuma ziņojums līdz:	2024. gada 30. jūnijs

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lorviqua 25 mg apvalkotās tabletes
lorlatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg lorlatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1355/003 90 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lorviqua 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lorviqua 25 mg tabletes
lorlatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer (kā RAĪ logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lorviqua 100 mg apvalkotās tabletes
lorlatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lorlatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1355/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lorviqua 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lorviqua 100 mg tabletes
lorlatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer (kā RAĪ logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Lorviqua 25 mg apvalkotās tabletes Lorviqua 100 mg apvalkotās tabletes lorlatinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lorviqua un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lorviqua lietošanas
3. Kā lietot Lorviqua
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lorviqua
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lorviqua un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Lorviqua

Lorviqua satur aktīvo vielu lorlatinibu – zāles, ko lieto pieaugušajiem, lai ārstētu progresējošu plaušu vēža veidu, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV). Lorviqua pieder zāļu grupai, kas inhibē enzīmu, ko sauc par anaplastiskās limfomas kināzi (ALK). Lorviqua tiek nozīmēts tikai pacientiem, kuriem ir izmaiņas ALK gēnā. Skatīt punktu “**Kā darbojas Lorviqua**” tālāk tekstā.

Kādam nolūkam Lorviqua lieto

Lorviqua lieto, lai ārstētu pieaugušos ar plaušu vēža veidu, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV). To lieto, ja Jūsu plaušu vēzis:

- ir ALK pozitīvs – tas nozīmē, ka Jūsu vēža šūnām ir bojājums gēnā, kas veido enzīmu, ko sauc par ALK (anaplastiskās limfomas kināze); skatīt punktu “**Kā darbojas Lorviqua**” tālāk tekstā; un
- tas ir progresējis.

Lorviqua var nozīmēt Jums ja:

- Jūs iepriekš neesat ārstēts ar ALK inhibitoru vai
- Jūs iepriekš saņēmət ārstēšanu ar zālēm, ko sauc par alektinibu vai ceritinibu, kas ir ALK inhibitori, vai
- Jūs iepriekš saņēmət ārstēšanu ar krizotinibu un pēc tam ar citu ALK inhibitoru.

Kā darbojas Lorviqua

Lorviqua nomāc noteikta veida enzīmu, ko sauc par tirozīnkināzi, un izraisa vēža šūnu bojāeju pacientiem, kuriem ir izmaiņas ALK gēnos. Lorviqua tiek nozīmēts tikai pacientiem, kuru slimība ir radusies no izmaiņām ALK tirozīnkināzes gēnā.

Ja Jums ir jebkādi jautājumi par to, kā darbojas Lorviqua vai kāpēc šīs zāles Jums ir nozīmētas, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Lorviqua lietošanas

Nelietojiet Lorviqua šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret lorlatinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm:
 - rifampicīns (lieto tuberkulozes ārstēšanai);
 - karbamazepīns, fenitoīns (lieto epilepsijas ārstēšanai);
 - enzalutamīds (lieto priekšdziedzera vēža ārstēšanai);
 - mitotāns (lieto virsnieru dziedzera vēža ārstēšanai);
 - zāles, kas satur divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*, augu izcelsmes līdzeklis).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lorviqua lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir augsts holesterīna vai triglicerīdu līmenis asinīs;
- ja Jums ir augsts enzīmu, kas pazīstami kā amilāze vai lipāze, līmenis asinīs vai stāvoklis, ko sauc par pankreatītu, kas var izraisīt šo enzīmu līmeņu paaugstināšanos;
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi, tajā skaitā sirds mazspēja, lēna sirdsdarbība, vai elektrokardiogrammas (EKG) rezultāti ir parādījuši, ka Jums ir sirds elektriskās aktivitātes traucējumi, kas pazīstami kā pagarināts PR intervāls vai AV blokāde;
- ja Jums ir klepus, sāpes krūtīs, elpas trūkums vai elpošanas simptomu pasliktināšanās vai kādreiz ir bijis plaušu stāvoklis, ko sauc par pneimonītu;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir augsts cukura līmenis asinīs.

Ja neesat pārliccināts, pirms Lorviqua lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas:

- sirdsdarbības traucējumi. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam par izmaiņām sirdsdarbībā (ātrs vai lēns pulss), reiboni, ģīboni vai elpas trūkumu. Šie simptomi var norādīt uz sirdsdarbības traucējumiem. Ārsts var izmeklēt Jūs, lai ārstēšanas laikā ar Lorviqua noteiktu, vai Jums nav sirdsdarbības traucējumu. Ja rezultāti ir patoloģiski, ārsts var izlemt samazināt Jūsu Lorviqua devu vai pārtraukt ārstēšanu;
- runas problēmas, apgrūtināta runāšana, tajā skaitā neskaidra vai lēna runa. Ārsts var turpināt izmeklējumus un var nolemt samazināt Lorviqua devu vai pārtraukt ārstēšanu;
- garīgā stāvokļa izmaiņas, garastāvokļa vai atmiņas traucējumi, piemēram, izmaiņas garastāvoklī (tajā skaitā depresija, eiforija un garastāvokļa svārstības), aizkaitināmība, agresija, uzbudinājums, trauksme vai personības izmaiņas un apjukuma epizodes vai realitātes izjūtas zudums, piemēram, realitātē nepastāvošu lietu konstatēšana, redzēšana vai dzirdēšana. Ārsts var turpināt izmeklēšanu un var nolemt samazināt Lorviqua devu vai pārtraukt ārstēšanu;
- sāpes mugurā vai vēderā, ādas un acu dzelte, slikta dūša vai vemšana. Šie simptomi var būt pankreatīta pazīmes. Ārsts var turpināt izmeklējumus un nolemt samazināt Lorviqua devu;
- klepus, sāpes krūtīs vai esošo elpošanas simptomu pasliktināšanās. Ārsts var turpināt izmeklējumus un ārstēt Jūs ar citām zālēm, piemēram, antibiotikām un steroīdiem. Ārsts var nolemt samazināt Lorviqua devu vai pārtraukt ārstēšanu;
- galvassāpes, reibonis, neskaidra redze, sāpes krūtīs vai elpas trūkums. Šie simptomi var būt augsta asinsspiediena pazīmes. Ārsts var turpināt izmeklējumus un ārstēt Jūs ar zālēm asinsspiediena kontrolei. Ārsts var izlemt samazināt Lorviqua devu vai pārtraukt ārstēšanu;
- spēcīgas slāpes, nepieciešamība urinēt biežāk nekā parasti, spēcīgs izsalkums, slikta dūša, vājums vai nogurums, vai apjukums. Šie simptomi var būt pazīmes augstam cukura līmenim asinīs. Ārsts var turpināt izmeklējumus un ārstēt Jūs ar zālēm cukura līmeņa kontrolei asinīs. Ārsts var izlemt samazināt Lorviqua devu vai pārtraukt ārstēšanu.

Ārsts var veikt turpmākus izvērtējumus un izlemt samazināt Lorviqua devu vai pārtraukt ārstēšanu, ja Jums:

- attīstās aknu darbības traucējumi. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja jūtaties noguris vairāk nekā parasti, āda un acu baltumi kļūst dzelteni, urīns kļūst tumšs vai brūns (tējas krāsa), ir slikta

- dūša, vemšana vai samazināta ēstgriba, sāpes vēderā labajā pusē, nieze vai zilumi rodas vieglāk nekā parasti. Ārsts var veikt asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību;
- ir nieru darbības traucējumi.

Sīkāku informāciju skatīt 4. punktā “**Iespējamās blakusparādības**”.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles ir paredzētas tikai pieaugušajiem un tās nedrīkst dot bērniem un pusaudžiem.

Analīzes un izmeklējumi

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas laikā Jums veiks asins analīzes. Šīs analīzes ir paredzētas, lai pārbaudītu holesterīna, triglicerīdu un enzīmu amilāzes vai lipāzes līmeni Jūsu asinīs pirms Lorviqua lietošanas uzsākšanas un regulāri terapijas laikā.

Citas zāles un Lorviqua

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot, tajā skaitā par augu izcelsmes zālēm un bezrecepšu zālēm. Tas nepieciešams tādēļ, ka Lorviqua var ietekmēt dažu citu zāļu darbību. Dažas zāles arī var ietekmēt Lorviqua darbību.

Lorviqua nedrīkst lietot kopā ar noteiktām zālēm. Šīs zāles ir uzskaitītas sadaļā “**Nelietojiet Lorviqua šādos gadījumos**” 2. punkta sākumā.

Īpaši pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- boceprevīrs – zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanai;
- bupropions - zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai vai lai palīdzētu atmet smēķēšanu;
- dihidroergotamīns, ergotamīns - zāles, ko lieto migrēnas galvassāpju ārstēšanai;
- efavirens, kobicistats, ritonavīrs, paritaprevīrs kombinācijā ar ritonavīru un ombitasvīru un/vai dasabuvīru, kā arī ritonavīrs kombinācijā ar elvitegravīru, indinavīru, lopinavīru vai tipranavīru – zāles, ko lieto AIDS/HIV ārstēšanai;
- ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols – zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai. Arī troleandomicīns – zāles, ko lieto dažu bakteriālu infekciju veidu ārstēšanai;
- hinidīns – zāles, ko lieto neregulāras sirdsdarbības un citu sirds slimību ārstēšanai;
- pimozīds – zāles, ko lieto garīgās veselības problēmu ārstēšanai;
- alfentanils un fentanils – zāles, ko lieto smagu sāpju ārstēšanai;
- ciklosporīns, sirolīms, takrolīms – zāles, ko lieto orgānu transplantācijā orgānu atgrūšanas profilaksei.

Lorviqua kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstējoties ar Lorviqua, Jūs nedrīkstat dzert greipfrūtu sulu vai uzturā lietot greipfrūtus, jo tas var mainīt Lorviqua daudzumu organismā.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- **Kontracepcija – informācija sievietēm**
Šo zāļu lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Ja Jums var būt bērni, Jums jāizmanto ļoti efektīva kontracepcijas metode (piemēram, tāda dubultbarjeras kontracepcija kā prezervatīvs un diafragma) ārstēšanas laikā un vismaz 5 nedēļas pēc terapijas beigām. Lorlatinibs var samazināt hormonālās kontracepcijas metožu (piemēram, pretapaugļošanās tabletes) efektivitāti, tāpēc hormonālo kontracepciju nevar uzskatīt par ļoti efektīvu. Ja nav iespējams izvairīties no hormonālās kontracepcijas, tā ir jālieto kopā ar prezervatīvu. Konsultējieties ar ārstu par kontracepcijas metodēm, kas piemērotas Jums un Jūsu partnerim.
- **Kontracepcija – informācija vīriešiem**
Ārstējoties ar Lorviqua, Jūs nedrīkstat kļūt par bērna tēvu, jo šīs zāles var kaitēt bērnam. Ja pastāv iespēja, ka šo zāļu lietošanas laikā Jūs varat kļūt par bērna tēvu, Jums ir jāizmanto prezervatīvs ārstēšanās laikā un vismaz 14 nedēļas pēc terapijas beigām. Konsultējieties ar ārstu par kontracepcijas metodēm, kas piemērotas Jums un Jūsu partneri.
- **Grūtniecība**
 - Nelietojiet Lorviqua, ja esat grūtniece. Tas ir tāpēc, ka tas var kaitēt Jūsu bērnam.

- Ja Jūsu vīriešu dzimuma partneris tiek ārstēts ar Lorviqua, ārstēšanās laikā un vismaz 14 nedēļas pēc terapijas pabeigšanas viņam jālieto prezervatīvs.
- Ja šo zāļu lietošanas laikā vai 5 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.

- **Barošana ar krūti**

Nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr lietojat šīs zāles un 7 dienas pēc pēdējās devas lietošanas. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai Lorviqua var nonākt mātes pienā un tādējādi kaitēt Jūsu bērnam.

- **Fertilitāte**

Lorviqua var ietekmēt vīriešu fertilitāti. Pirms Lorviqua lietošanas konsultējieties ar ārstu par fertilitātes saglabāšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lorviqua lietošanas laikā Jums jāievēro īpaša piesardzība, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jo šīm zālēm ir ietekme uz garīgo stāvokli.

Lorviqua satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Lorviqua satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 25 mg vai 100 mg tabletē, – būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Lorviqua

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

- Ieteicamā deva ir viena 100 mg tablete iekšķīgi vienu reizi dienā.
- Lietojiet devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu.
- Jūs varat lietot tabletes neatkarīgi no ēdienreizēm, vienmēr izvairoties no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas.
- Norijiet tabletes veselas un nesakodiet, nesakošļājiet un neizšķīdiniet tabletes.
- Dažreiz ārsts var samazināt devu, īslaicīgi pārtraukt ārstēšanu vai pilnīgi pārtraukt terapiju, ja jūtaties slikti.

Ja pēc Lorviqua lietošanas rodas vemšana

Ja pēc Lorviqua devas lietošanas Jums rodas vemšana, nelietojiet papildu devu; lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Ja esat lietojis Lorviqua vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Lorviqua

Ja esat aizmirsis lietot tableti, rīkojieties atkarībā no tā, cik ilgi palicis līdz nākamās devas lietošanai.

- Ja nākamā deva ir jālieto pēc 4 stundām vai vēlāk, lietojiet aizmirsto tableti, tiklīdz atceraties. Pēc tam nākamo tableti lietojiet parastajā laikā.
- Ja nākamā deva ir jālieto mazāka nekā pēc 4 stundām, izlaidiet aizmirsto tableti. Pēc tam nākamo tableti lietojiet parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Lorviqua

Ir svarīgi lietot Lorviqua katru dienu tik ilgi, kamēr ārsts Jums to iesaka. Ja Jūs nevarat lietot zāles tā, kā parakstījis ārsts, vai arī Jums šķiet, ka zāles vairs nav nepieciešamas, nekavējoties sazinieties ar

savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas jebkura no tālāk minētajām blakusparādībām (skatīt arī 2. punktu “**Kas Jums jāzina pirms Lorviqua lietošanas**”). Ārsts var samazināt devu, īslaicīgi pārtraukt ārstēšanu vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu šādos gadījumos:

- klepus, elpas trūkums, sāpes krūtīs vai elpošanas traucējumu pastiprināšanās;
- lēns pulss (50 sitieni minūtē vai lēnāks), nogurums, reibonis, vājums vai samaņas zudums;
- sāpes vēderā, sāpes mugurā, slikta dūša, vemšana, nieze vai ādas un acu dzelte;
- garīgā stāvokļa izmaiņas; kognitīvās izmaiņas, tajā skaitā apjukums, atmiņas zudums un samazināta koncentrēšanās spēja; garastāvokļa izmaiņas, tajā skaitā aizkaitināmība un garastāvokļa svārstības; runas izmaiņas, tajā skaitā apgrūtināta runāšana, piemēram, neskaidra vai lēna runa; vai realitātes izjūtas zudums, piemēram, realitātē neeksistējošu lietu konstatēšana, redzēšana vai dzirdēšana.

Citas Lorviqua blakusparādības var būt šādas.

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- holesterīna vai triglicerīdu (asinīs esošās taukvielas, ko var noteikt asins analīzēs) līmeņa paaugstināšanās;
- ekstremitātes vai ādas pietūkums;
- problēmas ar acīm, piemēram, apgrūtināta redze ar vienu vai abām acīm, dubultošanās vai gaismas zibšņu uztveršana;
- problēmas ar nerviem rokās un kājās, piemēram, sāpes, nejutīgums, neparastas sajūtas, piemēram, dedzināšana, smeldze un durstīšana, apgrūtināta staigāšana vai apgrūtināta parastu ikdienas aktivitāšu veikšana, piemēram, rakstīšana;
- paaugstināts tādu enzīmu kā lipāzes un/vai amilāzes līmenis asinīs, ko var noteikt asins analīzēs;
- samazināts sarkano asins šūnu skaits, ko sauc par anēmiju, un ko var noteikt asins analīzēs;
- caureja;
- aizcietējums;
- sāpes locītavās;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- galvassāpes;
- izsitumi;
- sāpes muskuļos;
- asinsspiediena paaugstināšanās.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- cukura līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lorviqua

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts blistera folijas un kartona kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai ir bijis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lorviqua satur

- Aktīvā viela ir lorlatinibs.

Lorviqua 25 mg: katra apvalkotā tablete (tablete) satur 25 mg lorlatiniba.

Lorviqua 100 mg: katra apvalkotā tablete (tablete) satur 100 mg lorlatiniba.

- Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, kalcija hidroģēnfosfāts, nātrijs cietes glikolāts, magnija stearāts.

Tabletes apvalks: hipromeloze, laktozes monohidrāts, makrogols, triacetīns, titāna dioksīds (E171), melnais dzelzs oksīds (E172) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Skatīt "Lorviqua satur laktozi" un "Lorviqua satur nātriju" 2. punktā.

Lorviqua ārējais izskats un iepakojums

Lorviqua 25 mg ir apaļas, gaiši rozā apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu "Pfizer" vienā pusē un iespiestu uzrakstu "25" un "LLN" otrā pusē.

Lorviqua 25 mg ir pieejams 10 tablešu blisteros, kas iepakoti kastītēs pa 90 tabletēm (9 blisteri).

Lorviqua 100 mg ir ovālas, tumši rozā apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu "Pfizer" vienā pusē un iespiestu uzrakstu "LLN 100" otrā pusē.

Lorviqua 100 mg ir pieejams 10 tablešu blisteros, kas iepakoti kastītēs pa 30 tabletēm (3 blisteri).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Beļģija

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Betriebsstätte Freiburg

Mooswaldallee 1

79090 Freiburg

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.