

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lorviqua 25 mg pilloli miksija b'rita
Lorviqua 100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Lorviqua 25 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg ta' lorlatinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 1.58 mg ta' lattożju monoidrat.

Lorviqua 100 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' lorlatinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 4.20 mg ta' lattożju monoidrat.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Lorviqua 25 mg pilloli miksija b'rita

Pillola roża ċar, tonda (8 mm), miksija b'rita ta' rilaxx immedjat, imnaqqxa b'"Pfizer" fuq naħa waħda u "25" u "LLN" fuq in-naħa l-oħra.

Lorviqua 100 mg pilloli miksija b'rita

Pillola roża skur, ovali (8.5 × 17 mm), miksija b'rita ta' rilaxx immedjat, imnaqqxa b'"Pfizer" fuq naħa waħda u "LLN 100" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Lorviqua bħala monoterapija huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC, *non small cell lung cancer*) pożittiv għall-kinazi tal-limfoma anaplastika (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*) li ma kinux inġhataw kura b'inibitur ta' ALK preċedement.

Lorviqua bhala monoterapija huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'NSCLC avvanzat pozzittiv għall-ALK li l-marda tagħhom ipprogressat wara:

- alectinib jew ceritinib bhala l-ewwel terapija tal-inibitur tat-tirozina kinazi (TKI) għall-ALK; jew
- crizotinib u tal-inqas TKI ieħor għall-ALK.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura b'lorlatinib għandha tinbeda u tkun taħt is-sorveljanza ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Hija meħtieġa l-osservazzjoni ta' NSCLC pozzittiv għal ALK meta jiġu biex jintgħazlu pazjenti biex jieħdu l-kura b'lorlatinib minhabba li ntwera li dawn il-pazjenti biss jibbenefikaw minnha. L-evalwazzjoni ta' NSCLC pozzittiv għal ALK għandha titwettaq minn laboratorji bi profiċjenza murija fit-teknoloġija speċifika użata. Prestazzjoni mhux xierqa tal-assaġġ tista' twassal għal riżultati ta' testijiet li ma jkunux affidabbli.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 100 mg lorlatinib li tittiehed darba kuljum mill-ħalq.

Tul tal-kura

Il-kura b'lorlatinib għandha tkompli sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Dozi ttardjati jew maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' lorlatinib, din għandha tittiehed malli l-pazjent jiftakar sakemm ma jkunx għad fadal inqas minn 4 sigħat għad-doża li jmiss, f'liema każ il-pazjent ma għandux jieħu d-doża li jkun nesa jieħu. Il-pazjenti ma għandhomx jieħdu żewġ dozi fl-istess ħin biex ipattu għal doża li jkunu nsew jieħdu.

Modifiki tad-doża

Jista' jkun hemm bżonn ta' interruzzjoni fid-doża għall-jew tnaqqis fid-doża abbażi tas-sigurtà u t-tollerabilità individwali. Il-livelli tat-tnaqqis fid-doża ta' lorlatinib huma pprezentati fil-qosor hawn taħt:

- L-ewwel tnaqqis fid-doża: 75 mg li tittiehed mill-ħalq darba kuljum
- It-tieni tnaqqis fid-doża: 50 mg li tittiehed mill-ħalq darba kuljum

Lorlatinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk il-pazjent ma jkunx jista' jittollera d-doża ta' 50 mg li tittiehed mill-ħalq darba kuljum.

Ir-rakkomandazzjonijiet għall-modifika tad-doża minhabba tossiċitajiet u għall-pazjenti li jiżviluppaw imblukkar atriyoventrikulari (AV) huma provduti fit-Tabella 1.

Tabella 1. Modifiki rakkomandati fid-doża ta' lorlatinib għal reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa ^a	Doża ta' lorlatinib
Iperkolesterolemija jew ipertrigliceridemija	
Iperkolesterolemija hafifa (kolesterol bejn l-ULN u 300 mg/dL jew bejn l-ULN u 7.75 mmol/L)	Introduċi jew immodifika t-terapija li tnaqqas il-lipidi ^b skont l-informazzjoni rispettiva dwar l-għoti; kompli lorlatinib fl-istess doża.
<u>JEW</u>	
Iperkolesterolemija moderata (kolesterol bejn 301 u 400 mg/dL jew bejn	

Tabella 1. Modifiki rakkomandati fid-doża ta' lorlatinib għal reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa^a	Doża ta' lorlatinib
<p>7.76 u 10.34 mmol/L)</p> <p><u>JEW</u></p> <p>Ipertrigliceridemija ħafifa (trigliceridi bejn 150 u 300 mg/dL jew 1.71 u 3.42 mmol/L)</p> <p><u>JEW</u></p> <p>Ipertrigliceridemija moderata (trigliceridi bejn 301 u 500 mg/dL jew 3.43 u 5.7 mmol/L)</p>	
<p>Iperkolesterolemija severa (kolesterol bejn 401 u 500 mg/dL jew bejn 10.35 u 12.92 mmol/L)</p> <p><u>JEW</u></p> <p>Ipertrigliceridemija severa (trigliceridi bejn 501 u 1,000 mg/dL jew 5.71 u 11.4 mmol/L)</p>	<p>Introduci l-użu ta' terapija li tnaqqas il-lipidi^b; jekk attwalment tinsab fuq terapija li tnaqqas il-lipidi, zid id-doża ta' din it-terapija^b skont l-informazzjoni rispettiva dwar l-ghoti; jew aqleb għal terapija ġdida li tnaqqas il-lipidi^b. Kompli lorlatinib fl-istess doża mingħajr interruzzjoni.</p>
<p>Iperkolesterolemija ta' periklu għall-ħajja (kolesterol ta' aktar minn 500 mg/dL jew ta' aktar minn 12.92 mmol/L)</p> <p><u>JEW</u></p> <p>Ipertrigliceridemija ta' periklu għall-ħajja (trigliceridi ta' aktar minn 1,000 mg/dL jew ta' aktar minn 11.4 mmol/L)</p>	<p>Introduci l-użu ta' terapija li tnaqqas il-lipidi^b jew zid id-doża ta' din it-terapija^b skont l-informazzjoni rispettiva dwar l-ghoti jew aqleb għal terapija ġdida li tnaqqas il-lipidi^b. Waqqaf lorlatinib sal-irkupru tal-iperkolesterolemija u/jew tal-ipertrigliceridemija għal grad ta' severità moderata jew ħafifa.</p> <p>Erga' pprova bl-istess doża ta' lorlatinib filwaqt li timmassimizza t-terapija li tnaqqas il-lipidi^b skont l-informazzjoni rispettiva dwar l-ghoti.</p> <p>F'każ ta' rikorrenza ta' iperkolesterolemija u/jew ta' ipertrigliceridemija minkejja t-terapija massima għat-tnaqqas tal-lipidi^b skont l-informazzjoni rispettiva dwar l-ghoti, naqqas lorlatinib b'livell ta' doża waħda.</p>
<p>Effetti tas-sistema nervuża ċentrali (CNS, <i>central nervous system</i>) (li jinkludu effetti psikotiċi u tibdil fil-konjizzjoni, fil-burdata, fl-istat mentali jew fid-diskors)</p>	
<p>Grad 2: Moderat</p> <p><u>JEW</u></p> <p>Grad 3: Sever</p>	<p>Waqqaf id-doża sakemm it-tossicità tonqos għall-Grad 1 jew inqas. Imbagħad erga' ibda lorlatinib fil-livell ta' doża aktar baxxa li jkun imiss.</p>
<p>Grad 4: Ta' periklu għall-ħajja/Intervent urgenti indikat</p>	<p>Waqqaf lorlatinib b'mod permanenti.</p>
<p>Żieda fil-Lipazi/Amilazi</p>	
<p>Grad 3: Sever</p> <p><u>JEW</u></p> <p>Grad 4: Ta' periklu għall-ħajja/Intervent urgenti indikat</p>	<p>Waqqaf lorlatinib sakemm il-livell tal-lipazi jew tal-amilazi jerga' lura għal-linja bażi. Imbagħad erga' ibda lorlatinib fil-livell ta' doża aktar baxxa li jkun imiss.</p>

Tabella 1. Modifiki rakkomandati fid-doża ta' lorlatinib għal reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa^a	Doża ta' lorlatinib
Mard tal-pulmun interstizjali (ILD, <i>interstitial lung disease</i>)/Pulmonite	
Grad 1: Ħafif <u>JEW</u>	Waqqaf lorlatinib sakemm is-sintomi jerggħu lura għal-linja bażi u kkunsidra l-għoti ta' kortikosteroidi. Erga' ibda lorlatinib fil-livell ta' doża aktar baxxa li jkun imiss.
Grad 2: Moderat	Waqqaf lorlatinib b'mod permanenti f'każ ta' rikorrenza ta' ILD/pulmonite jew jekk ma jgħaddux wara 6 ġimgħat ta' waqfien ta' kura b'lorlatinib u kura bi steroidi.
Grad 3: Sever <u>JEW</u>	Waqqaf lorlatinib b'mod permanenti.
Grad 4: Ta' periklu għall-ħajja/Intervent urġenti indikat	
Titwil tal-intervall tal-PR/Imblukkar atriyoventrikulari (AV)	
Imblukkar AV tal-ewwel grad: Mingħajr sintomi	Kompli lorlatinib fl-istess doża mingħajr interruzzjoni. Ikkunsidra l-effetti ta' prodotti mediċinali konkomitanti, u evalwa u kkoreġi l-iżbilanċ fl-elettroliti li jista' jtawwal l-intervall tal-PR. Immonitorja mill-qrib l-ECG/sintomi potenzjalment relatati ma' imblukkar AV.
Imblukkar AV tal-ewwel grad: Bis-sintomi	Waqqaf lorlatinib. Ikkunsidra l-effetti ta' prodotti mediċinali konkomitanti, u evalwa u kkoreġi l-iżbilanċ fl-elettroliti li jista' jtawwal l-intervall tal-PR. Immonitorja mill-qrib l-ECG/sintomi potenzjalment relatati ma' imblukkar AV. Jekk is-sintomi jgħaddu, erga' ibda lorlatinib fil-livell ta' doża aktar baxxa li jkun imiss.
Imblukkar AV tat-tieni grad Mingħajr sintomi	Waqqaf lorlatinib. Ikkunsidra l-effetti ta' prodotti mediċinali konkomitanti, u evalwa u kkoreġi l-iżbilanċ fl-elettroliti li jista' jtawwal l-intervall tal-PR. Immonitorja mill-qrib l-ECG/sintomi potenzjalment relatati ma' imblukkar AV. Jekk ECG sussegwenti ma turix imblukkar AV tat-tieni grad, erga' ibda lorlatinib fil-livell ta' doża aktar baxxa li jkun imiss.
Imblukkar AV tat-tieni grad Bis-sintomi	Waqqaf lorlatinib. Ikkunsidra l-effetti ta' prodotti mediċinali konkomitanti, u evalwa u kkoreġi l-iżbilanċ fl-elettroliti li jista' jtawwal l-intervall tal-PR. Irreferi għall-osservazzjoni u għall-monitoraġġ kardijaku. Ikkunsidra t-tqegħid ta' pacemaker jekk l-imblukkar AV sintomatiku jippersisti. Jekk is-sintomi u l-imblukkar AV tat-tieni grad jgħaddu jew jekk il-pazjenti jerggħu lura għal imblukkar AV tal-ewwel grad mingħajr sintomi, erga' ibda lorlatinib fil-livell ta' doża aktar baxxa li jkun imiss.

Tabella 1. Modifiki rakkomandati fid-doża ta' lorlatinib għal reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa^a	Doża ta' lorlatinib
Imblukkar AV totali	<p>Waqqaf lorlatinib. Ikkunsidra l-effetti ta' prodotti mediċinali konkomitanti, u evalwa u kkoreġi l-iżbilanċ fl-elettroliti li jista' jtawwal l-intervall tal-PR. Irreferi għall-osservazzjoni u għall-monitoraġġ kardijaku. It-tqegħid ta' pacemaker jista' jiġi indikat għal sintomi severi assoċjati ma' imblukkar AV. Jekk l-imblukkar AV ma jgħaddix, jista' jiġi kkunsidrat it-tqegħid ta' pacemaker permanenti.</p> <p>Jekk jitqiegħed pacemaker, erġa' ibda lorlatinib fid-doża sħiħa. Jekk ma jitqiegħedx pacemaker, erġa' ibda lorlatinib fil-livell ta' doża aktar baxxa li jkun imiss biss meta s-sintomi jgħaddu, u l-intervall tal-PR ikun ta' inqas minn 200 msek.</p>
Pressjoni għolja	
Grad 3 (SBP akbar minn jew ugwali għal 160 mmHg jew DBP akbar minn jew ugwali għal 100 mmHg; intervent mediku indikat; indikata aktar minn mediċina waħda kontra l-pressjoni għolja, jew terapija aktar intensiva minn dik użata preċedentement)	<p>Waqqaf lorlatinib sakemm il-pressjoni għolja tinzel għal Grad 1 jew inqas (SBP ta' inqas minn 140 mmHg u DBP ta' inqas minn 90 mmHg), imbagħad erġa' ibda lorlatinib bl-istess doża.</p> <p>Jekk jerga' jkun hemm pressjoni għolja ta' Grad 3, waqqaf lorlatinib sakemm tinzel lura għal Grad 1 jew inqas, u erġa' ibdih b'doża aktar baxxa.</p> <p>Jekk ma jistax jinkiseb kontroll adegwat tal-pressjoni għolja bl-aħjar ġestjoni medika, waqqaf lorlatinib b'mod permanenti.</p>
Grad 4 (Konsegwenzi ta' theddida għall-ħajja, indikat intervent urġenti)	<p>Waqqaf lorlatinib sakemm tinzel lura għal Grad 1 jew inqas, u erġa' ibdih b'doża aktar baxxa jew waqqaf lorlatinib b'mod permanenti.</p> <p>Jekk jerga' jkun hemm pressjoni għolja ta' Grad 4, waqqaf lorlatinib b'mod permanenti.</p>
Iperglicemija	
Grad 3 <u>JEW</u>	<p>Waqqaf lorlatinib sakemm l-iperglicemija tiġi kkontrollata b'mod adegwat, imbagħad erġa' ibda lorlatinib f'doża waħda aktar baxxa.</p>
Grad 4 (Iperglicemija persistenti li tkun oġhla minn 250 mg/dL minkejja l-aqwa terapija kontra l-iperglicemija)	<p>Jekk ma jistax jinkiseb kontroll adegwat tal-iperglicemija bl-aħjar ġestjoni medika, waqqaf lorlatinib b'mod permanenti.</p>
Reazzjonijiet avversi oħra	
Grad 1: Hafif <u>JEW</u>	<p>Ikkunsidra l-ebda modifika fid-doża jew naqqas bil-livell ta' doża aktar baxxa li jkun imiss, kif klinikament indikat.</p>
Grad 2: Moderat	
Tal-Grad 3 jew aktar: Sever	<p>Waqqaf lorlatinib sakemm is-sintomi jerggħu lura għall-Grad 2 jew inqas jew fil-linja bażi. Imbagħad erġa' ibda lorlatinib fil-livell ta' doża aktar baxxa li jkun imiss.</p>

Abbrevjazzjonijiet: CNS= sistema nervuża ċentrali; CTCAE=Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi; DBP=pressjoni diastolika tad-demem; ECG=elettrokardjogramma; HMG CoA=3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A; NCI=Istitut Nazzjonali tal-Kanċer; SBP=pressjoni sistolika tad-demem, ULN=l-oġhla limitu tan-normal.

^a Il-kategoriji tal-grad huma bbażati fuq klassifikazzjonijiet CTCAE ta' NCI.

^b Terapija li tnaqqas il-lipidi tista' tinkludi: Inibitur tal-HMG CoA reductase, acidu nikoṡiniku, derivattivi tal-acidu fibriku, jew esteri etiliċi ta' acidi xaħmin ta' omega-3.

Inibituri qawwija taċ-ċitokromju P-450 (CYP) 3A4/5

L-użu konkomitanti ta' lorlatinib ma' prodotti mediċinali li huma inibituri qawwija ta' CYP3A4/5 u ma' prodotti tal-meraġ tal-grejpfrut jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' lorlatinib fil-plażma. Għandu jiġi kkunsidrat prodott mediċinali konkomitanti alternattiv b'inqas potenzjali li jinibixxi s-CYP3A4/5 (ara sezzjoni 4.5). F'każ li jkun hemm bżonn tal-għoti konkomitanti ta' inibitur qawwi ta' CYP3A4/5, id-doża tal-bidu ta' lorlatinib ta' 100 mg darba kuljum għandha titnaqqas għal doża ta' 75 mg darba kuljum (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2). Jekk jitwaqqaf l-użu konkomitanti tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4/5, lorlatinib għandu jitkompla fid-doża li kienet qiegħda tintuża qabel inbeda l-inibitur qawwi ta' CYP3A4/5 u wara perjodu ta' tneħħija ta' bejn 3 u 5 half-lives tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4/5.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

Minħabba d-data limitata f'din il-popolazzjoni, ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża għal pazjenti ta' aktar minn 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ għal pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi u b'indeboliment tal-kliewi haġif jew moderat [rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR - *estimated glomerular filtration rate*) assoluta: ≥ 30 mL/min]. Hi rakkomandata doża mnaqqsa ta' lorlatinib f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (eGFR assoluta < 30 mL/min), eż. doża tal-bidu ta' 75 mg li tittiehed mill-ħalq darba kuljum (ara sezzjoni 5.2). M'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli għal pazjenti li jkunu jinsabu fuq dijaliżi tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża mhux rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied haġif. Ma hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar lorlatinib f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever. Għalhekk, lorlatinib mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat sa sever (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lorlatinib f'pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Lorviqua huwa għall-użu orali.

Il-pazjenti għandhom jiġu mhegġa jiehdu d-doża tagħhom ta' lorlatinib bejn wieħed u ieħor l-istess hin kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli għandhom jinbelghu shaħ (il-pilloli ma għandhomx jintmagħdu, jitfarrku jew jinqasqu qabel jinbelghu). L-ebda pillola m'għandha tinbela' jekk tkun miksur, maqsuma, jew jekk ma tkunx intatta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal lorlatinib jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-użu konkomitanti ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4/5 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Iperlipidemija

L-użu ta' lorlatinib għe assoċjat ma' żidiet fil-kolesterol u fit-trigliceridi fis-serum (ara sezzjoni 4.8). Iż-żmien medjan għal okkorrenza ta' żieda severa fil-kolesterol u fit-trigliceridi fis-serum hija 104 jum (medda: 29 sa 518-il jum) u 120 jum (medda: 15 sa 780 jum), rispettivament. Il-kolesterol u t-trigliceridi fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati qabel jinbada lorlatinib; 2, 4 u 8 ġimgħat wara li jinbada lorlatinib; u regolarment wara dan. Ibda, jew žid id-doża ta' prodotti mediċinali li jnaqqsu l-lipidi, jekk indikat (ara sezzjoni 4.2).

Effetti tas-sistema nervuża ċentrali

Effetti tas-sistema nervuża ċentrali (CNS, *central nervous system*) għew osservati f'pazjenti li kienu qed jingħataw lorlatinib, inkluż effetti psikotiċi u tibdil fil-funzjoni konjittiva, fil-burdata, fl-istat mentali jew fid-diskors (ara sezzjoni 4.8). Jista' jkun hemm bżonn ta' modifika jew ta' twaqqif tad-doża għal dawk il-pazjenti li jiżviluppaw effetti tas-CNS (ara sezzjoni 4.2).

Imblukkar atriyoventrikulari

Lorlatinib għe studjat f'popolazzjoni ta' pazjenti li minnha kienu esklużi dawk b'imblukkar AV tat-tieni jew tat-tielet grad (sakemm ma kellhomx pacemaker) jew bi kwalunkwe imblukkar AV b'intervall tal-PR ta' > 220 msek. Titwil fl-intervall tal-PR u imblukkar AV għew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu lorlatinib (ara sezzjoni 5.2). Immonitorja l-elettrokardjogramma (ECG) qabel ma jinbada lorlatinib u kull xahar wara dan, b'mod partikolari f'pazjenti b'kundizzjonijiet li jippre-disponuhom għall-okkorrenza ta' avvenimenti kardijaċi klinikament sinifikanti. Jista' jkun hemm bżonn ta' modifika fid-doża għal dawk il-pazjenti li jiżviluppaw imblukkar AV (ara sezzjoni 4.2).

Tnaqqis fil-frazzjoni tal-ħruġ ventrikulari tax-xellug

Għe rrapportat tnaqqis fil-frazzjoni tal-ħruġ ventrikulari tax-xellug (Left ventricular ejection fraction, LVEF) f'pazjenti li rċievu lorlatinib li kellhom linja bażi u tal-inqas valutazzjoni waħda ta' LVEF ta' segwitu. Abbażi tad-dejta tal-istudju kliniku disponibbli, mhuwiex possibbli li tiġi ddeterminata relazzjoni kawżali bejn l-effetti fuq il-bidliet fil-kontrattilità kardijaka u lorlatinib. F'pazjenti b'fatturi ta' riskju tal-qalb u dawk b'kundizzjonijiet li jistgħu jaffettwaw LVEF, għandhom jiġu kkunsidrati monitoraġġ tal-qalb, inkluż valutazzjoni tal-LVEF fil-linja bażi u waqt il-kura. F'pazjenti li jiżviluppaw sinjali/sintomi kardijaċi rilevanti waqt il-kura, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ tal-qalb, inkluż valutazzjoni tal-LVEF.

Żieda fil-lipazi u fl-amilaži

Żidiet fil-lipazi u/jew fl-amilaži seħħew f'pazjenti li kienu qed jirċievu lorlatinib (ara sezzjoni 4.8). Iż-żmien medjan għal okkorrenza ta' żieda fil-lipazi u fl-amilaži fis-serum hija 141 jum (medda: 1 sa 1091 jum) u 138 jum (medda: 1 sa 1112 jum), rispettivament. Għandu jiġi kkunsidrat ir-riskju ta' pankreatite f'pazjenti li jirċievu lorlatinib minħabba ipertrigliceridemija konkomitanti u/jew mekkanizmu intrinsiku potenzjali. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal żidiet fil-lipazi u fl-amilaži qabel tinbada l-kura b'lorlatinib u regolarment wara dan kif klinikament indikat (ara sezzjoni 4.2).

Mard tal-pulmun interstizjali/Pulmonite

Reazzjonijiet avversi pulmonari severi jew ta' periklu għall-ħajja konsistenti ma'ILD/pulmonite seħħew b'lorlatinib (ara sezzjoni 4.8). Kull pazjent li jkollu aggravar ta' sintomi respiratorji li jindikaILD/pulmonite (eż. qtugħ ta' nifs, sogħla u deni) għandu jiġi evalwat fil-pront għalILD/pulmonite. Lorlatinib għandu jitwaqqaf temporanjament u/jew b'mod permanenti abbażi tas-severità (ara sezzjoni 4.2).

Pressjoni gholja

Ġiet irrappurtata pressjoni gholja f'pazjenti li rċievew lorlatinib (ara sezzjoni 4.8). Il-pressjoni tad-demmm għandha tiġi kkontrollata qabel ma jinbada lorlatinib. Waqt il-kura b'lorlatinib, il-pressjoni tad-demmm għandha tiġi mmonitorjata ġimagħtejn wara li tkun inbdiet il-kura, imbagħad wara dan, għandha tiġi ċċekkjata mill-inqas kull xahar. Lorlatinib għandu jitwaqqaf temporanjament u jerga' jinbada b'doża aktar baxxa jew jitwaqqaf b'mod permanenti abbażi tas-severità (ara sezzjoni 4.2).

Iperglicemija

Sehhet l-iperglicemija f'pazjenti li rċievew lorlatinib (ara sezzjoni 4.8). Għandu jiġi evalwat il-glucose fis-serum fi stat sajjem qabel ma jinbada lorlatinib, u għandu jiġi mmonitorjat kultant żmien skont il-linji gwida nazzjonali. Lorlatinib għandu jitwaqqaf temporanjament u jerga' jinbada b'doża aktar baxxa jew jitwaqqaf b'mod permanenti abbażi tas-severità (ara sezzjoni 4.2).

Interazzjonijiet mediċinali

Fi studju li sar fuq voluntiera b'saħħithom, l-użu konkomitanti ta' lorlatinib u rifampin, induttur qawwi ta' CYP3A4/5, kien assoċjat ma' żidiet fl-alanine aminotransferase (ALT, *alanine aminotransferase*) u fl-aspartate aminotransferase (AST, *aspartate aminotransferase*) mingħajr żieda fil-bilirubina totali u fl-alkaline phosphatase (ara sezzjoni 4.5). L-użu konkomitanti ta' induttur qawwi ta' CYP3A4/5 huwa kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5). Ma ġiet osservata l-ebda bidla klinikament sinifikanti fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied f'individwi f'saħħithom wara li rċievew lorlatinib flimkien mal-induttur moderat ta' CYP3A4/5 modafinil (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti konkomitanti ta' lorlatinib ma' sottostrati ta' CYP3A4/5 b'indici terapewtiċi doġoq, li jinkludu, iżda mhux limitati għal alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, kontraċettivi ormonali, pimozide, quinidine, sirolimus u tacrolimus, għandu jiġi evitat peress li lorlatinib jista' jnaqqas il-koncentrazzjoni ta' dawn il-prodotti mediċinali (ara sezzjoni 4.5).

Fertilità u tqala

Waqt il-kura b'lorlatinib u għal mill-inqas 14-il ġimgħa wara l-aħħar doża, pazjenti rġiel b'sieħba mara li tista' toħroġ tqila għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva, inkluż condoms, u pazjenti rġiel b'sieħba tqila għandhom jużaw condoms (ara sezzjoni 4.6). Il-fertilità tal-irġiel tista' tkun kompromessa waqt il-kura bi lorlatinib (ara sezzjoni 5.3). L-irġiel għandhom ifittxu parir dwar il-preservazzjoni effettiva tal-fertilità qabel il-kura. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu avżati biex jevitaw milli joħorġu tqal waqt li jingħataw lorlatinib. Huwa meħtieġ metodu ta' kontraċezzjoni mhux ormonali effettiv ħafna għal pazjenti nisa waqt il-kura b'lorlatinib, minħabba li lorlatinib jista' jagħmel il-kontraċettivi ormonali mhux effettivi (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6). Jekk ma jkunx jista' jiġi evitat metodu ta' kontraċezzjoni ormonali, għandu jintuża kondom flimkien mal-metodu ormonali. Il-kontraċezzjoni effettiva għandha tkompli għal mill-inqas 35 jum wara li jtemmu t-terapija (ara sezzjoni 4.6). Mhuwiex magħruf jekk lorlatinib jaffettwax il-fertilità tal-mara.

Intolleranza għal-lattozju

Dan il-prodott mediċinali fih il-lattozju bħala eċċipjent. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase, jew malassorbiment tal-glucose-galactose ma għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Sodium dietarju

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull 25 mg jew 100 mg pillola. Pazjenti b'dieti b'livelli baxxi ta' sodium għandhom jiġu informati li dan il-prodott huwa essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Data *in vitro* tindika li lorlatinib jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A4 u minn uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT)1A4, b'kontribuzzjonijiet minuri mis-CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 u UGT1A3.

L-effett ta' prodotti mediċinali fuq lorlatinib

Indutturi ta' CYP3A4/5

Rifampin, induttur qawwi ta' CYP3A4/5, mogħti f'doġi orali ta' 600 mg darba kuljum għal 12-il jum, naqqas l-erġa ta' taħt il-kurva (AUC_{inf}) medja ta' lorlatinib bi 85% u $s-C_{max}$ b'76% ta' doġa orali unika ta' lorlatinib ta' 100 mg f'voluntiera b'saħħithom; ġew osservati wkoll żidiet fl-AST u fl-ALT. L-għoti konkomitanti ta' lorlatinib u indutturi qawwija ta' CYP3A4/5 (eż. rifampicin, carbamazepine, enzalutamide, mitotane, phenytoin u St John's wort) jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' lorlatinib fil-plażma. L-użu ta' induttur qawwi ta' CYP3A4/5 ma' lorlatinib huwa kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Ma ġiet osservata l-ebda bidla klinikament sinifikanti fir-riżultati tat-test tal-funzjoni tal-fwied wara l-għoti ta' doġa orali waħda ta' 100 mg ta' lorlatinib flimkien mal-induttur moderat ta' CYP3A4/5, modafinil (400 mg darba kuljum għal 19-il jum) f'voluntiera b'saħħithom. L-użu konkomitanti ta' modafinil ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' lorlatinib.

Inibituri ta' CYP3A4/5

Itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4/5, mogħti f'doġi orali ta' 200 mg darba kuljum għal 5 ijiem, zied l- AUC_{inf} medja ta' lorlatinib bi 42% u $s-C_{max}$ b'24% ta' doġa unika ta' lorlatinib ta' 100 mg f'voluntiera b'saħħithom. L-għoti konkomitanti ta' lorlatinib ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4/5 (eż. boceprevir, cobicistat, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, troleandomycin, voriconazole, ritonavir, paritaprevir f'kombinazzjoni ma' ritonavir u ombitasvir u/jew dasabuvir, u ritonavir f'kombinazzjoni ma' jew elvitegravir, indinavir, lopinavir jew tipranavir) jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' lorlatinib fil-plażma. Anke l-prodotti tal-grejpfrut jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' lorlatinib fil-plażma u għandhom jiġu evitati. Għandu jiġi kkunsidrat prodott mediċinali konkomitanti alternattiv b'inqas potenzjal li jinibixxi s-CYP3A4/5. F'każ li jkun meħtieġ l-għoti konkomitanti ta' inibitur qawwi ta' CYP3A4/5, huwa rakkomandat tnaqqis fid-doġa ta' lorlatinib (ara sezzjoni 4.2).

L-effett ta' lorlatinib fuq prodotti mediċinali ohra

Sottostrati ta' CYP3A4/5

Studji *in vitro* indikaw li lorlatinib huwa inibitur dipendenti fuq il-ħin kif ukoll induttur ta' CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg mill-ħalq darba kuljum għal 15-il jum naqqas l- AUC_{inf} u $s-C_{max}$ ta' doġa unika mill-ħalq ta' 2 mg ta' midazolam (sottostrat sensitiv ta' CYP3A) b'61% u b'50%, rispettivament; għalhekk, lorlatinib huwa induttur moderat ta' CYP3A. Għalhekk, l-għoti konkomitanti ta' lorlatinib ma' sottostrati ta' CYP3A4/5 b'indici terapewtiċi doġoq, li jinkludu, iżda mhux limitati għal alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, kontraċettivi ormonali, pimozide, quinidine, sirolimus u tacrolimus, għandu jiġi evitat peress li lorlatinib jista' jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' dawn il-prodotti mediċinali (ara sezzjoni 4.4).

Sottostrati ta' CYP2B6

Lorlatinib 100 mg darba kuljum għal 15-il jum naqqas l- AUC_{inf} u $s-C_{max}$ ta' doġa unika mill-ħalq ta' 100 mg ta' bupropion (sottostrat ikkombinat ta' CYP2B6 u CYP3A4) b'49.5% u 53%, rispettivament. Għalhekk, lorlatinib huwa induttur dgħajef ta' CYP2B6, u mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doġa

meta lorlatinib jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali li primarjament huma metabolizzati b'CYP2B6.

Sottostrati ta' CYP2C9

Lorlatinib 100 mg darba kuljum għal 15-il jum naqqas l-AUC_{inf} u s-C_{max} ta' doża unika mill-ħalq ta' 500 mg ta' tolbutamide (sottostrat sensitiv ta' CYP2C9) bi 43% u 15%, rispettivament. Għalhekk, lorlatinib huwa induttur dgħajjed ta' CYP2C9, u mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal prodotti mediċinali li primarjament huma metabolizzati b'CYP2C9. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati f'każ ta' trattament konkomitanti bi prodotti mediċinali b'indicijiet terapewtiċi dojq metabolizzati minn CYP2C9 (eż. antikoagulanti tal-coumarin).

Sottostrati ta' UGT

Lorlatinib 100 mg darba kuljum għal 15-il jum naqqas l-AUC_{inf} u s-C_{max} ta' doża unika mill-ħalq ta' 500 mg ta' acetaminophen (sottostrat ta' UGT, SULT u CYP1A2, 2A6, 2D6, u 3A4) b'45% u 28%, rispettivament. Għalhekk, lorlatinib huwa induttur dgħajjed ta' UGT, u mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal prodotti mediċinali li primarjament huma metabolizzati b'UGT. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati f'każ ta' trattament konkomitanti bi prodotti mediċinali b'indicijiet terapewtiċi dojq metabolizzati minn UGT.

Sottostrati tal-glikoproteina-P

Lorlatinib 100 mg darba kuljum għal 15-il jum naqqas l-AUC_{inf} u s-C_{max} ta' doża unika mill-ħalq ta' 60 mg fexofenadine [sottostrat sensitiv tal-glikoproteina-P (P_{gp})] b'67% u 63%, rispettivament. Għalhekk, lorlatinib huwa induttur moderat ta' P_{gp}. Prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' P_{gp} b'indicijiet terapewtiċi dojq (eż. digoxin, dabigatran etexilate) għandhom jintużaw b'attenzjoni flimkien ma' lorlatinib minhabba l-probabbiltà ta' koncentrazzjoni mnaqqa ta' dawn is-sottostrati fil-plażma.

Studji *in vitro* ta' inibizzjoni u ta' induzzjoni ta' enzimi oħrajn tas-CYP

In vitro, lorlatinib għandu potenzjal baxx li jikkawża interazzjonijiet mediċinali permezz tal-induzzjoni tas-CYP1A2.

Studji *in vitro* bi trasportaturi tal-mediċini minbarra P_{gp}

Studji *in vitro* indikaw li lorlatinib jista' jkollu l-potenzjal li jinibixxi l-BCRP (passaġġ gastrointestinali), l-OATP1B1, l-OATP1B3, l-OCT1, il-MATE1 u l-OAT3 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Lorlatinib għandu jintuża b'attenzjoni flimkien ma' sottostrati tal-BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 u OAT3 għax ma jistgħux jiġu esklużi bidliet li huma klinikament rilevanti fl-esponiment fil-plażma ta' dawn is-sottostrati.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorgu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkun qed jirċievu lorlatinib. Hemm bżonn ta' metodu mhux ormonali effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni għal pazjenti nisa waqt il-kura b'lorlatinib, peress li lorlatinib jista' jagħmel il-kontraċettivi ormonali mhux effettivi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Jekk ma jkunx jista' jiġi evitat metodu ta' kontraċezzjoni ormonali, għandu jintuża kondom flimkien mal-metodu ormonali. Il-kontraċezzjoni effettiva għandha tkompli għal mill-inqas 35 jum wara li jtemmu t-terapija.

Waqt il-kura b'lorlatinib u għal mill-inqas 14-il ġimġha wara l-aħħar doża, pazjenti rġiel b'sieħba mara li tista' toħroġ tqila għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva, inkluż kondoms, u pazjenti rġiel b'sieħba tqila għandhom jużaw kondoms.

Tqala

Studji fuq l-animali wrew tossiċità embrijo-fetali (ara sezzjoni 5.3). M'hemmx dejta dwar l-użu ta' lorlatinib f' nisa tqal. Lorlatinib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqala.

Lorlatinib mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala jew għal nisa li jistgħu joħorgu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni.

Treddigh

Mhux magħruf jekk lorlatinib u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż.

Lorlatinib m'għandux jintuża waqt it-treddigh. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'lorlatinib u għal 7 ijiem wara l-aħħar doża.

Fertilità

Abbażi ta' sejbiet mhux kliniċi dwar is-sigurtà, il-fertilità tal-irġiel tista' tkun kompromessa waqt il-kura b'lorlatinib (ara sezzjoni 5.3). Mhuwiex magħruf jekk lorlatinib jaffettwax il-fertilità tal-mara. L-irġiel għandhom ifittxu parir dwar il-preservazzjoni effettiva tal-fertilità qabel il-kura.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Lorlatinib għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Għandha tiġi eżerċitata kawtela waqt is-sewqan jew it-thaddim ta' magni peress li l-pazjenti jistgħu jesperjenzaw effetti tas-CNS (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti kienu iperkolesterolemija (81.1%), ipertrigliceridemija (67.2%), edema (55.7%), newropatija periferika (43.7%), żieda fil-piż (30.9%), effetti konjittivi (27.7%), għeja (27.3%), artralġja (23.5%), dijarea (22.9%) u effetti fuq il-burdata (21.0%).

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji f'7.4% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu lorlatinib. L-iktar reazzjonijiet avversi serji frekwenti relatati mal-medicina kienu effetti konjittivi u pulmonite.

20.0% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu lorlatinib tnaqsitilhom id-doża minħabba reazzjonijiet avversi. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għal tnaqqis fid-doża kienu edema u newropatija periferika. 3.2% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu lorlatinib twaqfitilhom il-kura b'mod permanenti minħabba reazzjonijiet avversi. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti li wasslu għall-waqfien permanenti kienu effett konjittivi, newropatija periferali, pulmonite u effetti psikotiċi.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

It-Tabella 2 tippreżenta r-reazzjonijiet avversi li seħħew f'476 pazjent adult li ngħataw kura b'lorlatinib 100 mg darba kuljum b'NSCLC avanzat minn Studju A (N=327) u l-istudju CROWN (N=149).

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati fit-Tabella 2 huma ppreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-kategoriji ta' frekwenza, definiti bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-

serjetà medika tagħhom, b'dawk l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi u reazzjoni avversa	Kategorija ta' frekwenza	Il-Gradi Kollha %	Grad 3-4 %
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika Anemija	Komuni hafna	18.5	4.2
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni Iperkolesterolemija ^a Ipertrigliceridemija ^b Iperglicemija	Komuni hafna Komuni hafna Komuni	81.1 67.2 9.2	18.3 19.3 3.2
Disturbi psikjatriċi Effetti fuq il-burdata ^c Effetti psikotiċi ^d Tibdil fl-istat mentali	Komuni hafna Komuni Komuni	21.0 6.5 2.0	1.5 0.4 1.7
Disturbi fis-sistema nervuża Effetti konjittivi ^e Newropatija periferika ^f Ugħigħ ta' ras Effetti fuq d-diskors ^g	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni	27.7 43.7 17.9 8.2	2.9 2.7 0.6 0.6
Disturbi fl-ghajnejn Disturbi fil-vizjoni ^h	Komuni hafna	17.2	0.2
Disturbi vaskulari Pressjoni għolja	Komuni hafna	13.0	6.1
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Pulmonite ⁱ	Komuni	1.9	0.6
Disturbi gastro-intestinali Dijarea Dardir Stitikezza	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna	22.9 17.6 17.4	1.5 0.6 0.2
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda Raxx ^j	Komuni hafna	13.7	0.2
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi Artralġja Mijalġija ^k	Komuni hafna Komuni hafna	23.5 19.3	0.8 0.2
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata Edema ^l Gheja ^k	Komuni hafna Komuni hafna	55.7 27.3	2.7 1.3
Investigazzjonijiet Żieda fil-piż Żieda fil-lipazi Żieda fl-amilażi Titwil tal-elettrokardjogramma PR	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Mhux komuni	30.9 12.4 11.3 0.8	10.1 6.9 2.7 0

Fit-tabella ta' hawn fuq, ir-reazzjonijiet avversi li jirrapreżentaw l-istess kuncett jew kundizzjoni medika ngābru flimkien u ġew irrappurtati bhala reazzjoni avversa waħda. It-termini attwalment irrappurtati fl-istudji u li jikkontribwixxu għar-reazzjoni avversa rilevanti huma indikati f'parentesi, kif elenkat hawn taħt.

^a Iperkolesterolemija (inkluż żieda fil-kolesterol fid-demem, iperkolesterolemija).

^b Ipertrigliceridemija (inkluż żieda fit-trigliceridi fid-demem, ipertrigliceridemija).

- ^c Effetti fuq il-burdata (inkluż disturb affettivi, daħk/tbissim/biki patologiku, aggressjoni, aġitazzjoni, rabja, ansjetà, disturb bipolari I, burdata depressa, dipressjoni, sintomu depressiv, burdata ewforika, irritabilità, manija, tibdil fil-burdata, tibdil rapidu fil-burdati, attakk ta' paniku, tibdil fil-personalità, stress).
- ^d Effetti psikotiċi (inkluż alluċinazzjoni, alluċinazzjoni awditorja, alluċinazzjoni viżiva)
- ^e Effetti konjittivi (inklużi avvenimenti mis-SOC Disturbi fis-sistema nervuża, amnesija, disturb konjittivi, dimenzja, disturb fl-attenzjoni, indeboliment tal-memorja, indeboliment mentali, u jinkludi wkoll avvenimenti mis-SOC Disturbi psikjatriċi: disturb ta' nuqqas ta' attenzjoni/iperattività, stat konfużjonali, delirju, diżorjentament, disturb relatati mal-qari). F'dawn l-effetti, it-termini mis-SOC Disturbi fis-sistema nervuża kienu rrappurtati b'mod aktar frekwenti minn termini mis-SOC Disturbi psikjatriċi.
- ^f Newropatija periferika (inkluż sensazzjoni ta' hruq, disestesija, formikazzjoni, disturb fil-mixi, ipoestesija, disfunzjoni motorja, dgħufija fil-muskoli, nevralġija, newropatija periferika, newrotossicità, parastesija, newropatija motorja periferali, newropatija sensorjali periferika, paralizi tan-nervituri peroneali, disturb sensorjali).
- ^g Effetti fuq id-diskors (disartrija, diskors bil-mod, disturb fid-diskors).
- ^h Disturbi fil-vista (inkluż diplopja, fotofobija, fotopsja, vista mċajpra, tnaqqis fl-akutezza viżwali, vista batuta, żlieġa fl-għajnejn).
- ⁱ Pulmonite (inkluż mard tal-pulmun interstizjali, opaċità tal-pulmun, pulmonite).
- ^j Raxx (inkluż dermatite akneiform, raxx makulopapulari, raxx pruritiku, raxx).
- ^k Mijalġija (inkluż uġiġh muskoluskelettriku, mijalġija)
- ^l Edema (inkluż edema ġeneralizzata, edema, edema periferali, nefha periferali, nefha).
- ^m Gheja (inklużi astenja, gheja).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Iperkolesterolemija/ipertrigliceridemija

Reazzjonijiet avversi ta' żieda fil-kolesterol jew fit-trigliceridi fis-serum ġew irrappurtati f'81.1% u f'67.2% tal-pazjenti, rispettivament. Minn dawn, reazzjonijiet avversi ħfief jew moderati ta' iperkolesterolemija jew ta' ipertrigliceridemija seħhew f'62.8% u f'47.9% tal-pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4). Iż-żmien medjan għall-bidu kemm għal iperkolesterolemija kif ukoll għal ipertrigliceridemija kien 15-il jum (medda ta' iperkolesterolemija: 1 sa 784 jum; medda ta' ipertrigliceridemija: 1 sa 796 jum). Id-durata medjana ta' iperkolesterolemija u ipertrigliceridemija kienet 451 u 427 ijiem, rispettivament.

Effetti tas-sistema nervuża ċentrali

Ir-reazzjonijiet avversi tas-CNS kienu primarjament effetti konjittivi (27.7%), effetti fuq il-burdata (21.0%), effetti fuq id-diskors (8.2%) u effetti psikotiċi (6.5%), u ġeneralment kienu ħfief, temporanji, u riversibbli b'mod spontanju wara li d-doża ġiet posposta u/jew tnaqqset (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). L-aktar effett konjittiv frekwenti ta' kwalunkwe grad kienet indeboliment tal-memorja (11.3%), u l-aktar reazzjonijiet frekwenti tal-Grad 3 jew 4 kienu stat konfużjonali u disturb konjittiv (1.7% u 0.8%, rispettivament). L-aktar effett frekwenti fuq il-burdata ta' kwalunkwe grad kien l-ansjetà (6.5%), u r-reazzjonijiet tal-Grad 3 u 4 l-aktar frekwenti kienu l-irritabilità u d-depressjoni (0.8% u 0.4%, rispettivament). L-aktar effett frekwenti fuq id-diskors ta' kwalunkwe grad kien disartrija (4.0%), u r-reazzjonijiet tal-Grad 3 jew 4 kienu disartrija, diskors bil-mod, u disturb fid-diskors (0.2% kull wiehed). L-aktar effett psikotiku frekwenti ta' kwalunkwe grad kien alluċinazzjoni (3.7%), u l-aktar reazzjonijiet frekwenti tal-Grad 3 jew 4 kienu alluċinazzjoni, alluċinazzjoni awditorja u alluċinazzjoni viżiva (0.3% kull waħda). Il-hin medjan għall-bidu ta' effetti konjittivi, fuq il-burdata, fuq id-diskors u psikotiċi kien ta' 109, ta' 43, ta' 49 u ta' 23 jum, rispettivament. It-tul medjan tal-effetti konjittivi, fuq il-burdata, fuq id-diskors u psikotiċi kien ta' 223, ta' 143, ta' 147 u ta' 74 jum, rispettivament.

Pressjoni għolja

Reazzjonijiet avversi ta' pressjoni għolja ġew irrappurtati f'13% tal-pazjenti minn Studju A u minn CROWN (B7461006). Minn dawn, reazzjonijiet avversi ħfief jew moderati ta' pressjoni għolja seħhew f'6.9% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4). Iż-żmien medjan għall-bidu għal pressjoni għolja kien ta' 208 ijiem (medda: 1 sa 1,028 jum). Iż-żmien medjan ta' kemm damet il-pressjoni għolja kien ta' 219-il jum.

Iperglicemija

Reazzjonijiet avversi ta' iperglicemija ġew irrappurtati f'9.2% tal-pazjenti minn Studju A u minn CROWN (B7461006). Minn dawn, reazzjonijiet avversi ħfief jew moderati ta' iperglicemija seħew f'6.1% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4). Iż-żmien medjan għall-bidu għal iperglicemija kien ta' 145 jum (medda: 1 sa 1,058 jum). Iż-żmien medjan ta' kemm damet l-iperglicemija kien ta' 113-il jum.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Il-kura ta' doża eċċessiva bil-prodott mediċinali tikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ ġenerali. Minhabba l-effett fuq l-intervall tal-PR li jiddependi fuq id-doża, huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ permezz ta' ECGs. Ma hemm l-ebda antidotu għal lorlatinib.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti anti-neoplastiċi, inibituri tal-proteina kinazi, Kodiċi ATC: L01ED05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lorlatinib huwa inibitur selettiv kompetittiv tat-trifosfat tal-adenozina (ATP) tal-ALK u tal-kinazi tat-tirożina c-ros oncogene 1 (ROS1).

Fi studji mhux kliniċi, lorlatinib inibixxa l-attivitajiet katalitiċi tal-ALK mingħajr mutazzjonijiet u kinazi ta' mutazzjonijiet tal-ALK klinikament rilevanti f'assaġġi ċellulari u enzimatiċi rikombinanti. Lorlatinib wera attività sinifikanti kontra t-tumuri fi ġrieden b'xenografi ta' tumuri li kienu jesprimu fużjonijiet tal-proteina-simili 4 assoċjata mal-mikrotubi ta' ekinodermi (EML4) ma' varjant tal-ALK 1 (v1), inkluż il-mutazzjonijiet tal-ALK L1196M, G1269A, G1202R, u I1171T. Tnejn minn dawn il-mutazzjonijiet tal-ALK, G1202R u I1171T, huma magħrufa li joffru reżistenza għal alectinib, brigatinib, ceritinib, u crizotinib. Lorlatinib kien kapaċi wkoll jippenetra l-barriera ematoencefalika. Lorlatinib wera attività fi ġrieden b'impjanti ta' tumuri ortotopiċi fil-moħħ EML4-ALK jew EML4-ALK^{L1196M}.

Effikaċja klinika

NSCLC avvanzat pożittiv għal ALK li ma kienx ittrattat qabel (Studju CROWN)

L-effikaċja ta' lorlatinib għall-kura ta' pazjenti b'NSCLC pożittiv għal ALK li ma kinux irċevew terapija sistemika preċedement għall-marda metastatika ġiet stabbilita fi studju open-label, multicentriku, ikkontrollat b'sustanza attiva, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, Studju B7461006 (Studju CROWN). Il-pazjenti kienu meħtieġa jkollhom status tal-prestazzjoni tal-Grupp tal-Onkologija Kooperattiva tal-Lvant (ECOG) ta' 0-2 u NSCLC pożittiv għal ALK hekk kif identifikat mill-assaġġ VENTANA ALK (D5F3) CDx . Pazjenti newrologikament stabbli b'metastasi tas-CNS asintomatiċi trattati jew mhux trattati, inklużi metastasi leptomeninġjali, kienu eliġibbli. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu temmew terapija bir-radjazzjoni, inkluża irradjazzjoni stereotattika jew parzjali tal-moħħ fi żmien ġimagħtejn qabel l-għażla b'mod każwali; irradjazzjoni shiħa tal-moħħ fi żmien 4 ġimghat qabel l-għażla b'mod każwali.

Il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu lorlatinib 100 mg mill-ħalq darba kuljum jew crizotinib 250 mg mill-ħalq darbtejn kuljum. L-għażla b' mod każwali kienet stratifikata skont l-oriġini etnika (Asjatiċi kontra mhux Asjatiċi) u l-preżenza jew l-assenza ta' metastasi tas-CNS fil-linja bażi. It-trattament fiż-żewġ gruppi kompli sal-progressjoni tal-marda jew sa livell ta' tossiċità inaċċettabbli. Il-kejl ewlieni tar-riżultat tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression-free survival*) kif iddeterminata minn Reviżjoni Ċentrali Indipendenti Blinded (BICR, *Blinded Independent Central Review*) skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Reazzjoni f' Tumuri Solidi (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), verżjoni 1.1 (v1.1). Il-kejl tar-riżultat tal-effikaċja addizzjonali kien is-sopravivenza globali (OS, *overall survival*), PFS permezz ta' evalwazzjoni tal-investigatur, PFS2 u *data* relatata mal-evalwazzjoni tat-tumur minn BICR, inkluż ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR, *objective response rate*), it-tul tar-rispons (DOR, *duration of response*) u żmien għall-progressjoni intrakranjali (IC-TTP). F' pazjenti b' metastasi tas-CNS fil-linja bażi, il-kejl addizzjonali tar-riżultati kien ir-rata tar-rispons oġġettiv intrakranjali (IC-ORR, *intracranial objective response rate*) u t-tul tar-rispons intrakranjali (IC-DOR, *intracranial duration of response*) kollha bil-BICR.

Total ta' 296 pazjent intgħażlu b' mod każwali biex jiehdu lorlatinib (n=149) jew crizotinib (n=147). Il-karatteristiċi demografiċi tal-popolazzjoni ġenerali tal-istudju kienu: età medjana ta' 59 sena (medda: 26 sa 90 sena), età ≥65 sena (35%), 59% nisa, 49% Bojod, 44% Asjatiċi u 0.3% Suwed. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom adenokarcinoma (95%) u qatt ma kienu pejpu (59%). Metastasi fis-sistema nervuża ċentrali kif determinati minn newroradjoloġisti tal-BICR kienu preżenti f' 26% (n=78) tal-pazjenti: minn dawn, 30 pazjent kellhom leżjonijiet tas-CNS li jistgħu jitkejlu.

Ir-riżultati mill-istudju CROWN huma miġbura fil-qosor f' Tabella 3. Fil-punt meta waqfet tingabar id-*data*, id-*data* dwar l-OS u l-PFS2 ma kinitx matura biżżejjed.

Tabella 3. Riżultati tal-effikaċja globali fl-istudju CROWN

Parametru tal-effikaċja	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147
Tul medjan tas-segwitu, xhur (95% CI)^a	18 (16, 20)	15 (13, 18)
Sopravivenza mingħajr progressjoni mill-BICR		
Numru ta' pazjenti b'avveniment, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Marda progressiva, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
Mewt, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Medjan, xhur (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	9 (8, 11)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.28 (0.19, 0.41)	
Valur p [*]	< 0.0001	
Sopravivenza globali		
Numru ta' pazjenti b'avveniment, n (%)	23 (15%)	28 (19%)
Medjan, xhur (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.72 (0.41, 1.25)	
Sopravivenza mingħajr progressjoni mill-INV		
Numru ta' pazjenti b'avveniment, n (%)	40 (27%)	104 (71%)
Marda progressiva, n (%)	34 (23%)	99 (67%)
Mewt, n (%)	6 (4%)	5 (3%)
Medjan, xhur (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	9 (7, 11)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.21 (0.14, 0.31)	
Valur p [*]	< 0.0001	
Rispons globali mill-BICR		
Rata ta' rispons globali, n (%)	113 (76%)	85 (58%)
(95% CI) ^c	(68, 83)	(49, 66)
Żmien sal-progressjoni intrakranjali		
Medjan, xhur (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	16.6 (11, NE)

Parametru tal-effikaċja	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.07 (0.03,0.17)	
Tul tar-rispons		
Numru ta' individwi b'rispons,	113	85
Medjan, xhur (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	11 (9, 13)
Rispons globali intrakranjali f'pazjenti b'leżjonijiet tas-CNS li jistgħu jitkejlu fil-linja bażi		
	N=17	N=13
Rata ta' rispons intrakranjali, n (%)	14 (82%)	3 (23%)
(95% CI) ^c	(57, 96)	(5, 54)
Rata ta' rispons komplet	71%	8%
Tul tar-rispons		
Numru ta' individwi b'rispons	14	3
Medjan, xhur (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	10 (9, 11)
Rispons globali intrakranjali f'pazjenti b'leżjonijiet tas-CNS li jistgħu jitkejlu jew li ma jistgħux jitkejlu fil-linja bażi		
	N=38	N=40
Rata ta' rispons intrakranjali, n (%) ^c	25 (66%)	8 (20%)
(95% CI) ^c	(49, 80)	(9, 36)
Rata ta' rispons komplet	61%	15%
Tul tar-rispons		
Numru ta' individwi b'rispons	25	8
Medjan, xhur (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	9 (6, 11)

Abbrevjazzjonijiet: BICR=reviżjoni ċentrali indipendenti blinded; CI=intervall ta' kunfidenza; CNS=sistema nervuża ċentrali; INV=evalwazzjoni tal-investigatur; N/n=numru ta' pazjenti; NE=ma tistax tittiehed stima.

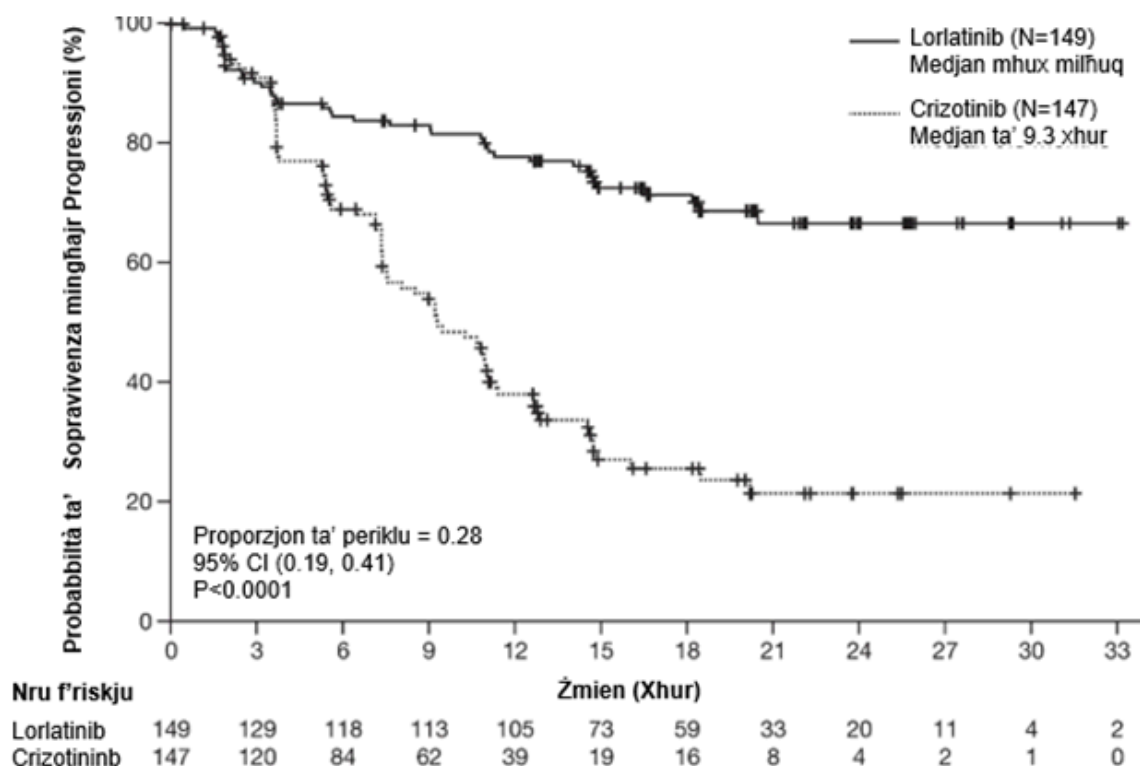
* Il-valur p huwa bbażat fuq test log-rank stratifikat minn naħa waħda.

^a Ibbażat fuq il-metodu Brookmeyer u Crowley.

^b Proporzjon ta' periklu bbażat fuq il-mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox; taħt il-perikli proporzjonali, proporzjon ta' periklu ta' <1 jindika tnaqqis fir-rata ta' periklu favur lorlatinib.

^c Bl-użu ta' metodu eżatt ibbażat fuq distribuzzjoni binomjali.

Figura 1. Plott ta' Kaplan-Meier tas-sopravivenza minghajn progressjoni minn revizjoni ċentrali indipendenti blinded fl-istudju CROWN



Abbrevjazzjonijiet: CI=intervall ta' kunfidenza; N/Nru=numru ta' pazjenti.

Il-benefiċċju mill-kura b'lorlatinib kien komparabbli fis-sottogruppi ta' pazjenti fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda, inklużi pazjenti b'metastasi fis-CNS fil-linja bażi (n=38, HR=0.2, 95% CI: 0.10-0.43) u l-pazjenti minghajn metastasi fis-CNS fil-linja bażi (n=111, HR=0.32, 95% CI: 0.20-0.49).

NSCLC avanzat pożittiv għall-ALK li qabel kien gie kkurat b'inibitur tal-kinazi ALK

L-użu ta' lorlatinib fil-kura ta' pazjenti b'NSCLC avanzat pożittiv għall-ALK wara kura b'tal-inqas TKI għall-ALK wiehed tat-tieni ġenerazzjoni gie investigat fi Studju A, studju multiċentriku, b'fergħa unika tal-Fażi 1/2. Total ta' 139 pazjent b'NSCLC wara kura b'tal-inqas TKI għall-ALK wiehed tat-tieni ġenerazzjoni ħadu sehem fil-parti tal-Fażi 2 tal-istudju. Pazjenti li rċevew lorlatinib mill-ħalq fid-doża rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum, b'mod kontinwu.

Fil-Fażi 2 tal-istudju l-punt ta' tmiem primarju li juri l-effikaċja kien ORR, inkluża l-(IC)-ORR intrakranjali, skont Reviżjoni Ċentrali Indipendenti (ICR, *Independent Central Review*) skont modifika ta' RECIST verżjoni 1.1. Il-punti ta' tmiem sekondarji kienu jinkludu d-DOR, l-IC-DOR, iż-żmien għar-rispons tat-tumur (TTR, *time to tumour response*) u l-PFS.

Il-karatteristiċi demografici tal-139 pazjent b'NSCLC avanzat pożittiv wara kura b'tal-inqas TKI għall-ALK wiehed tat-tieni ġenerazzjoni kienu: 56% nisa, 48% bojod, 38% Asjatiċi, u l-età medjana kienet ta' 53 sena (medda: 29-83 sena) b'16% tal-pazjenti ta' ≥ 65 sena. F'96% tal-pazjenti l-istatus tal-prestazzjoni tal-ECOG fil-linja bażi kien ta' 0 jew ta' 1. Metastasi fil-moħħ kienu preżenti fil-linja bażi f'67% tal-pazjenti. Mill-139 pazjent, 20% irċevew TKI għall-ALK wiehed preċedenti, eskluż crizotinib, 47% irċevew 2 TKIs għall-ALK preċedenti u 33% irċevew 3 jew aktar TKIs għall-ALK preċedenti.

Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja għal Studju A huma inklużi fit-Tabella 4 u 5.

Tabella 4. Ir-risultati tal-effikaċja globali fi Studju A

Parametru tal-effikaċja	TKI wiehed preċedenti għall-ALK ^a bi jew mingħajr kimoterapija preċedenti (N = 28)	Żewġ TKIs jew aktar preċedenti għall-ALK ^a bi jew mingħajr kimoterapija preċedenti (N = 111)
Rata ta' rispons oġġettiv ^b (95% CI)	42.9% (24.5, 62.8)	39.6% (30.5, 49.4)
Rispons komplet, n	1	2
Rispons parzjali, n	11	42
ul tar-rispons Medjan, xhur (95% CI)	5.6 (4.2, NR)	9.9 (5.7, 24.4)
Sopravivenza mingħajr progressjoni Medjan, xhur (95% CI)	5.5 (2.9, 8.2)	6.9 (5.4, 9.5)

Abbrevjazzjonijiet: ALK=kinaži tal-limfoma anaplastika; CI=intervall ta' kunfidenza; ICR=Reviżjoni Ċentrali Indipendenti; N/n=numru ta' pazjenti; TKI=inibitur tat-tirożina kinaži.

^a Alectinib, brigatinib, jew ceritinib

^b Skont ICR.

Tabella 5. Ir-risultati tal-effikaċja intrakranjali fi Studju A

Parametru tal-effikaċja	TKI wiehed preċedenti għall-ALK ^a bi jew mingħajr kimoterapija preċedenti (N = 9)	Żewġ TKIs jew aktar preċedenti għall-ALK ^a bi jew mingħajr kimoterapija preċedenti (N = 48)
Rata ta' rispons oġġettiv ^b (95% CI)	66.7% (29.9, 92.5)	52.1% (37.2, 66.7)
Rispons komplet, n	2	10
Rispons parzjali, n	4	15
Tul ta' rispons intrakranjali Medjan, xhur (95% CI)	NR (4.1, NR)	12.4 (6.0, NR)

Abbrevjazzjonijiet: ALK=kinaži tal-linfoma anaplastiku; CI=intervall ta' kunfidenza; ICR=Reviżjoni Ċentrali Indipendenti; N/n=numru ta' pazjenti; NR=mhux milhuq; TKI=inibitur tat-tirożina kinaži.

* F'pazjenti b'mill-inqas metastasi wiehed fil-moħħ li jista' jitkejjel fil-linja bażi

^a Alectinib, brigatinib, jew ceritinib.

^b Skont ICR.

Fil-popolazzjoni tal-effikaċja globali ta' 139 pazjent, 56 pazjent kellhom rispons oġġettiv ikkonfermat minn ICR b' medjan ta' 1.4 xhur (medda: 1.2 sa 16.6 xhur). L-ORR għall-Asjatiċi kienet 49.1% (95% CI: 35.1, 63.2) u 31.5% għal dawk li mhumiex Asjatiċi (95% CI: 21.1, 43.4). Fost il-31 pazjent b'rispons oġġettiv ikkonfermat ta' tumur IC u tal-inqas metastasi wiehed fil-moħħ li jista' jitkejjel fil-linja bażi, minn ICR, l-IC-TTR medjan kien ta' 1.4 xhur (medda: 1.2 sa 16.2 xhur). L-ORR tal-IC kienet 54.5% għall-Asjatiċi (95% CI: 32.2, 75.6) u 46.4% għal dawk li mhumiex Asjatiċi (95% CI: 27.5, 66.1).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-risultati tal-istudji b'lorlatinib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-karċinoma tal-pulmun (karċinoma taċ-ċelluli ż-żgħar u taċ-ċelluli mhux żgħar) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2. Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-koncentrazzjonijiet massimi ta' lorlatinib fil-plażma jintlaħqu malajr b' T_{max} medjan ta' 1.2 sigħat wara doża unika ta' 100 mg u ta' sagħtejn wara doži multipli ta' 100 mg darba kuljum.

Wara l-ġhoti tal-pilloli ta' lorlatinib mill-ħalq, il-bijodisponibilità assoluta medja hija ta' 80.8% (90% CI: 75.7, 86.2) meta mqabbla mal-ġhoti ġol-vini.

L-ġhoti ta' lorlatinib ma' ikla b'kontenut kbir ta' xaħam u b'ħafna kaloriji wassal għal esponiment ta' 5% oġhla meta mqabbel ma' kundizzjonijiet ta' sawm. Lorlatinib jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

F'doża ta' 100 mg darba kuljum, il-medja ġeometrika (% tal-koeffiċjent ta' varjazzjoni [CV]) tal-koncentrazzjoni massima fil-plażma kienet ta' 577 (42) ng/mL u l-AUC₂₄ kienet ta' 5,650 (39) ng h/mL f'pazjenti bil-kanċer. Il-medja ġeometrika (% CV) tat-tneħħija orali kienet ta' 17.7 (39) L/h.

Distribuzzjoni

L-irbit *in vitro* ta' lorlatinib mal-proteini tal-plażma tal-bniedem huwa ta' 66% bi rbit moderat mal-albumina jew mal-glikoproteina aċiduża- α_1 .

Bijotrasformazzjoni

Fil-bnedmin, il-passaġġi metabolici primarji ta' lorlatinib huma ossidazzjoni u glukuronidazzjoni. Data *in vitro* tindika li lorlatinib jiġi metabolizzat primarjament mis-CYP3A4 u mill-UGT1A4, b'kontribuzzjoni minuri mis-CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 u UGT1A3.

Fil-plażma, metabolit tal-aċidu benzojku ta' lorlatinib li jirriżulta mill-qsim ossidattiv tal-irbit bejn l-amide u l-etero aromatiku ta' lorlatinib kien osservat bħala metabolit ewlieni, li jirrappreżenta 21% tar-radjuattività ċirkolanti. Il-metabolit mill-qsim ossidattiv huwa farmakoloġikament inattiv.

Eliminazzjoni

Il-half-life ta' lorlatinib fil-plażma wara doża unika ta' 100 mg kienet ta' 23.6 sigħat. Il-half-life effettiva stmata ta' lorlatinib fil-plażma fi stat fiss wara t-tlestija tal-awtoinduzzjoni kienet ta' 14.83 sigħat. Wara l-ġhoti ta' doża radjutikkettata ta' 100 mg ta' lorlatinib mill-ħalq, medja ta' 47.7% tar-radjuattività kienet irkuprata fl-awrina u 40.9% tar-radjuattività kienet irkuprata fl-ippurgar, bi rkupru medju totali globali ta' 88.6 %.

Lorlatinib mhux mibdul kien il-komponent ewlieni fil-plażma u fl-ippurgar tal-bniedem, li jirrappreżenta 44% u 9.1% tar-radjuattività totali, rispettivament. Inqas minn 1% ta' lorlatinib mhux mibdul instab fl-awrina.

Barra minn hekk, lorlatinib huwa induttur permezz tar-riċettur pregnane-X (PXR, *pregnane-X-receptor*) tal-bniedem u r-riċettur androstane kostitutiv (CAR, *constitutive androstane receptor*) tal-bniedem.

Linearità/nuqqas ta' linearità

F'doża unika, l-esponiment sistemiku għal lorlatinib (AUC_{inf} u C_{max}) naqas b'mod relatat mad-doża fuq medda ta' doži bejn 10 mg u 200 mg. Ftit hemm data disponibbli dwar il-medda ta' doži bejn

10 mg u 200 mg; madankollu, ma kienet osservata l-ebda devjazzjoni mil-linearità għall-AUC_{inf} u għas-C_{max} wara doża unika.

Wara diversi ghotjiet ta' doża darba kuljum, is-C_{max} ta' lorlatinib żdiedet b'mod proporzjonali mad-doża u l-AUC_{tau} żdiedet b'mod ftit inqas milli proporzjonali fuq il-medda ta' doża bejn 10 mg u 200 mg darba kuljum.

Barra minn hekk, fi stat fiss l-esponiment għal lorlatinib fil-plażma huwa aktar baxx minn dak mistenni mill-farmakokinetika b'doża unika, li jindika effett nett ta' awtoinduzzjoni dipendenti fuq il-hin.

Indeboliment tal-fwied

Peress li lorlatinib jiġi metabolizzat fil-fwied, l-indeboliment tal-fwied x'aktarx iżid il-koncentrazzjonijiet ta' lorlatinib fil-plażma. L-istudji kliniċi li saru eskudew pazjenti b'AST jew b'ALT ta' > 2.5 × ULN, jew jekk minhabba tumuri malinni sottostanti ta' > 5.0 × ULN jew b'bilirubina totali ta' > 1.5 × ULN. Analizzijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni wrew li l-esponiment għal lorlatinib ma nbidilx b'mod klinikament sinifikanti f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (n = 50). L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif. Ma hemm l-ebda informazzjoni disponibbli għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever.

Indeboliment tal-kliewi

Inqas minn 1% tad-doża mogħtija giet irkuprata bhala lorlatinib mhux mibdul fl-awrina. Analizzijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni wrew li l-esponiment tal-plażma fi stat fiss għal lorlatinib u l-valuri tas-C_{max} jogħlew ftit b'funzjoni tal-kliewi fil-linja bażi li tmur għall-agħar. Abbażi ta' studju dwar l-indeboliment tal-kliewi, l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif moderat [eGFR ibbażata fuq l-ekwazzjoni tal-Istudju dwar il-Modifika fid-Dieta għall-Mard tal-Kliewi (MDRD - *Modification of Diet in Renal Disease*) li hi eGFR miksuba bl-MDRD (f³mL/min/1.73 m²) × l-erja tas-superfiċje tal-ġisem imkejla/1.73 ≥ 30 mL/min]. F'dan l-istudju, l-AUC_{inf} ta' lorlatinib żdiedet b'41% fl-individwi b'indeboliment tal-kliewi sever (eGFR assoluta < 30 mL/min) meta mqabbla mal-individwi b'funzjoni tal-kliewi normali (eGFR assoluta ≥ 90 mL/min). Hi rakkomandata doża mnaqqsa ta' lorlatinib f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever, eż., doża tal-bidu ta' 75 mg li tittiehed mill-ħalq darba kuljum (ara sezzjoni 4.2). M'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli għal pazjenti li jkunu jinsabu fuq dijalisi tal-kliewi.

Età, sess, razza, piż tal-ġisem u fenotip

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni fuq pazjenti b'NSCLC avanzat u fuq voluntiera b'saħħithom tindika li ma hemm l-ebda effett klinikament rilevanti tal-età, tas-sess, tar-razza, tal-piż tal-ġisem u tal-fenotipi fuq is-CYP3A5 u s-CYP2C19.

Elettrofizjologija tal-qalb

Fi Studju A, 2 pazjenti (0.7%) kellhom korrezzjoni ta' Fridericia assoluta tal-valuri QTc (QTcF) > 500 msec u 5 pazjenti (1.8%) kellhom bidla fil-QTcF mil-linja bażi > 60 msec.

Barra minn hekk, l-effett ta' doża unika ta' lorlatinib mill-ħalq (50 mg, 75 mg, u 100 mg) bi u mingħajr itraconazole 200 mg darba kuljum kien evalwat fi studju crossover 2-way fuq 16-voluntiera b'saħħithom. Ma giet osservata l-ebda żieda fil-QTc medju fil-koncentrazzjonijiet medji osservati ta' lorlatinib f'dan l-istudju.

Fil-295 pazjent li rċevew lorlatinib bid-doża rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum u li kellhom kejl tal-ECG fi Studju A, lorlatinib gie studjat f'popolazzjoni ta' pazjenti li eskudiet dawk b'intervall QTc > 470 msec. Fil-popolazzjoni tal-istudju, l-akbar tibdil medju mil-linja bażi għall-intervall tal-PR kien ta' 16.4 msec (2-sided limitu ta' fuq tad-90% tas-CI ta' 19.4 msec) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8). Minn dawn, 7 pazjenti kellhom PR ta' > 200 msec fil-linja bażi. Fost il-284 pazjent b'intervall tal-PR

ta' < 200 msec, 14% kellhom titwil tal-intervall tal-PR ta' \geq 200 msec wara li bdew lorlatinib. It-titwil tal-intervall tal-PR sehh b' mod dipendenti fuq il-koncentrazzjoni. Imblukkar atrioventrikulari sehh f' 1.0% tal-pazjenti.

Jista' jkun hemm bżonn ta' modifika fid-doża għal dawk il-pazjenti li jiżviluppaw titwil tal-PR (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossicità b' doża ripetuta

It-tossicitajiet ewlenin osservati kienu infjammazzjoni mifruxa fuq diversi tessuti (il-ġilda u ċ-ċerviċi fil-firien u l-pulmun, it-trakea, il-ġilda, għoqod tal-limfa u/jew il-kavità orali inkluż l-għadma mandibolari fil-klieb; assoċjata ma' żidiet fiċ-ċelluli bojod tad-demem, fil-fibrinoġen u/jew fil-globulina u tnaqqis fil-albumina) u tibdil fil-frixa (b'żidiet fil-amilażi u fil-lipaži), fis-sistema epatobiljari (b'żidiet fl-enzimi tal-fwied), fis-sistema riproduttiva maskili, fis-sistema kardjovaskulari, fil-kliwi u fil-passaġġ gastrointestinali, fin-nervituri periferali u fis-CNS (potenzjali għal indeboliment tal-funzjonijiet konjittivi) f' doża ekwivalenti għall-esponiment kliniku tal-bniedem fil-pożoloġija rakkomandata. Fuq l-animali kien osservat ukoll tibdil fil-pressjoni tad-demem u fir-rata tal-qalb, u fil-kumpless QRS u fl-intervall tal-PR wara dożaġġ akut (bejn wiehied u ieħor 2.6 darbiet akbar mill-esponiment kliniku tal-bniedem f' doża unika ta' 100 mg abbażi tas- C_{max}). Is-sejbiet kollha tal-organi fil-mira bl-eċċezzjoni ta' iperplasija tal-kanal tal-bili tal-fwied kienu parzjalment għal kompletament riversibbli.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Lorlatinib mhuwiex mutageniku iżda anewġeniku *in vitro* u *in vivo* b'livell tal-ebda effett osservat għal anewġenicità ta' madwar 16.5 darbiet akbar mill-esponiment kliniku tal-bniedem f' doża ta' 100 mg abbażi tal-AUC.

Karċinoġenicità

Ma sarux studji dwar il-karċinoġenicità b'lorlatinib.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Kienet osservata deġenerazzjoni tat-tubu seminiferu u/jew atrofiya fit-testikoli, u tibdil epididimali (infjammazzjoni u/jew vakwolazzjoni) fil-firien u klieb. Fil-prostata, kienet osservata atrofiya glandulari minima għal hafifa fil-klieb f' doża ekwivalenti għall-esponiment kliniku fil-bniedem fil-pożoloġija rakkomandata). L-effetti fuq l-organi riproduttivi maskili kienu parzjalment għal kompletament riversibbli.

Fi studji dwar it-tossicità embrijo-fetali, li saru fuq il-firien u l-fniek, rispettivament, kienet osservata zieda fl-embrijoletalità u piżijiet aktar baxxi u malformazzjonijiet tal-fetu. Abnormalitajiet morfoloġiċi tal-fetu kienu jinkludu tidwir tad-dirghajn jew tar-riglejn, swaba żejda, gastroschisis, malformazzjoni tal-kliwi, ras forma ta' koppla, palat abnormalment għoli u dejjaq u dilazzjoni tal-ventrikoli tal-moħħ. L-esponiment fl-aktar doži baxxi b'effetti embrijo-fetali fl-animali kien ekwivalenti għall-esponiment kliniku tal-bniedem f' doża ta' 100 mg, abbażi tal-AUC.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose

Calcium hydrogen phosphate
Sodium starch glycolate
Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Hypromellose
Lactose monohydrate
Macrogol
Triacetin
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide black (E172)
Iron oxide red (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-OPA/Al/PVC b'wara tal-fojl tal-aluminju li fihom 10 pilloli miksija b'rita.

Lorviqua 25 mg pilloli miksija b'rita

Kull pakkett fih 90 pillola miksija b'rita f'9 folji.

Lorviqua 100 mg pilloli miksija b'rita

Kull pakkett fih 30 pillola miksija b'rita fi 3 folji.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1355/002

EU/1/19/1355/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 6 ta' Mejju 2019

Data tal-aħħar tiġdid: 31 ta' Marzu 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECĪFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fil-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju tal-effikaċja ta' wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tkompli tiġi kkaratterizzata l-effikaċja ta' lorlatinib f'pazjenti b'NSCLC avanzat pożittiv għall-ALK li ma kinux ingħataw kura b'inibitur ta' ALK preċedentement, l-MAH se jissottometti r-riżultati inkluż id- <i>data</i> tas-sopravivenza ġenerali (OS) tal-istudju ta' Fażi III CROWN (B7461006) li jqabbel lorlatinib ma' crizotinib fl-istess ambjent. Ir-rapport tal-istudju kliniku se jiġi sottomess sa:	30 ta' Ġunju 2025

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi kkonfermata l-effikaċja ta' lorlatinib f'pazjenti li l-marda tagħhom avanzat wara alectinib jew ceritinib bħala l-ewwel terapija TKI għall-ALK, l-MAH għandu jwettaq studju bi grupp wiehed li jinvestiga pazjenti f'dak l-istess ambjent (B7461027) u jissottometti ir-rapport tal-istudju kliniku sa:	30 ta' Ġunju 2024

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lorviqua 25 mg pilloli miksija b'rita
lorlatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg ta' lorlatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattożju (ara l-fuljett għal aktar tagħrif).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1355/003 90 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lorviqua 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lorviqua 25 mg pilloli
lorlatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer (bħala logo tal-MAH)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lorviqua 100 mg pilloli miksija b'rita
lorlatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' lorlatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattożju (ara l-fuljett għal aktar tagħrif).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1355/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lorviqua 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lorviqua 100 mg pilloli
lorlatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer (bħala logo tal-MAH)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Lorviqua 25 mg pilloli miksija b'rita
Lorviqua 100 mg pilloli miksija b'rita
lorlatinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Lorviqua u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lorviqua
3. Kif għandek tiehu Lorviqua
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Lorviqua
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Lorviqua u għalxiex jintuża

X'inhu Lorviqua

Lorviqua fih is-sustanza attiva lorlatinib, mediċina li tintuża għall-kura ta' adulti bi stadji avvanzati ta' forma ta' kanċer tal-pulmun imsejjaħ kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar (NSCLC). Lorviqua jappartjeni għall-grupp ta' mediċini li jinibixxu enzim li jissejjaħ kinazi tal-limfoma anaplastika (ALK - *anaplastic lymphoma kinase*). Lorviqua jingħata biss lil pazjenti li għandhom bidla fil-gene tal-ALK, ara **Kif jahdem Lorviqua** hawn taht.

X'inhu Lorviqua u għalxiex jintuża

Lorviqua jintuża biex jikkura adulti b'tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjaħ kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC, *non-small cell lung cancer*). Jintuża jekk il-kanċer tal-pulmun tiegħek:

- huwa pożittiv għall-ALK – dan ifisser li ċ-ċelluli tal-kanċer tiegħek għandhom difett f'gene li jagħmel enzima msejjaħ ALK (kinazi tal-limfoma anaplastika), ara **Kif jahdem Lorviqua**, hawn taht; u
- huwa avvanzat.

Lorviqua jista' jingħatalek jekk:

- ma ngħatajtx kura preċedenti b'inibitur ta' ALK; jew
- ġejt ikkurat/a preċedentement b'mediċina li jisimha alectinib jew ceritinib, li huma inibituri tal-ALK; jew
- ġejt ikkurat/a preċedentement bi crizotinib wara inibitur ieħor ta' ALK.

Kif jahdem Lorviqua

Lorviqua jinibixxi tip ta' enzima msejjaħ tirozina kinazi u jikkawża l-mewt ta' ċelluli tal-kanċer f'pazjenti b'bidliet f'geni għall-ALK. Lorviqua jingħata biss lil pazjenti li l-marda tagħhom hija minhabba bidla fil-gene għal tirozina kinasi ALK.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Lorviqua jew għaliex din il-medicina giet mogħtija lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Lorviqua

Tihux Lorviqua

- jekk inti allergiku għal lorlatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tieħu xi medicini minn dawn li ġejjin:
 - rifampicin (jintuża għall-kura tat-tuberkulozi)
 - carbamazepine, phenytoin (jintużaw għall-kura tal-epilessija)
 - enzalutamide (jintuża għall-kura tal-kanċer tal-prostata)
 - mitotane (jintuża għall-kura tal-kanċer tal-glandoli adrenali)
 - medicini li fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*, preparazzjoni erbali)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Lorviqua:

- jekk għandek livelli għoljin ta' kolesterol jew ta' trigliceridi fid-demm
- jekk għandek livelli għoljin tal-enzimi magħrufa bhala amilaži jew lipaži fid-demm jew kundizzjoni bhall-pankreatite li tista' tgholli l-livelli ta' dawn l-enzimi
- jekk għandek problemi f'qalbek, inkluża insufficjenza tal-qalb, rata tal-qalb bil-mod, jew jekk ir-rizultati ta' elettrokardjogramma (ECG) juru li għandek anormalità fl-attività elettrika ta' qalbek magħrufa bhala titwil tal-intervall tal-PR jew imblukkar AV.
- jekk għandek sogħla, uġigh fis-sider jew jekk is-sintomi respiratorji tiegħek imorru għall-agħar jew jekk qatt kellek kundizzjoni fil-pulmun imsejha pulmonite.
- jekk għandek pressjoni tad-demm għolja.
- jekk għandek livell għoli ta' zokkor fid-demm.

Jekk m'intix ċert/a, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Lorviqua.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa:

- problemi fil-qalb. Għid lit-tabib tiegħek minnufih dwar tibdil fir-rata tat-tahbit ta' qalbek (mghaġġla jew bil-mod), mejt, hass hażin, sturdament jew qtugh ta' nifs. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjali ta' problemi fil-qalb. It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja għal problemi f'qalbek matul il-kura b' Lorviqua. Jekk ir-rizultati ma jkunux normali, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqaslek id-doża ta' Lorviqua jew iwaqqaflek il-kura.
- problemi fid-diskors, diffikultà biex titkellem, inkluż tgedwid jew titkellem bil-mod. It-tabib tiegħek jista' jkompli jinvestiga u jista' jiddeċiedi li jnaqqaslek id-doża ta' Lorviqua jew iwaqqaflek il-kura.
- tibdil fl-istat mentali, problemi fil-burdata jew fil-memorja, bħal tibdil fil-burdata tiegħek (inkluż dipressjoni, ewforija u tibdil rapidu fil-burdati), irritabilità, aggressjoni, aġitazzjoni, ansjetà jew tibdil fil-personalità tiegħek u episodji ta' konfużjoni jew tiflel il-kuntatt mar-realtà, bħal temmen, tara jew tisma' affarijiet li ma jeżistux. It-tabib tiegħek jista' jkompli jinvestiga u jista' jiddeċiedi li jnaqqaslek id-doża ta' Lorviqua jew iwaqqaflek il-kura.
- uġigh fid-dahar jew fl-addome (żaqq), sfurija tal-gilda u tal-ġhajnejn (suffejra), dardir jew rimettar. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjali ta' pankreatite. It-tabib tiegħek jista' jinvestiga aktar u jista' jiddeċiedi li jnaqqaslek id-doża ta' Lorviqua.
- sogħla, uġigh fis-sider, qtugh ta' nifs, jew aggravar ta' sintomi respiratorji eżistenti. It-tabib tiegħek jista' jkompli jinvestiga u jagħtik medicini oħra bħal antibijotiċi u sterojdi. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqaslek id-doża ta' Lorviqua jew iwaqqaflek il-kura.
- uġigh ta' ras, sturdament, vista mċajpra, uġigh fis-sider jew qtugh ta' nifs. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjali ta' pressjoni tad-demm għolja. It-tabib tiegħek jista' jkompli jinvestiga u jagħtik medicini oħra biex jikkontrolla l-pressjoni tad-demm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqaslek id-doża ta' Lorviqua jew iwaqqaflek il-kura.
- tħossok bil-ġhatx ħafna, tħoss il-bżonn li tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss, ikollok ħafna ġuħ, l-istonku ma jkunx f'postu, tħossok bla saħħa jew ġhajjien, jew tkun konfuż. Dawn is-sintomi

jistgħu jkunu sinjali ta' livell ta' zokkor għoli fid-dem. It-tabib tiegħek jista' jkompli jinvestiga u jagħtik mediċini oħra biex jikkontrolla l-livell ta' zokkor fid-dem tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqaslek id-doża ta' Lorviqua jew iwaqqaflek il-kura.

It-tabib tiegħek jista' jagħmillek aktar testijiet u jista' jiddeċiedi li jnaqqaslek id-doża ta' Lorviqua jew iwaqqaflek il-kura jekk:

- tiżviluppa problemi fil-fwied. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk thossok aktar għajjen/a mis-soltu, il-ġilda u l-abjad ta' għajnejk jisfaru, l-awrina tiegħek tiskura jew issir kannella (kulur it-te), għandek dardir, tirremetti jew naqqaslek l-aptit, għandek uġiġh fin-naħa tal-lemin tal-istonku, għandek il-ħakk, jew titbengel aktar malajr mis-soltu. It-tabib tiegħek jista' jagħmillek testijiet tad-dem biex jiċċekkja jekk il-funzjoni tal-fwied tiegħek.
- ikollok problemi fil-kliewi.

Ara **Effetti sekondarji possibbli** fis-sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina hija indikata biss fl-adulti, u m'għandhiex tingħata lil tfal u adolexxenti.

Testijiet u kontrolli

Ser isirulek testijiet tad-dem qabel ma tibda l-kura l-kura tiegħek. Dawn it-testijiet isiru biex jiġi ċċekkjat il-livell tal-kolesterol, tat-trigliceridi u tal-enzimi amilaži jew lipaži fid-dem tiegħek qabel tibda l-kura b' Lorviqua u regolarment waqt il-kura.

Mediċini oħra u Lorviqua

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, inklużi mediċini erbali u mediċini li jinkisbu mingħajr riċetta ta' tabib. Dan huwa minħabba li Lorviqua jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Lorviqua.

M'għandekx tieħu Lorviqua ma' ċerti mediċini. Dawn huma mnizzla taħt **Tiħux Lorviqua**, fil-bidu tas-sezzjoni 2.

B'mod partikulari għid lit-tabib jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu xi mediċini minn dawn li ġejjin:

- boceprevir – mediċina li tintuża għall-kura tal-epatite Ċ.
- bupropion – mediċina użata għall-kura tad-depressjoni jew biex tgħin lin-nies jieqfu jpejpu.
- dihydroergotamine, ergotamine – mediċini użati għall-kura tal-uġiġhat ta' ras tal-emigranji.
- efavirenz, cobicistat, ritonavir, paritaprevir f'kombinazzjoni ma' ritonavir u ombitasvir u/jew dasabuvir, u ritonavir f'kombinazzjoni ma' jew elvitegravir, indinavir, lopinavir jew tipranavir – mediċini li jintużaw għall-kura tal-AIDS/HIV.
- ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole – mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet fungali. Anke troleandomycin, mediċina li tintuża għall-kura ta' ċerti tipi ta' infezzjonijiet batteriċi.
- quinidine – mediċina li tintuża għall-kura ta' taħbit irregolari tal-qalb u problemi oħra tal-qalb.
- pimozide – mediċina li tintuża għall-kura ta' problemi ta' saħħa mentali.
- alfentanil u fentanyl – mediċini li jintużaw għall-kura ta' uġiġh qawwi.
- ciclosporin, sirolimus, u tacrolimus – mediċini li jintużaw fi trapjanti tal-organi biex jiġi evitat ir-rifjut ta' organu.

Lorviqua ma' ikel u xorb

M'għandekx tixrob il-meraġ tal-grejpfrut jew tiekol il-grejpfrut waqt li tkun fuq kura b' Lorviqua peress li jista' jbidillek l-ammont ta' Lorviqua fil-ġisem tiegħek.

Tqala, treddiġh u fertilità Kontraċezzjoni – informazzjoni għan-nisa

M'għandekx tinqabad tqala waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina. Jekk inti tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva ħafna (pereżempju, żewġ tipi ta' kontraċezzjoni barriera bħal kondom u dijaframma) waqt li tkun fuq il-kura u għal mill-inqas 5 ġimgħat wara li twaqqaf

il-kura. Lorlatinib jista' jnaqqas l-effettività tal-metodi kontraċettivi ormonali (pereżempju, pillola tal-kontroll tat-twelid); għalhekk, il-kontraċettivi ormonali jistgħu ma jitqisux bhala effettivi hafna. Jekk ma tkunx tista' tiġi evitata kontraċezzjoni ormonali, din għandha tintuża flimkien ma' kondom. Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-metodi xierqa ta' kontraċezzjoni għalik u għas-sieheb tiegħek.

- **Kontraċezzjoni – informazzjoni għall-irġiel**

M'għandekx tnissel tfal waqt il-kura b'Lorviqua minhabba li din il-medicina tista' tagħmel il-ħsara lit-tarbija. Jekk ikun hemm xi possibbiltà li tista' tnissel it-tfal waqt li tkun qed tieħu din il-medicina, għandek tuża kondom waqt il-kura, u għal mill-inqas 14-il ġimgħa wara li ttemm it-terapija. Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-metodi xierqa ta' kontraċezzjoni għalik u għas-sieħba tiegħek.

- **Tqala**

- Tiħux Lorviqua jekk inti tqila. Dan huwa minhabba li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.
- Jekk is-sieheb tiegħek ikun qed jingħata kura b'Lorviqua, għandu juża kondom waqt il-kura u għal mill-inqas 14-il ġimgħa wara li jtemm it-terapija.
- Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu l-medicina jew fil-5 ġimgħat ta' wara li tkun ħadt l-aħħar doża tiegħek, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

- **Treddigh**

Treddax waqt li tkun qed tieħu din il-medicina u għal 7 ijiem wara l-aħħar doża. Dan huwa minhabba li mhux magħruf jekk Lorviqua jistax jgħaddi fil-ħalib tas-sider u għalhekk jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.

- **Fertilità**

Lorviqua jista' jaffettwa l-fertilità maskili. Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-preservazzjoni tal-fertilità qabel tieħu Lorviqua.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għandek toqgħod partikolarment attent/a meta tkun qed issuq jew thaddem magni waqt li tkun qed tieħu Lorviqua minhabba l-effetti tiegħu fuq l-istat mentali tiegħek.

Lorviqua fih il-lattozju

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Lorviqua fih is-sodju

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola ta' 25 mg jew 100 mg, jigi f'ieress essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Lorviqua

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar, jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 100 mg li tittieħed mill-ħalq darba kuljum.
- Ħu d-doża kemm jista' jkun fl-istess ħin kuljum.
- Tista' tieħu l-pilloli mal-ikel jew bejn l-iklet u dejjem evita l-grejpfrut u l-meraq tal-grejpfrut.
- Ibla' l-pilloli sħaħ u tfarrakx, tomgħodx jew tholl il-pilloli.
- Kultant it-tabib tiegħek jista' jnaqqaslek id-doża, iwaqqaflek il-kura għal żmien qasir jew iwaqqaflek il-kura kompletament jekk ma thossokx tajjeb.

Jekk tirremetti wara li tieħu Lorviqua

Jekk tirremetti wara li tieħu doża ta' Lorviqua, tiħux doża żejda, sempliciment hu d-doża li jmisssek fil-ħin normali.

Jekk tiehu Lorviqua aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu pilloli żejda, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih. Jista' jkollok bżonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tiehu Lorviqua

X'għandek tagħmel jekk tinsa tiehu pillola jiddependi fuq kemm ikun għad baqa' hin għad-doża li jmissek.

- Jekk għad-doża li jmissek ikun għad baqa' 4 sigħat jew aktar, hu l-pillola li tkun insejt tiehu malli tiftakar. Imbagħad hu l-pillola li jmiss fil-hin tas-soltu.
- Jekk għad-doża li jmissek ikun għad baqa' inqas minn 4 sigħat, aqbeż il-pillola li tkun insejt tiehu. Imbagħad hu l-pillola li jmiss fil-hin tas-soltu.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Lorviqua

Huwa importanti li tiehu Lorviqua kuljum, sakemm jgħidlek biex tagħmel hekk it-tabib tiegħek. Jekk ma tkunx tista' tiehu l-medicina kif ordnalek it-tabib tiegħek, jew jekk thoss li ma għandekx aktar bżonnha, tkellem mat-tabib tiegħek minnufih.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi effetti sekondarji minn dawn li ġejjin (ara wkoll is-sezzjoni 2 **X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lorviqua**). It-tabib tiegħek jista' jnaqqaslek id-doża, iwaqqaflek il-kura għal żmien qasir jew iwaqqaflek il-kura kompletament jekk ikollok:

- sogħla, qtugh ta' nifs, uġiġh fis-sider jew aggravar ta' problemi fin-nifs
- rata tal-polz baxxa (50 taħbita jew inqas kull minuta), thossok għajjen, sturdut jew jagħtik hass ħażin jew tintilef minn sensik
- uġiġh addominali (fiż-żaqq), uġiġh fid-dahar, dardir, rimettar, ħakk jew sfurija tal-ġilda u tal-għajnejn
- tibdil fl-istat mentali; tibdil fil-konjizzjoni inkluż konfużjoni, telf ta' memorja, ħila mnaqqsa li tikkoncentra; tibdil fil-burdata inkluż irritabilità u tibdil rapidu fil-burdati; tibdil fid-diskors inkluż diffikultà biex titkellem, bħal tgedwid jew titkellem bil-mod; jew tiflef il-kuntatt mar-realtà, bħal temmen, tara jew tisma' affarijiet li ma jeżistux

Effetti sekondarji oħra ta' Lorviqua jistgħu jinkludu:

Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- zieda fil-kolesterol u fit-trigliceridi (xaħam fid-demm tiegħek li jiġi identifikat waqt testijiet tad-demm)
- nefha fid-dirġajn jew fir-riglejn jew fil-ġilda
- problemi b'għajnejk, bħal diffikultà biex tara minn għajn waħda jew mit-tnejn, tara doppju, jew tara raġġi qawwijin ta' dawl
- problemi fin-nervituri f' dirġajk u f' riglejk, bħal uġiġh, tnefnim, sensazzjonijiet mhux tas-soltu bħal hruq jew tingiż, diffikultà biex timxi, diffikultà bl-attivajiet tas-soltu ta' kuljum pereżempju tikteb
- livell miżjud ta' enzimi li jissejhu lipaži u/jew amilaži fid-demm li jiġu identifikati waqt testijiet tad-demm

- numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm magħrufa bħala anemija li tiġi identifikata waqt testijiet tad-demmm
- dijarea
- stitikezza
- uġiġħ fil-ġogi tiegħek
- żieda fil-piż
- uġiġħ ta' ras
- raxx
- uġiġħ fil-muskoli
- żieda fil-pressjoni tad-demmm

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- żieda fil-livell ta' zokkor fid-demmm

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Lorviqua

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja tal-fojl u fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pakkett ikun difettuż jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Lorviqua

- Is-sustanza attiva hi lorlatinib.
Lorviqua 25 mg: kull pillola miksija b'rita (pillola) fiha 25 mg ta' lorlatinib.
Lorviqua 100 mg: kull pillola miksija b'rita (pillola) fiha 100 mg ta' lorlatinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, calcium hydrogen phosphate, starch glycolate tas-sodju, magnesium stearate.
Kisja tal-pillola: Hypromellose, lactose monohydrate, macrogol, triacetin, titanium dioxide (E171), iron oxide black (E172), u iron oxide red (E172).

Ara **Lorviqua fih il-lattożju** u **Lorviqua fih is-sodju** fis-sezzjoni 2.

Kif jidher Lorviqua u l-kontenut tal-pakkett

Lorviqua 25 mg jiġi bħala pilloli tondi miksija b'rita ta' lewn roża ċar, imnaqqxa b'"Pfizer" fuq naħa waħda u "25" u "LLN" fuq in-naħa l-oħra.

Lorviqua 25 mg jiġi f'folji ta' 10 pilloli, li huma disponibbli f'pakketti ta' 90 pillola (9 folji).

Lorviqua 100 mg jiġi bhala pilloli ovali miksija b'rita ta' lewn roża skur, imnaqqxa b'“Pfizer” fuq naħa waħda u “LLN 100” fuq in-naħa l-oħra.

Lorviqua 100 mg jiġi f'folji ta' 10 pilloli, u huwa disponibbli f'pakketti ta' 30 pillola (3 folji).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taggorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

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

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161