

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lorviqua 25 mg filmdrasjerte tabletter
Lorviqua 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lorviqua 25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg lorlatinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1,58 mg laktosemonohydrat.

Lorviqua 100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg lorlatinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 4,20 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Lorviqua 25 mg filmdrasjerte tabletter

Rund (8 mm), lys rosa filmdrasjert tablett med umiddelbar frisetting, preget med «Pfizer» på én side og «25» og «LLN» på den andre siden.

Lorviqua 100 mg filmdrasjerte tabletter

Oval (8,5 × 17 mm), mørk rosa filmdrasjert tablett med umiddelbar frisetting, preget med «Pfizer» på én side og «LLN 100» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lorviqua er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der sykdommen har progrediert etter:

- alektinib eller ceritinib som første behandling med ALK-tyrosinkinasehemmer (TKI) eller
- krizotinib og minst én annen ALK-TKI.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med lorlatinib bør startes opp og overvåkes av en lege som har erfaring med legemidler til kreftbehandling.

Dosering

Den anbefalte dosen er 100 mg lorlatinib oralt én gang daglig.

Behandlingens varighet

Det anbefales å fortsette behandlingen med lorlatinib så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, uten at det oppstår uakseptabel toksisitet.

Forsinkede eller uteglemte doser

Dersom en dose Lorviqua glemmes, skal denne tas så snart pasienten husker det. Dersom det er mindre enn 4 timer til neste dose, skal pasienten ikke ta den uteglemte dosen. Pasientene skal ikke ta 2 doser samtidig for å erstatte den glemte dosen.

Dosejusteringer

Opphold i dosering eller dosereduksjon kan være påkrevd basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Dosereduksjonsnivåer av lorlatinib er oppsummert nedenfor:

- Første dosereduksjon: 75 mg oralt én gang daglig
- Andre dosereduksjon: 50 mg oralt én gang daglig

Lorlatinib skal seponeres permanent dersom pasienten ikke tolererer en oral dose på 50 mg én gang daglig.

Retningslinjer for dosejustering ved toksisiteter og for pasienter som utvikler atrioventrikulær (AV) blokk er gitt i tabell 1.

Tabell 1. Anbefalte doseendringer for lorlatinib ved bivirkninger

Bivirkning ^a	Lorlatinibdosering
Hyperkolesterolemi eller hypertriglyseridemi	
Mild hyperkolesterolemi (kolesterol mellom ULN og 300 mg/dl eller mellom ULN og 7,75 mmol/l)	Start med eller modifier lipidsenkende behandling ^b i samsvar med aktuell forskrivningsinformasjon; fortsett med samme dose lorlatinib.
<u>ELLER</u>	
Moderat hyperkolesterolemi (kolesterol mellom 301 og 400 mg/dl eller mellom 7,76 og 10,34 mmol/l)	
<u>ELLER</u>	
Mild hypertriglyseridemi (triglyserider mellom 150 og 300 mg/dl eller 1,71 og 3,42 mmol/l)	
<u>ELLER</u>	
Moderat hypertriglyseridemi (triglyserider mellom 301 og 500 mg/dl eller 3,43 og 5,7 mmol/l)	
Alvorlig hyperkolesterolemi (kolesterol mellom 401 og 500 mg/dl eller	Start med lipidsenkende behandling ^b ; dersom pasienten allerede får lipidsenkende behandling skal

Tabell 1. Anbefalte doseendringer for lorlatinib ved bivirkninger

Bivirkning^a	Lorlatinibdosering
mellom 10,35 og 12,92 mmol/l) <u>ELLER</u> Alvorlig hypertriglyseridemi (triglyserider mellom 501 og 1000 mg/dl eller 5,71 og 11,4 mmol/l)	dosen i denne behandlingen økes i samsvar med aktuell forskrivningsinformasjon; eller bytt til annen lipidsenkende behandling ^b . Fortsett med samme dose lorlatinib uten avbrudd.
Livstruende hyperkolesterolemi (kolesterol over 500 mg/dl eller over 12,92 mmol/l) <u>ELLER</u> Livstruende hypertriglyseridemi (triglyserider over 1000 mg/dl eller over 11,4 mmol/l)	Start med lipidsenkende behandling ^b , eller øk dosen i denne behandlingen ^b i samsvar med aktuell forskrivningsinformasjon, eller bytt til annen lipidsenkende behandling ^b . Utsett lorlatinibbehandling inntil forbedring av hyperkolesterolemi og/eller hypertriglyseridemi til moderat eller mild alvorlighetsgrad. Start opp igjen med samme lorlatinibdose, samtidig som den lipidsenkende behandlingen ^b maksimeres i samsvar med aktuell forskrivningsinformasjon. Lorlatinib skal reduseres med 1 dosenivå dersom alvorlig hyperkolesterolemi og/eller hypertriglyseridemi residiverer til tross for maksimal lipidsenkende behandling ^b i samsvar med aktuell forskrivningsinformasjon.
Påvirkning på sentralnervesystemet (endringer i kognisjon, humør eller tale)	
Grad 2: Moderat <u>ELLER</u> Grad 3: Alvorlig	Utsett behandlingen med lorlatinib til toksisiteten er grad 1 eller lavere. Fortsett deretter med lorlatinib med 1 redusert dosenivå.
Grad 4: Livstruende / indikerer umiddelbare tiltak	Lorlatinib skal seponeres permanent.
Økning i lipase/amylase	
Grad 3: Alvorlig <u>ELLER</u> Grad 4: Livstruende/indikerer umiddelbare tiltak	Utsett behandlingen med lorlatinib til lipase eller amylase er tilbake til baseline. Fortsett deretter med lorlatinib med 1 redusert dosenivå.
Interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt	
Grad 1: Mild <u>ELLER</u> Grad 2: Moderat	Utsett behandlingen med lorlatinib til symptomene er tilbake til baseline, og vurder oppstart med kortikosteroider. Fortsett med lorlatinib med 1 redusert dosenivå. Lorlatinib skal seponeres permanent dersom ILD/pneumonitt residiverer eller ikke forbedres etter 6 uker med opphold av lorlatinib og behandling med steroider.
Grad 3: Alvorlig <u>ELLER</u> Grad 4: Livstruende/indikerer umiddelbare tiltak	Lorlatinib skal seponeres permanent.

Tabell 1. Anbefalte doseendringer for lorlatinib ved bivirkninger

Bivirkning ^a	Lorlatinibdosering
Forlengelse av PR-intervall/atrioventrikulær (AV) blokk	
AV-blokk grad 1: Asymptomatisk	Fortsett med samme dose lorlatinib uten avbrudd. Vær oppmerksom på effekter av legemidler som brukes samtidig, og vurder og korreger eventuelle elektrolyttforstyrrelser som kan forlenge PR-intervallet. Følg nøye med på EKG/symptomer som potensielt kan relateres til AV-blokk.
AV-blokk grad 1: Symptomatisk	Utsett behandling med lorlatinib. Vær oppmerksom på effekter av legemidler som brukes samtidig, og vurder og korreger eventuelle elektrolyttforstyrrelser som kan forlenge PR-intervallet. Følg nøye med på EKG/symptomer som potensielt kan relateres til AV-blokk. Fortsett deretter med lorlatinib med 1 redusert dosenivå dersom symptomene bedres.
AV-blokk grad 2: Asymptomatisk	Utsett behandling med lorlatinib. Vær oppmerksom på effekter av legemidler som brukes samtidig, og vurder og korreger eventuelle elektrolyttforstyrrelser som kan forlenge PR-intervallet. Følg nøye med på EKG/symptomer som potensielt kan relateres til AV-blokk. Dersom påfølgende EKG ikke viser AV-blokk grad 2, kan lorlatinib-behandlingen fortsettes med 1 redusert dosenivå.
AV-blokk grad 2: Symptomatisk	Utsett behandling med lorlatinib. Vær oppmerksom på effekter av legemidler som brukes samtidig, og vurder og korreger eventuelle elektrolyttforstyrrelser som kan forlenge PR-intervallet. Henvis til hjerteobservasjon og overvåking. Vurder pacemaker dersom symptomatisk AV-blokk vedvarer. Dersom symptomene og AV-blokk grad 2 bedres, eller dersom pasienten går tilbake til asymptomatisk AV-blokk grad 1, skal lorlatinib-behandlingen fortsette med 1 redusert dosenivå.
Fullstendig AV-blokk	Utsett behandling med lorlatinib. Vær oppmerksom på effekter av legemidler som brukes samtidig, og vurder og korregerer eventuelle elektrolyttforstyrrelser som kan forlenge PR-intervallet. Henvis til hjerteobservasjon og overvåking. Pacemaker kan være indisert ved alvorlige symptomer knyttet til AV-blokk. Dersom AV-blokken ikke bedres kan innsetting av en permanent pacemaker vurderes. Dersom en pacemaker settes inn skal lorlatinib-behandlingen fortsettes ved full dose. Dersom pacemaker ikke innsettes skal lorlatinib-behandling fortsettes med 1 redusert dosenivå først når symptomene bedres og PR-intervallet er mindre enn 200 msek.
Andre bivirkninger	
Grad 1: Milde <u>ELLER</u> Grad 2: Moderate	Vurder å avstå fra dosejustering, eventuelt reduser med 1 dosenivå etter klinisk indikasjon.
Grad 3 eller høyere: Alvorlige	Utsett behandling med lorlatinib til symptomene bedres og tilsvarer grad 2 eller lavere, eller baseline.

Tabell 1. Anbefalte doseendringer for lorlatinib ved bivirkninger

Bivirkning ^a	Lorlatinibdosering
	Fortsett deretter med lorlatinib med 1 redusert dosenivå.

Forkortelser: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EKG = elektrokardiogram; HMG CoA = 3-hydrokxy-3-metylglutarylkoenzym A; NCI = National Cancer Institute; ULN = upper limit of normal (øvre normalgrense).

^a Graderingskategoriene er basert på klassifiseringer fra NCI CTCAE.

^b Lipidsenkende behandling kan omfatte: HMG CoA-reduktasehemmer, nikotinsyre, fibratderivater eller etylestere av omega-3-fettsyrer.

Sterke cytokrom P-450 (CYP) 3A4/5-hemmere

Samtidig bruk av lorlatinib med legemidler som er sterke CYP3A4/5-hemmere og produkter som inneholder grapefrukt kan øke plasmakonsentrasjonen av lorlatinib. Et alternativt legemiddel med mindre potensial for å hemme CYP3A4/5 bør vurderes ved samtidig behandling (se pkt. 4.5). Dersom en sterk CYP3A4/5-hemmer skal administreres samtidig bør startdosen av lorlatinib reduseres fra 100 mg én gang daglig til 75 mg én gang daglig (se pkt. 4.5 og 5.2). Dersom samtidig bruk av den sterke CYP3A4/5-hemmeren seponeres, bør lorlatinib gjenopptas med samme dose som ble brukt før oppstart av den sterke CYP3A4/5-hemmeren, etter en utvaskingsperiode på 3 til 5 halveringstider for den sterke CYP3A4/5-hemmeren.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

På grunn av begrensede data for denne populasjonen kan det ikke gis doseanbefalinger for pasienter som er 65 år og eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med normal nyrefunksjon og lett eller moderat ($CL_{cr} \geq 30$ ml/min) nedsatt nyrefunksjon basert på en populasjonsbasert farmakokinetisk analyse. Informasjon om bruk av lorlatinib hos pasienter som har alvorlig nedsatt ($CL_{cr} < 30$ ml/min) nyrefunksjon er svært begrenset. Lorlatinib anbefales derfor ikke til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det anbefales ingen dosejusteringer til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen informasjon tilgjengelig for lorlatinib hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Lorlatinib anbefales derfor ikke til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av lorlatinib hos pediatriske pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Lorviqua skal tas oralt.

Pasienter skal oppfordres til å ta dosen med lorlatinib til omtrent samme tid hver dag, med eller uten mat (se pkt. 5.2). Tablettene skal svelges hele (de skal ikke tygges, knuses eller deles før svelging). Tabletter skal ikke svelges dersom de er ødelagt, sprukket eller på andre måter ikke er intakte.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor lorlatinib eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av sterke CYP3A4/5-induktorer (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktig hetsregler

Hyperlipidemi

Bruken av lorlatinib har vært assosiert med økninger i serumkolesterol og triglyserider (se pkt. 4.8). Mediantid for forekomst av alvorlig økning i serumkolesterol og triglyserider er hhv. 201 dager (område: 42 til 518 dager) og 127 dager (område: 15 til 358 dager). Serumkolesterol og triglyserider skal overvåkes før oppstart med lorlatinib samt 2, 4 og 8 uker etter oppstart med lorlatinib og deretter regelmessig. Start behandling med eller øk dosen av lipidsenkende legemidler hvis indisert (se pkt. 4.2).

Effekter på sentralnervesystemet

Påvirkning på sentralnervesystemet er observert hos pasienter som fikk lorlatinib, inkludert endringer i kognitiv funksjon, humør eller tale (se pkt. 4.8). Justering eller seponering av dosen kan være nødvendig for de pasientene som opplever påvirkning på sentralnervesystemet (se pkt. 4.2).

Atrioventrikulær blokk

Lorlatinib ble undersøkt hos en pasientpopulasjon som ekskluderte de med AV-blokk grad 2 eller 3 (med mindre de hadde pacemaker) eller en AV-blokk med PR-intervall > 220 msek. Forlenget PR-intervall og AV-blokk er rapportert hos pasienter som fikk lorlatinib (se pkt. 5.2). Utfør elektrokardiogram-analyse (EKG) før oppstart med lorlatinib og deretter månedlig, spesielt hos pasienter som er predisponert for klinisk signifikante hjertehendelser. Dosejustering kan være nødvendig for de pasientene som utvikler en AV-blokk (se pkt. 4.2).

Reduksjon i venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon

Reduksjon i venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon (LVEF) er rapportert hos pasienter som fikk lorlatinib og hadde baselineverdier og minst én oppfølgingsvurdering av LVEF. Basert på tilgjengelige data fra kliniske studier er det ikke mulig å fastslå en årsakssammenheng mellom effekten på endringer i hjertets sammentrekningskraft og lorlatinib. Hjerterovervåking, inkludert LVEF-vurdering ved baseline og under behandling, bør vurderes hos pasienter med risiko for hjertesykdommer og pasienter med sykdommer som kan påvirke LVEF. Hjerterovervåking, inkludert LVEF-vurdering, bør vurderes hos pasienter som utvikler relevante tegn/symptomer på hjertesykdommer under behandlingen.

Økning i lipase og amylase

Forhøyet lipase og/eller amylase har oppstått hos pasienter som fikk lorlatinib (se pkt. 4.8). Mediantid for forekomst av økning i lipase og amylase i serum er hhv. 70 dager (område: 7 til 696 dager) og 41 dager (område: 7 til 489 dager). Risiko for pankreatitt skal vurderes hos pasienter som får lorlatinib pga. medfølgende hypertriglyseridemi og/eller en potensiell indre mekanisme. Pasienter bør overvåkes for forhøyet lipase og amylase før oppstart av lorlatinib-behandling og deretter regelmessig, som klinisk indisert (se pkt. 4.2).

Interstitiell lungesykdom/pneumonitt

Alvorlige eller livstruende lungebivirkninger som samsvarer med ILD/pneumonitt, har forekommet med lorlatinib (se pkt. 4.8). Enhver pasient som fremstår med forverring av respirasjonssymptomer som indikerer ILD/pneumonitt (f.eks. dyspné, hoste og feber) skal omgående evalueres for ILD/pneumonitt. Lorlatinib bør avbrytes midlertidig og/eller seponeres permanent avhengig av alvorlighetsgrad (se pkt. 4.2).

Legemiddelinteraksjoner

I en studie utført hos friske frivillige var samtidig bruk av lorlatinib med rifampin, en sterk CYP3A4/5-induktor, knyttet til økning av alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) uten økning av totalbilirubin og alkalisk fosfatase (se pkt. 4.5). Samtidig bruk av en sterk CYP3A4/5-induktor er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk med moderate CYP3A4/5-induktorer bør unngås dersom det er mulig, da de også kan redusere plasmakonsentrasjonen av lorlatinib (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av lorlatinib med CYP3A4/5-substrater med smal terapeutisk indeks, deriblant alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, hormonelle prevensjonsmidler, pimozid, kinidin, sirolimus og takrolimus, skal unngås siden konsentrasjonen av disse legemidlene kan reduseres av lorlatinib (se pkt. 4.5).

Fertilitet og graviditet

Under behandling med lorlatinib og i minst 14 uker etter siste dose skal mannlige pasienter med kvinnelige fertile partnere bruke sikker prevensjon, inkludert et kondom, og mannlige pasienter med gravide partnere skal bruke kondom (se pkt. 4.6). Mannlig fertilitet kan være nedsatt under behandling med lorlatinib (se pkt. 5.3). Menn bør få råd om effektive fertilitetsbevarende tiltak før behandling. Kvinner i fertil alder skal rådes til å unngå å bli gravide under behandling med lorlatinib. En svært sikker ikke-hormonell prevensjonsmetode er påkrevet for kvinnelige pasienter under behandling med lorlatinib, siden lorlatinib kan gjøre hormonelle prevensjonsmidler ineffektive (se pkt. 4.5 og 4.6). Dersom bruk av en hormonell prevensjonsmetode ikke kan unngås, må det i tillegg brukes kondom. Sikker prevensjon må brukes i minst 35 dager etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6). Det er ikke kjent om lorlatinib påvirker kvinnelig fertilitet.

Laktoseintoleranse

Dette legemidlet inneholder laktose som et hjelpestoff. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium i kosten

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. 25 mg eller 100 mg tablett. Pasienter som er på en natriumfattig diett bør informeres om at dette legemidlet er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

In vitro-data indikerer at lorlatinib hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4 og uridindifosfat--glukuronosyltransferase (UGT)1A4, og i mindre grad av CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 og UGT1A3.

CYP3A4/5-induktorer

Rifampin, en sterk induktor av CYP3A4/5, administrert i orale doser på 600 mg én gang daglig i 12 dager, reduserte gjennomsnittlig areal under kurven (AUC) for lorlatinib med 85 % og C_{max} med 76 % etter en 100 mg oral enkeltdose lorlatinib hos friske frivillige. Økninger i ASAT og ALAT ble også observert. Samtidig administrering av lorlatinib med sterke CYP3A4/5-induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin og johannesurt) kan redusere plasmakonsentrasjonen av lorlatinib. Samtidig bruk av en sterk CYP3A4/5-induktor med lorlatinib er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4). Samtidig bruk med moderate CYP3A4/5-induktorer skal unngås dersom det er mulig, da de også kan redusere plasmakonsentrasjonen av lorlatinib (se pkt. 4.4).

CYP3A4/5-hemmere

Itrakonazol, en sterk hemmer av CYP3A4/5, administrert i orale doser på 200 mg én gang daglig i 5 dager, økte gjennomsnittlig AUC med 42 % og C_{max} med 24 % etter en 100 mg oral enkeltdose lorlatinib hos friske frivillige. Samtidig bruk av lorlatinib med sterke CYP3A4/5-hemmere (f.eks. boceprevir, kobicistat, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, troleandomycin, vorikonazol, ritonavir, paritaprevir i kombinasjon med ritonavir og ombitasvir og/eller dasabuvir, samt ritonavir i kombinasjon med enten elvitegravir, indinavir, lopinavir eller tipranavir) kan øke plasmakonsentrasjonen av lorlatinib. Produkter som inneholder grapefrukt kan også øke plasmakonsentrasjonen av lorlatinib og skal unngås. Et alternativt samtidig legemiddel med mindre potensial for å hemme CYP3A4/5 bør vurderes. Dersom en sterk CYP3A4/5-hemmer må administreres samtidig anbefales en dosereduksjon av lorlatinib (se pkt. 4.2).

Legemidler der plasmakonsentrasjoner kan endres av lorlatinib

CYP3A4/5-substrater

In vitro-studier indikerte at lorlatinib er både en tidsavhengig hemmer og en induktor av CYP3A4/5, og at det aktiverer human pregnan-X-reseptoren (PXR), med induksjon som nettoeffekt *in vivo*. Samtidig administrering av lorlatinib hos pasienter førte til redusert AUC for oral midazolam når midazolam ble gitt alene, noe som tyder på at lorlatinib er en induktor av CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg oralt én gang daglig i 15 dager reduserte AUC_{inf} og C_{max} for en 2 mg oral enkeltdose midazolam (et sensitivt CYP3A-substrat) med henholdsvis 61 % og 50 %, og lorlatinib er følgelig en moderat CYP3A-induktor. Samtidig administrering av lorlatinib med CYP3A4/5-substrater med smal terapeutisk indeks bør derfor unngås. Dette gjelder bl.a. alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, hormonelle prevensjonsmidler, pimozid, kinidin, sirolimus og takrolimus ettersom konsentrasjonen av disse legemidlene kan reduseres av lorlatinib (se pkt. 4.4).

In vitro-studier av annen hemming og induksjon av CYP

Lorlatinib kan ha potensial til å hemme CYP2C9.

In vitro-studier indikerte også at lorlatinib er en induktor av CYP2B6 og aktiverer human konstitutiv androstan-reseptor (CAR). Samtidig administrering av lorlatinib med CYP2B6-substrater (f.eks. bupropion, efavirenz) kan føre til reduserte plasmakonsentrasjoner av CYP2B6-substratet. *In vitro* har lorlatinib et lavt potensial for å forårsake legemiddelinteraksjoner ved induksjon av CYP1A2.

In vitro-studier av UGT-hemming

In vitro-studier indikerte at lorlatinib kan ha potensial for å hemme UGT1A1.

In vitro-studier med legemiddeltransportører

In vitro-studier indikerte at lorlatinib kan ha potensial til å hemme P-glykoprotein (P-gp, systemisk og i gastrointestinaltraktus (GI-traktus)), BCRP (GI-traktus), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 og OAT3 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/bruk av prevensjonsmidler hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide under behandling med lorlatinib. En svært sikker ikke-hormonell prevensjonsmetode er påkrevet for kvinnelige pasienter under behandling med lorlatinib, siden lorlatinib kan gjøre hormonelle prevensjonsmidler ineffektive (se pkt. 4.4 og 4.5). Dersom en hormonell prevensjonsmetode ikke kan unngås må det i tillegg brukes kondom. Sikker prevensjon må brukes i minst 35 dager etter avsluttet behandling.

Under behandling med lorlatinib og i minst 14 uker etter siste dose skal mannlige pasienter med kvinnelige fertile partnere bruke sikker prevensjon, inkludert et kondom, og mannlige pasienter med gravide partnere skal bruke kondom.

Graviditet

Dyrestudier har vist embryoføtal toksisitet (se pkt. 5.3). Det er ingen data på bruk av lorlatinib hos gravide kvinner. Lorlatinib kan forårsake fosterskader hvis det gis til en gravid kvinne.

Lorlatinib er ikke anbefalt under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om lorlatinib og dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Lorlatinib skal ikke brukes under amming. Amming skal opphøre ved behandling med lorlatinib og i 7 dager etter siste dose.

Fertilitet

Basert på prekliniske sikkerhetsfunn kan mannlig fertilitet nedsettes under behandling med lorlatinib (se pkt. 5.3). Det er ikke kjent om lorlatinib påvirker kvinnelig fertilitet. Menn bør søke råd om effektive fertilitetsbevarende tiltak før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lorlatinib har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det må utvises forsiktighet ved kjøring og bruk av maskiner, da pasienter kan oppleve påvirkning på sentralnervesystemet (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var hyperkolesterolemi (84,4 %), hypertriglyseridemi (67,1 %), ødem (54,6 %), perifer nevropati (47,8 %), kognitive effekter (28,8 %), fatigue (28,1 %) , vektøkning (26,4 %) og stemningseffekter (22,7 %).

Dosereduksjoner på grunn av bivirkninger forekom hos 23,4 % av pasientene som fikk lorlatinib. De vanligste bivirkningene som førte til dosereduksjon var ødem og perifer nevropati. Permanent seponering av behandlingen på grunn av bivirkninger forekom hos 3,1 % av pasientene som fikk lorlatinib. Den hyppigste bivirkningen som førte til permanent seponering var kognitive effekter.

Bivirkningstabell

Tabell 2 viser bivirkninger som forekom hos 295 voksne pasienter med avansert NSCLC som ble behandlet med 100 mg lorlatinib én gang daglig, fra studie A.

Bivirkningene som er oppført i tabell 2 presenteres etter organklasse og frekvenskategorier, definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2. Bivirkninger

Organklassesystem Bivirkning	Frekvenskategori	Alle grader %	Grad 3–4 %
Sykdommer i blod og lymfatiske organer Anemi	Svært vanlige	15,9	5,1
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Hyperkolesterolemi ^a	Svært vanlige	84,4	16,6
Hypertriglyseridemi ^b	Svært vanlige	67,1	16,6
Psykiatriske lidelser			
Stemmingeffekter ^c	Svært vanlige	22,7	1,7
Hallusinasjoner ^d	Vanlige	7,8	1,0
Nevrologiske sykdommer			
Kognitive effekter ^e	Svært vanlige	28,8	2,0
Perifer nevropati ^f	Svært vanlige	47,8	2,7
Hodepine	Svært vanlige	18,0	0,7
Effekt på taleevnen ^g	Vanlige	9,8	0,3
Øyesykdommer			
Synsforstyrrelse ^h	Svært vanlige	15,3	0,3
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Pneumonitt ⁱ	Vanlige	1,4	1,0
Gastrointestinale sykdommer			
Diaré	Svært vanlige	22,7	1,0
Kvalme	Svært vanlige	18,3	0,7
Forstoppelse	Svært vanlige	15,9	0
Hud- og underhudssykdommer			
Utslett ^j	Svært vanlige	14,2	0,3
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Artralgi	Svært vanlige	24,7	0,7
Myalgi ^k	Svært vanlige	19,3	0
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Ødem ^l	Svært vanlige	54,6	2,4
Fatigue ^m	Svært vanlige	28,1	0,7
Undersøkelser			
Vektøkning	Svært vanlige	26,4	5,4
Økt lipase	Svært vanlige	13,9	8,8
Økt amylase	Svært vanlige	10,2	3,1
Elektrokardiogram PR-forlengelse	Mindre vanlige	0,7	0

Bivirkninger som representerer samme medisinske begrep eller tilstand ble gruppert sammen og rapportert som én enkelt bivirkning i tabellen over. Termer som faktisk ble rapportert i studiene, og som bidro til relevante bivirkninger, er indikert i parentes som listet opp under.

^a Hyperkolesterolemi (inkludert økt kolesterol i blodet, hyperkolesterolemi).

^b Hypertriglyseridemi (inkludert økte triglyserider i blodet, hypertriglyseridemi).

^c Stemmingeffekter (inkludert affektiv lidelse, affektiv labilitet, aggresjon, agitasjon, angst, nedstemthet, depresjon, oppstemthet, irritabilitet, mani, humørendringer, humørsvingninger, personlighetsendring, stress).

^d Hallusinasjoner (inkludert hørselshallusinasjon, hallusinasjon, synshallusinasjon)

^e Kognitive effekter (inkludert bivirkninger innen nevrologiske sykdommer i organklassesystemet: hukommelsestap, kognitive forstyrrelser, demens, oppmerksomhetsforstyrrelse, hukommelsessvikt, mentale forstyrrelser, inkludert bivirkninger innen psykiatriske lidelser i organklassesystemet: oppmerksomhetssvikt/hyperaktivitet, forvirringstilstand, delirium, desorientering, lesevansker). Blant disse bivirkningene ble termer fra nevrologiske sykdommer i organklassesystemet rapportert hyppigere enn termer fra psykiatriske lidelser i organklassesystemet.

^f Perifer nevropati (inkludert brennende følelse, karpaltunnelsyndrom, dysestesi, prikking og dovenhetsfølelse i huden, ustø gange, hypoestesi, muskelsvakhet, nevralgi, perifer nevropati, nevrotoksisitet, parestesi, perifer sensorisk nevropati, peroneusparese, sensorisk forstyrrelse).

^g Effekter på taleevnen (dysartri, sakte tale, taleforstyrrelse).

^h Synsforstyrrelse (inkludert diplopi, fotofobi, fotopsi, uklart syn, redusert synsskarphet, nedsatt syn, «fluer» i synsfeltet (vitreous floaters)).

ⁱ Pneumonitt (inkludert interstitiell lungesykdom, pneumonitt).

^j Utslett (inkludert acneiform dermatitt, makulopapulært utslett, kløende utslett, utslett).

^k Myalgi (inkludert smerter i muskel- og skjelettsystemet, myalgi)

^l Ødem (inkludert generalisert ødem, ødem, perifert ødem, perifer hevelse, hevelse).

^m Fatigue (inkludert asteni, fatigue).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hyperkolesterolemi/hypertriglyseridemi

Bivirkninger i form av økt serumkolesterol eller triglyserider ble rapportert hos henholdsvis 84,4 % og 67,1 % av pasientene. Av disse oppsto det milde eller moderate bivirkninger ved hyperkolesterolemi eller hypertriglyseridemi hos henholdsvis 67,8 % og 50,5 % av pasientene (se pkt. 4.4). Median latenstid for både hyperkolesterolemi og hypertriglyseridemi var 15 dager (område: 1 til 399 dager). Median varighet av hyperkolesterolemi og hypertriglyseridemi var henholdsvis 381 og 405 dager.

Påvirkning på sentralnervesystemet

Bivirkninger på sentralnervesystemet var hovedsakelig kognitive effekter (28,8 %), stemningseffekter (22,7 %) og effekter på taleevnen (9,8 %) som generelt var milde, forbigående og spontant reversible ved doseutsettelse og/eller dosereduksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Den vanligste kognitive effekten, uansett grad, var hukommelsessvikt (11,5 %), mens de vanligste bivirkningene av grad 3 eller 4 var kognitiv effekt og forvirringstilstand (0,7 % for hver). Den vanligste stemningseffekten, uansett grad, var irritabilitet (6,1 %), og det var også den vanligste bivirkningen av grad 3 eller 4 (1,0 %). Den vanligste effekten på taleevnen, uansett grad, var dysartri (4,1 %), mens den vanligste bivirkningen av grad 3 eller 4 var sakte tale (0,3 %). Median latenstid for kognitive, stemningsrelaterte effekter og effekter på taleevnen var henholdsvis 92, 44 og 42 dager. Median varighet av kognitive og stemningsrelaterte effekter og effekter relatert til taleevnen var henholdsvis 224, 83 og 106 dager.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdose med dette legemidlet behandles med generell støttende behandling. EKG-overvåking anbefales på grunn av doseavhengig påvirkning på PR-intervall. Det finnes ingen antidot mot lorlatinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01XE44

Virkningsmekanisme

Lorlatinib er en selektiv, adenosintrifosfat (ATP)-kompetitiv hemmer av ALK- og c-ros-onkogen 1 (ROS1) tyrosinkinase.

I prekliniske studier hemmet lorlatinib katalytisk aktivitet av ikke-mutert ALK og klinisk relevante mutasjoner av ALK-kinaser i rekombinante enzym- og cellebaserte analyser. Lorlatinib viste betydelig anti-tumoraktivitet hos mus med tumorxenografts som uttrykker ekinoderm-mikrotubuliassosiert proteinlignende 4 (EML4)-fusjoner med ALK-variant 1 (v1), inkludert ALK-mutasjonene L1196M, G1269A, G1202R og I1171T. To av disse ALK-mutasjonene, G1202R og I1171T, er kjent for å forårsake resistens mot alektinib, brigatinib, ceritinib og krizotinib. Lorlatinib passerte også blod-hjerne-barrieren. Lorlatinib demonstrerte aktivitet hos mus med ortotopisk EML4-ALK eller EML4-ALK^{L1196M}-hjernetumorimplantater.

Klinisk effekt

Bruk av lorlatinib ved behandling av ALK-positiv avansert NSCLC etter behandling med minst én andregenerasjons ALK-TKI ble undersøkt i studie A, en enkeltarmet fase 1/2 multiserierstudie. Totalt ble det rekruttert 139 pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC etter behandling med minst én andregenerasjons ALK-TKI i fase 2-delen av studien. Pasienter fikk kontinuerlig lorlatinib peroralt ved anbefalt dose på 100 mg én gang daglig.

Det primære effektendepunktet i fase 2-delen av studien var objektiv responsrate (ORR), inkludert intrakraniell (IC)-ORR vurdert av en uavhengig evalueringsskomité (Independent Central Review (ICR) basert på modifiserte reponsevurderingskriterier i solide tumorer (modifisert RECIST, versjon 1.1). De sekundære endepunktene bestod av varighet av respons (DOR), IC-DOR, tid til tumorrespons (TTR) og progresjonsfri overlevelse (PFS).

Populasjonssammensetningen av de 139 ALK-positive pasientene med avansert NSCLC etter behandling med minst én andregenerasjons ALK-TKI var 56 % kvinner, 48 % hvite og 38 % asiater, og medianalderen var 53 år (aldersintervall: 29–83 år) hvorav 16 % av pasientene var ≥ 65 år. Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) ved baseline var 0 eller 1 hos 96 % av pasientene. Hjernemetastaser var påvist ved baseline hos 67 % av pasientene. Av de 139 pasientene hadde 20 % fått én tidligere ALK-TKI, unntatt krizotinib, 47 % hadde fått to tidligere ALK-TKIs, og 33 % hadde fått tre eller flere tidligere ALK-TKIs.

De viktigste effektresultatene for studie A er tatt med i tabell 3 og 4.

Tabell 3. Samlede effektresultater etter tidligere behandling fra studie A

Effektparameter	Én tidligere ALK-TKI ^a med eller uten tidligere kjemoterapi (N = 28)	To eller flere ALK-TKIs med eller uten tidligere kjemoterapi (N = 111)
	Objektiv responsrate ^b (95 % KI)	42,9 % (24,5; 62,8)
Komplett respons, n	1	2
Partiell respons, n	11	42
Varighet av respons Median, måneder (95 % KI)	5,6 (4,2, NR)	9,9 (5,7; 24,4)
Progresjonsfri overlevelse Median, måneder (95 % KI)	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)

Forkortelser: ALK = anaplastisk lymfomkinase; KI = konfidensintervall; ICR = uavhengig evalueringsskomité; N/n = antall pasienter; NR = ikke nådd (not reached); TKI = tyrosinkinasehemmer

^a Alektinib, brigatinib eller ceritinib

^b Iht. ICR.

Tabell 4. Intrakranielle* effektresultater fra studie A etter tidligere behandling

Effektparameter	Én tidligere ALK-TKI ^a med eller uten tidligere kjemoterapi	To eller flere tidligere ALK-TKIs med eller uten tidligere kjemoterapi
	(N = 9)	(N = 48)
Objektiv responsrate ^b (95 % KI)	66,7 % (29,9; 92,5)	52,1 % (37,2; 66,7)
Komplett respons, n	2	10
Partiell respons, n	4	15
Varighet av intrakraniell respons		
Median, måneder (95 % KI)	NR (4,1, NR)	12,4 (6,0, NR)

Forkortelser: ALK = anaplastisk lymfomkinase; KI = konfidensintervall; ICR = uavhengig evalueringsskomité; N/n = antall pasienter; NR = ikke nådd (not reached); TKI = tyrosinkinasehemmer

* Hos pasienter med minst én målbar hjernemetastase ved baseline

^a Alektinib, brigatinib eller ceritinib

^b Iht. ICR.

I den samlede effektpopulasjonen på 139 pasienter hadde 56 pasienter objektiv respons bekreftet av ICR med en median TTR på 1,4 måneder (fra 1,2 til 16,6 måneder). ORR for asiater var 49,1 % (95 % KI: 35,1; 63,2) og 31,5 % for ikke-asiater (95 % KI: 21,1; 43,4). Blant de 31 pasientene med bekreftet intrakranial objektiv tumorrespons og minst én målbar hjernemetastase ved baseline vurdert av ICR, var median IC-TTR 1,4 måneder (fra 1,24 til 16,2 måneder). IC-ORR var 54,5 % for asiater (95 % KI: 32,2; 75,6) og 46,4 % for ikke-asiater (95 % KI: 27,5; 66,1).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med lorlatinib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved lungekarsinom (småcellet og ikke-småcellet karsinom) (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Dette legemidlet er blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av lorlatinib oppnås raskt med median t_{max} på 1,2 timer etter en enkeltdose med 100 mg og 2,0 timer etter flere doser med 100 mg én gang daglig.

Etter oral administrering av lorlatinib-tabletter er den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengeligheten 80,8 % (90 % KI: 75,7, 86,2) sammenlignet med intravenøs administrasjon.

Inntak av lorlatinib sammen med et fettrikt og kaloririkt måltid førte til 5 % høyere opptak sammenlignet med fastende forhold. Lorlatinib kan administreres med eller uten mat.

Ved 100 mg én gang daglig var det geometriske gjennomsnittet (% variasjonskoeffisient [CV]) for maksimal plasmakonsentrasjon 577 (42) ng/ml, og AUC_{24} var 5, 650 (39) ng·t/ml hos pasienter med kreft. Geometrisk gjennomsnitt (% CV) for oral clearance var 17,7 (39) l/t.

Distribusjon

In vitro-binding av lorlatinib til humane plasmaproteiner er 66 % med moderat binding til albumin eller til α_1 -syre-glykoprotein.

Biotransformasjon

Hos mennesker er oksidering og glukuronidering de primære metabolske nedbrytningsveiene for lorlatinib. *In vitro*-data indikerer at lorlatinib hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4 og UGT1A4, med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 og UGT1A3.

I plasma ble det observert en benzosyremetabolitt av lorlatinib som utgjorde 21 % av den sirkulerende radioaktiviteten, og som var hovedmetabolitten. Den dannes ut fra oksidativ spalting av amidet og aromatiske eterbindinger i lorlatinib. Den oksidativt spaltede metabolitten er farmakologisk inaktiv.

Eliminasjon

Halveringstiden til lorlatinib i plasma etter en enkeltdose på 100 mg var 23,6 timer. Etter oral administrering av 100 mg radiomerket lorlatinib ble gjennomsnittlig 47,7 % av radiomerket dose gjenfunnet i urin og 40,9 % gjenfunnet i avføring, med samlet gjennomsnittlig total gjenfinning på 88,6 %.

Uendret lorlatinib var hovedbestanddelen i humant plasma og avføring, og stod for henholdsvis 44 % og 9,1 % av total radioaktivitet. Mindre enn 1 % av uendret lorlatinib ble påvist i urin.

Linearitet/ikke-linearitet

Ved enkeltdoser var det en doserelatert økning i systemisk eksponering av lorlatinib (AUC_{inf} og C_{max}) for doseringsområdet 10 til 200 mg. Det er begrensede data tilgjengelig for doseringsområdet 10 til 200 mg. Det ble imidlertid ikke observert avvik fra linearitet for AUC_{inf} og C_{max} etter enkeltdoser.

Ved steady-state økte den systemiske eksponeringen (AUC_{24} og C_{max}) mindre enn proporsjonalt i doseringsområdet 10 til 200 mg.

Ved steady-state er konsentrasjonen av lorlatinib i plasma lavere enn det som er forventet basert på farmakokinetikk med enkeltdose, og det kan tyde på en netto tidsavhengig autoinduksjonseffekt.

Nedsatt leverfunksjon

Ettersom lorlatinib metaboliseres i leveren er det sannsynlig at nedsatt leverfunksjon øker plasmakonsentrasjonen av lorlatinib. Kliniske studier utelukket pasienter med ASAT eller $ALAT > 2,5 \times ULN$, eller med underliggende malign sykdom, $> 5,0 \times ULN$ eller med totalt bilirubin $> 1,5 \times ULN$. Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste ingen klinisk relevant endring i eksponeringen for lorlatinib hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon ($n = 50$). Det anbefales ingen dosejusteringer til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen informasjon tilgjengelig for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Mindre enn 1 % av den administrerte dosen påvises som uendret lorlatinib i urinen. Populasjonsfarmakokinetiske analyser har vist at lorlatinibeksponeringen ikke var klinisk relevant endret hos pasienter med lett ($n = 103$) eller moderat ($n = 41$) nedsatt nyrefunksjon ($CL_{cr} > 30$ ml/min). Det anbefales ingen justeringer av startdose til pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Informasjon om bruk av lorlatinib hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{cr} < 30$ ml/min) er begrenset ($n = 1$).

Alder, kjønn, etnisitet, kroppsvekt og fenotype

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av pasienter med avansert NSCLC og friske frivillige indikerer at det ikke er klinisk relevante effekter for alder, kjønn, etnisitet, kroppsvekt og fenotyper for CYP3A5 og CYP2C19.

Kardiologisk elektrofysiologi

I studie A hadde to pasienter (0,7 %) QTcF (korrigert QT-intervall etter Fridericia-metoden)-verdier > 500 msek, og fem pasienter (1,8 %) hadde en endring i QTcF fra baseline på > 60 msek.

I tillegg ble effekten av en oral enkeltdose lorlatinib (50 mg, 75 mg og 100 mg) med og uten 200 mg itraconazol én gang daglig, evaluert i en toveis crossover-studie hos 16 friske frivillige. Det ble ikke observert noen økning i gjennomsnittlig QTc ved de observerte gjennomsnittskonsentrasjonene av lorlatinib i denne studien.

Hos 295 pasienter i studie A som fikk lorlatinib ved anbefalt dose på 100 mg én gang daglig, og som hadde en EKG-måling, ble lorlatinib studert i en pasientpopulasjon som ekskluderte de med QTc-intervall > 470 msek. I studiepopulasjonen var den maksimale gjennomsnittlige endringen fra baseline for PR-intervall på 16,4 msek (tosidig 90 % øvre KI 19,4 msek) (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8). Av disse hadde 7 pasienter en baseline-PR > 200 msek. Blant de 284 pasientene med PR-intervall < 200 msek hadde 14 % forlengelse av PR-intervall på \geq 200 msek etter oppstart med lorlatinib. Forlengelsen av PR-intervall så ut til å være konsentrasjonsavhengig. Atrioventrikulær blokk forekom hos 1,0 % av pasientene.

For pasienter som utvikler forlenget PR-intervall, kan det være nødvendig med en doseendring (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatte doser

De viktigste toksiske effektene observert var betennelse i flere vev (hud og cervix hos rotter, og lunge, lufttrær, hud, lymfeknuter og/eller munnhule, inkludert kjevebein hos hunder; assosiert med økninger i hvite blodlegemer, fibrinogen og/eller globulin og reduksjon av albumin), samt forandringer i bukspyttkjertelen (med økninger i amylase og lipase), hepatobiliært system (med økning i leverenzymmer), kjønnsorganer hos hanner, kardiovaskulært system, nyrer og gastrointestinal traktus, perifere nerver og sentralnervesystemet (risiko for kognitiv funksjonsnedsettelse) ved doser tilsvarende klinisk eksponering hos mennesker ved anbefalt dosering. Endringer i blodtrykk og hjerterytme, samt QRS-kompleks og PR-intervall, ble også observert hos dyr etter akutt dosering (ca. 2,6 ganger klinisk eksponering hos mennesker ved 100 mg etter en enkeltdose basert på C_{max}). Alle funn på målorganene med unntak av hyperplasi i lever og galleveier var delvis til fullstendig reversible.

Gentoksisitet

Lorlatinib er ikke mutagent, men aneugent *in vitro* og *in vivo* med et ikke-observert effektnivå for aneugenisitet på ca. 16,5 ganger den humane kliniske eksponeringen ved 100 mg basert på AUC.

Karsinogenitet

Karsinogenitetsstudier er ikke utført med lorlatinib.

Reproduksjonstoksisitet

Det ble observert seminiferøs tubulær degenerasjon og/eller atrofi i testikler og endringer i epididymis (betennelse og/eller vakuolisering) hos rotter og hund. I prostata ble det observert minimal til mild

glandulær atrofi hos hunder ved doser tilsvarende den humane kliniske eksponeringen ved anbefalt dosering. Effektene på kjønnsorganer hos hanner var delvis til fullstendig reversible.

I embryoføtale toksisitetsstudier utført på rotter og kaniner ble det observert økt embryodødelighet og lavere kroppsvekt samt misdannelser hos fostre. Morfologiske føtale misdannelser inkluderte roterte ekstremiteter, for mange fingre eller tær, gastroschisis, misdannelser i nyrer, kuppelformet hode, høy ganebue og utvidede ventrikler i hjernen. Eksponering for de laveste dosene som gav embryoføtale effekter hos dyr tilsvarte den humane kliniske eksponeringen på 100 mg, basert på AUC.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Kalsiumhydrogenfosfat
Natriumstivelsesglykolat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose
Laktosemonohydrat
Makrogol
Triacetin
Titandioksid (E171)
Jernoksid, svart (E172)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blistere av OPA/Al/PVC med bakside av aluminiumsfolie. Hvert blister inneholder 10 filmdrasjerte tabletter.

Lorviqua 25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver pakning inneholder 120 filmdrasjerte tabletter (12 blistere).

Lorviqua 100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver pakning inneholder 30 filmdrasjerte tabletter (3 blistere).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1355/001
EU/1/19/1355/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14(7) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For ytterligere å bekrefte effekt og sikkerhet for lorlatinib i behandling av pasienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn en klinisk studierapport fra fase III-studien CROWN (1006), som sammenligner lorlatinib med krizotinib i førstelinjebehandling av avansert ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft. Klinisk studierapport skal innsendes senest:	31. desember 2021
For ytterligere å bekrefte effekt av lorlatinib hos pasienter som har progrediert etter alektinib eller ceritinib som den første ALK-tyrosinkinasehemmeren (TKI) skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre en prospektiv enarmet studie som undersøker pasienter i den samme settingen. Klinisk studierapport skal innsendes senest:	30. juni 2024

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lorviqua 25 mg filmdrasjerte tabletter
lorlatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg lorlatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1355/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Lorviqua 25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lorviqua 25 mg tabletter
lorlatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer (som logo for innehaveren av markedsføringstillatelsen)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lorviqua 100 mg filmdrasjerte tabletter
lorlatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg lorlatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1355/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Lorviqua 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lorviqua 100 mg tabletter
lorlatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer (som logo for innehaveren av markedsføringstillatelsen)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Lorviqua 25 mg filmdrasjerte tabletter **Lorviqua 100 mg filmdrasjerte tabletter** lorlatinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lorviqua er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lorviqua
3. Hvordan du bruker Lorviqua
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lorviqua
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lorviqua er og hva det brukes mot

Hva Lorviqua er

Lorviqua inneholder virkestoffet lorlatinib, et legemiddel som brukes til behandling av voksne med fremskredne stadier av en type lungekreft som kalles ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Lorviqua tilhører en gruppe av legemidler som hemmer et enzym som kalles anaplastisk lymfomkinase (ALK). Lorviqua gis kun til pasienter med en endring i ALK-genet, se «**Slik virker Lorviqua**» nedenfor.

Hva Lorviqua brukes mot

Lorviqua kan forskrives til deg dersom

- du tidligere er behandlet med et legemiddel som heter alektinib eller ceritinib, som er ALK-hemmere, eller
- du tidligere er behandlet med krizotinib etterfulgt av en annen ALK-hemmer.

Slik virker Lorviqua

Lorviqua hemmer en type enzym som kalles tyrosinkinase og gjør at kreftcellene dør hos pasienter med endringer i genet for ALK. Lorviqua gis kun til pasienter der sykdommen skyldes en endring i genet for ALK tyrosinkinase.

Spør legen din dersom du har spørsmål om hvordan Lorviqua virker, eller hvorfor du har fått foreskrevet dette legemidlet.

2. Hva du må vite før du bruker Lorviqua

Bruk ikke Lorviqua

- dersom du er allergisk overfor lorlatinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- dersom du tar noen av disse legemidlene:
 - rifampicin (brukes til behandling av tuberkulose)
 - karbamazepin, fenytoin (brukes til behandling av epilepsi)
 - enzalutamid (brukes til behandling av prostatakreft)
 - mitotan (brukes til behandling av kreft i binyrene)
 - legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*, et urtepreparat)

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Lorviqua:

- dersom du har høye nivåer av kolesterol eller triglyserider i blodet
- dersom du har høye nivåer av enzymene amylase og lipase i blodet, eller dersom du har betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) eller annen sykdom som kan heve nivåene av disse enzymene.
- dersom du har problemer med hjertet ditt, inkludert hjertesvikt, langsom hjerterytme, eller dersom EKG-resultatene viser at du har et avvik i hjertets elektriske aktivitet, kjent som forlenget PR-intervall eller AV-blokk.
- dersom du hoster, har brystsmarter, kort pust eller opplever forverring av luftveissymptomer, eller dersom du noen gang har hatt en lungesykdom kalt pneumonitt.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Lorviqua dersom du ikke er sikker.

Informer legen din umiddelbart dersom du får:

- hjerteproblemer. Snakk med legen din umiddelbart om endringer i hjerterytme (rask eller sakte), svimmelhet, besvimelse, ørhet eller kortpustethet. Disse symptomene kan være tegn på hjerteproblemer. Legen din kan undersøke om det er noen problemer med hjertet ditt under behandling med Lorviqua. Dersom resultatene er unormale kan legen din beslutte å redusere dosen med Lorviqua eller stoppe behandlingen helt.
- taleproblemer, problemer med å snakke, inkludert sløret eller sakte tale. Legen din kan undersøke dette nærmere og bestemme at dosen av Lorviqua skal reduseres eller at behandlingen skal stoppes helt.
- humørproblemer eller problemer med hukommelsen, som humørforandringer (inkludert depresjon, oppstemthet og humørsvingninger), irritabilitet, aggresjon, opphisselse eller uro, angst eller personlighetsforandringer, og episoder med forvirring. Legen din kan undersøke dette nærmere og bestemme at dosen av Lorviqua skal reduseres eller at behandlingen skal stoppes helt.
- smerter i ryggen eller buken (magen), gulfarging av huden og øynene (gulsott), kvalme eller oppkast. Disse symptomene kan være tegn på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt). Legen din kan undersøke dette nærmere og beslutte å redusere dosen med Lorviqua.
- hoste, brystsmarter eller forverring av eksisterende luftveissymptomer. Legen din kan undersøke dette nærmere og behandle deg med andre legemidler, f.eks. antibiotika og steroider. Legen din kan bestemme at dosen av Lorviqua skal reduseres eller at behandlingen skal stoppes helt.

Legen din kan foreta ytterligere undersøkelser og bestemme at dosen av Lorviqua skal reduseres eller at behandlingen skal stoppes helt dersom du får:

- problemer med leveren. Snakk med legen din umiddelbart dersom du føler deg mer sliten enn vanlig, dersom huden og det hvite i øynene blir gulfarget, dersom urinen blir mørk eller brun (tefarget), dersom du er kvalm, kaster opp eller har nedsatt appetitt, dersom du har smerter på høyre siden av magen, dersom du klør, eller dersom du får blåmerker lettere enn vanlig. Legen din kan ta blodprøver for å undersøke leverfunksjonen.

Se «**Mulige bivirkninger**» i avsnitt 4 for mer informasjon.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er kun beregnet til bruk hos voksne og skal ikke gis til barn og ungdom.

Prøver og undersøkelser

Du må ta blodprøver før du starter behandlingen, samt under behandlingen. Prøvene tas for å undersøke nivået av kolesterol, triglyserider og enzymene amylase eller lipase i blodet før du starter behandlingen med Lorviqua, og tas deretter regelmessig under behandlingen.

Andre legemidler og Lorviqua

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også plantebaserte legemidler og reseptfrie legemidler. Dette skyldes at Lorviqua kan påvirke hvordan enkelte andre legemidler virker. Noen legemidler kan også påvirke hvordan Lorviqua virker.

Du skal ikke ta Lorviqua sammen med visse legemidler. Disse er oppført under «**Ikke bruk Lorviqua**» i begynnelsen av avsnitt 2.

Det er spesielt viktig at du rådfører deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- boceprevir - et legemiddel som brukes til behandling av hepatitt C.
- bupropion- et legemiddel som brukes til behandling av depresjon eller til å hjelpe mennesker med å slutte å røyke.
- dihydroergotamin, ergotamin – legemidler som brukes til å behandle migrenehodepine.
- efavirenz, kobicistat, ritonavir, paritaprevir i kombinasjon med ritonavir og ombitasvir og/eller dasabuvir, og ritonavir i kombinasjon med enten elvitegravir, indinavir, lopinavir eller tipranavir - legemidler som brukes til å behandle aids/hiv.
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol - legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner, samt troleandomycin - et legemiddel som brukes til å behandle enkelte typer bakterieinfeksjoner.
- kinidin - et legemiddel som brukes til å behandle uregelmessig hjerterytme og andre hjerteproblemer.
- pimozid - et legemiddel som brukes til å behandle psykiske problemer.
- alfentanil og fentanyl - legemidler som brukes til å behandle sterke smerter.
- ciklosporin, sirolimus og takrolimus - legemidler som brukes ved organtransplantasjon for å forhindre avstøting av organer.

Inntak av Lorviqua sammen med mat og drikke

Du skal ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt mens du får behandling med Lorviqua, da dette kan endre mengden av Lorviqua i kroppen.

Graviditet, amming og fertilitet

- Prevensjon – informasjon for kvinner

Du må unngå å bli gravid mens du tar dette legemidlet. Dersom du er i fertil alder må du bruke svært sikker prevensjon (f.eks. dobbel-barriereprevensjon som kondom og pessar) under behandlingen og i minst 5 uker etter avsluttet behandling. Lorlatinib kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmetoder (f.eks. p-piller), og derfor kan ikke hormonelle prevensjonsmidler anses som sikre nok. Dersom du ikke kan unngå å bruke hormonelle prevensjonsmidler, må de brukes sammen med kondom. Snakk med legen din om hvilke prevensjonsmetoder som kan passe for deg og partneren din.

- Prevensjon – informasjon for menn

Du må unngå å gjøre en kvinne gravid mens du behandles med Lorviqua, fordi dette legemidlet kan skade barnet. Dersom det er muligheter for at du kan gjøre noen gravid mens du tar dette legemidlet, må du bruke kondom under behandlingen og i minst 14 uker etter avsluttet behandling. Snakk med legen din om hvilke prevensjonsmetoder som kan passe for deg og partneren din.

- Graviditet

- Ikke bruk Lorviqua dersom du er gravid. Det kan skade barnet.
- Dersom din mannlige partner blir behandlet med Lorviqua, må han bruke kondom under behandlingen og i minst 14 uker etter at behandlingen er fullført.
- Dersom du blir gravid når du tar legemidlet, eller i løpet av 5 uker etter at du har tatt din siste dose, må du informere legen din umiddelbart.

- Amming

Unngå amming mens du tar dette legemidlet og i 7 dager etter siste dose. Dette er fordi det ikke er kjent om Lorviqua kan gå over i morsmelk og dermed skade barnet ditt.

- **Fertilitet**

Lorviqua kan påvirke fertiliteten hos menn. Snakk med legen din om fertilitetsbevaring før du tar Lorviqua.

Kjøring og bruk av maskiner

På grunn av effektene Lorviqua har på din mentale helsetilstand, må du være ekstra forsiktig når du kjører bil og bruker maskiner under behandling med Lorviqua.

Lorviqua inneholder laktose

Hvis legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Lorviqua inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 25 mg eller 100 mg tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Lorviqua

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

- Den anbefalte dosen er én tablett med 100 mg som inntas via munnen én gang daglig.
- Ta dosen på omtrent samme tid hver dag.
- Du kan ta tablettene med mat eller mellom måltidene, men unngå alltid grapefrukt og grapefruktjuice.
- Tablettene skal svelges hele og ikke knuses, tygges eller oppløses.
- Noen ganger kan legen redusere dosen din, stoppe behandlingen i et kort tidsrom eller stoppe behandlingen helt dersom du føler deg dårlig.

Dersom du kaster opp etter å ha tatt Lorviqua

Du skal ikke ta en ekstra dose dersom du kaster opp etter å ha tatt en dose med Lorviqua,. Ta neste dose til vanlig tid.

Dersom du tar for mye av Lorviqua

Du må umiddelbart fortelle legen din, apoteket eller sykepleieren din dersom du ved et uhell tar for mange tabletter. Det kan hende du trenger medisinsk oppfølging.

Dersom du har glemt å ta Lorviqua

Hva du skal gjøre dersom du glemmer å ta en tablett, avhenger av hvor lenge det er til neste dose.

- Dersom neste dose er om 4 timer eller mer, skal du ta den glemte tablett så snart du husker det. Ta deretter neste tablett til vanlig tid.
- Dersom det er mindre enn 4 timer til neste dose, skal du hoppe over den glemte tablett. Ta deretter neste tablett til vanlig tid.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Lorviqua

Det er viktig å ta Lorviqua hver dag, så lenge legen ber deg om det. Dersom du ikke klarer å ta legemidlet slik som legen din har forskrevet, eller dersom du føler at du ikke trenger det lenger, må du snakke med legen din med en gang.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Enkelte bivirkninger kan være alvorlige.

Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene (se også avsnitt 2: «**Hva du må vite før du tar Lorviqua**»). Legen kan redusere dosen din, stoppe behandlingen i et kort tidsrom eller stoppe behandlingen helt:

- hoste, kortpustethet, brystmerter eller forverring av pusteproblemer
- sakte puls (50 slag pr. minutt eller mindre), tretthet, svimmelhet eller følelse av at du skal besvime, eller bevissthetstap
- magesmerter, ryggmerter, kvalme, oppkast, kløe, gulfarging av hud og øyne
- endringer i din mentale tilstand, kognitive endringer, inkludert forvirring, hukommelsestap og nedsatt konsentrasjonsevne; humørforandringer, inkludert irritabilitet og humørsvingninger; samt endringer i taleevnen, inkludert taleproblemer, f.eks. sløret eller sakte tale.

Andre bivirkninger med Lorviqua kan omfatte:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- økt kolesterol og triglyserider (fett i blodet ditt som vil oppdages i blodprøvene)
- hevelse i armer, bein eller hud
- problemer med øynene, f.eks. problemer med synet på ett øye eller begge øynene, dobbeltsyn eller oppfattelse av lysglimt
- problemer med nervene i armer og bein, f.eks. smerter, nummenhet, uvanlige brennende eller stikkende fornemmelser, problemer med å gå eller problemer med vanlige aktiviteter i dagliglivet, f.eks. å skrive
- økt nivå av enzymene lipase og/eller amylase i blodet; dette vil oppdages ved å ta blodprøver
- lavt antall røde blodceller, kalt anemi, som vil oppdages ved å ta blodprøver
- diaré
- forstoppelse
- leddsmerter
- vektøkning
- hodepine
- utslett
- muskelsmerter

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- hallusinasjoner (se eller høre ting som ikke er der)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte **via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lorviqua

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteret og esken etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er skadet eller viser tegn til å ha vært åpnet av andre.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Lorviqua inneholder

- Virkestoffet er lorlatinib.
Lorviqua 25 mg: hver filmdrasjerte tablett (tablett) inneholder 25 mg lorlatinib.
Lorviqua 100 mg: hver filmdrasjerte tablett (tablett) inneholder 100 mg lorlatinib.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose, kalsiumhydrogenfosfat, natriumstivelseglykolat, magnesiumstearat.
Filmdrasjering: Hypromellose, laktosemonohydrat, makrogol, triacetin, titandioksid (E171), svart jernoksid (E172) og rødt jernoksid (E172).

Se «Lorviqua inneholder laktose og Lorviqua inneholder natrium» i avsnitt 2.

Hvordan Lorviqua ser ut og innholdet i pakningen

Lorviqua 25 mg leveres som runde, lys rosa filmdrasjerte tabletter, preget med «Pfizer» på én side og «25» og «LLN» på den andre siden.

Lorviqua 25 mg leveres i blisterbrett med 10 tabletter, i pakninger som inneholder 120 tabletter (12 blistere).

Lorviqua 100 mg leveres som ovale, mørk rosa filmdrasjerte tabletter, preget med «Pfizer» på én side og «LLN 100» på den andre siden.

Lorviqua 100 mg leveres i blisterbrett med 10 tabletter, i pakninger som inneholder 30 tabletter (3 blistere).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Belgique/België/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+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 Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).