

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Lorviqua 25 mg filmom obalené tablety
Lorviqua 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lorviqua 25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg lorlatinibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1,58 mg monohydrátu laktózy.

Lorviqua 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lorlatinibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 4,20 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Lorviqua 25 mg filmom obalené tablety

Okrúhla (8 mm) svetloružová filmom obalená tableta s okamžitým uvoľňovaním s vytlačeným „Pfizer“ na jednej strane a „25“ a „LLN“ na druhej strane.

Lorviqua 100 mg filmom obalené tablety

Oválna (8,5 x 17 mm) tmavoružová filmom obalená tableta s okamžitým uvoľňovaním s vytlačeným „Pfizer“ na jednej strane a „LLN 100“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lorviqua ako monoterapia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC, non-small cell lung cancer) s pozitívou kinázy anaplastického lymfómu (ALK, anaplastic lymphoma kinase), ktorí neboli predtým liečení inhibítorom ALK.

Lorviqua ako monoterapia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s pokročilým ALK-pozitívnym NSCLC, u ktorých ochorenie progredovalo po:

- alektinibe alebo ceritinibe ako prvej liečbe inhibítorom ALK tyrozínkinázy (TKI) alebo
- krizotinibe a najmenej jednom ďalšom ALK TKI.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu pomocou lorlatinibu musí začať a viesť lekár so skúsenosťami v používaní liekov proti rakovine.

Na výber pacientov na liečbu lorlatinibom je nutná detekcia ALK-pozitívneho NSCLC, pretože len u týchto pacientov bol preukázaný prínos takejto liečby. Vyšetrovanie ALK-pozitívneho NSCLC sa musí vykonávať v laboratóriách, ktoré preukázali odbornosť pre špecifickú využívanú technológiu. Nesprávne vykonanie testu môže viesť k nespoľahlivým výsledkom testu.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 100 mg lorlatinibu užívaných perorálne jedenkrát denne.

Trvanie liečby

Liečba lorlatinibom má pokračovať, kým nedôjde k progresii ochorenia alebo k neprijateľnej toxicite.

Zmeškané alebo vynechané dávky

Ak sa dávka Lorviqui vynechá, musí sa užiť čo najskôr, keď si pacient spomenie, pokiaľ to nie je menej ako 4 hodiny pred ďalšou dávkou. V takom prípade pacient vynechanú dávku nesmie užívať. Pacienti nesmú užiť 2 dávky naraz, aby nahradili vynechanú dávku.

Úpravy dávkovania

Vzhľadom na individuálnu bezpečnosť a znášateľnosť sa môže vyžadovať prerušenie dávkovania alebo zníženie dávky. Úrovne zníženia dávky lorlatinibu sú zhrnuté nižšie:

- Prvé zníženie dávky: 75 mg užívaných perorálne jedenkrát denne
- Druhé zníženie dávky: 50 mg užívaných perorálne jedenkrát denne

Lorlatinib sa musí natrvalo vysadiť, ak pacient nie je schopný znášať dávku 50 mg užívanú perorálne jedenkrát denne.

Odporúčania ohľadom úpravy dávkovania týkajúce sa toxicity a pre pacientov, u ktorých sa vyskytne atrioventrikulárna (AV) blokáda, sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Odporúčané úpravy dávkovania lorlatinibu s ohľadom na nežiaduce reakcie

Nežiaduca reakcia ^a	Dávkovanie lorlatinibu
Hypercholesterolemia alebo hypertriglyceridemia	
Mierna hypercholesterolemia (cholesterol medzi ULN a 300 mg/dl alebo medzi ULN a 7,75 mmol/l)	Začnite alebo upravte liečbu znižujúcu hladinu lipidov ^b v súlade s príslušným Súhrnom charakteristických vlastností lieku. Pokračujte s lorlatinibom v rovnakej dávke.
<u>ALEBO</u>	
Stredná hypercholesterolemia (cholesterol medzi 301 a 400 mg/dl alebo medzi 7,76 a 10,34 mmol/l)	
<u>ALEBO</u>	
Mierna hypertriglyceridemia (triglyceridy medzi 150 a 300 mg/dl alebo 1,71 a 3,42 mmol/l)	
<u>ALEBO</u>	
Stredná hypertriglyceridemia (triglyceridy medzi 301 a 500 mg/dl alebo	

Tabuľka 1. Odporúčané úpravy dávkovania lorlatinibu s ohľadom na nežiaduce reakcie

Nežiaduca reakcia ^a	Dávkovanie lorlatinibu
3,43 a 5,7 mmol/l)	
<p>Závažná hypercholesterolémia (cholesterol medzi 401 a 500 mg/dl alebo medzi 10,35 a 12,92 mmol/l)</p> <p><u>ALEBO</u></p> <p>Závažná hypertriglyceridémia (triglyceridy medzi 501 a 1 000 mg/dl alebo 5,71 a 11,4 mmol/l)</p>	<p>Začnite liečbu znižujúcu hladinu lipidov^b, ak už takáto liečba prebieha, zvýšte jej dávku^b v súlade s príslušným Súhrnom charakteristických vlastností lieku alebo prejdite na novú liečbu znižujúcu hladinu lipidov^b. Pokračujte s lorlatinibom v rovnakej dávke bez prerušenia.</p>
<p>Život ohrozujúca hypercholesterolémia (cholesterol nad 500 mg/dl alebo nad 12,92 mmol/l)</p> <p><u>ALEBO</u></p> <p>Život ohrozujúca hypertriglyceridémia (triglyceridy nad 1 000 mg/dl alebo nad 11,4 mmol/l)</p>	<p>Začnite liečbu znižujúcu hladinu lipidov^b alebo zvýšte jej dávku^b v súlade s príslušným Súhrnom charakteristických vlastností lieku alebo prejdite na novú liečbu znižujúcu hladinu lipidov^b. Prerušte podávanie lorlatinibu do úpravy hypercholesterolémie a/alebo hypertriglyceridémie na stredný alebo mierny stupeň závažnosti.</p> <p>Skúste znova rovnakú dávku lorlatinibu a súčasne maximalizujte liečbu znižujúcu hladinu lipidov^b v súlade s príslušným Súhrnom charakteristických vlastností lieku.</p> <p>Ak dôjde k rekurencii závažnej hypercholesterolémie a/alebo hypertriglyceridémie napriek maximálnej liečbe znižujúcej hladinu lipidov^b v súlade s príslušným Súhrnom charakteristických vlastností lieku, znížte dávku lorlatinibu o 1 úroveň.</p>
Účinky na centrálnu nervovú sústavu (CNS) (zahŕňajú psychotické účinky a zmeny vo vnímaní, nálade, duševnom stave alebo reči)	
<p>Stupeň 2: Stredné</p> <p><u>ALEBO</u></p> <p>Stupeň 3: Závažné</p>	<p>Prerušte dávkovanie, kým bude toxicita nižšia ako stupeň 1, alebo rovná stupňu 1. Potom obnovte podávanie lorlatinibu v dávke o 1 úroveň nižšie.</p>
<p>Stupeň 4: Život ohrozujúci stav/indikovaný urgentný zásah</p>	<p>Natrvalo vysaďte lorlatinib.</p>
Zvýšenie hladiny lipázy/amylázy	
<p>Stupeň 3: Závažné</p> <p><u>ALEBO</u></p> <p>Stupeň 4: Život ohrozujúci stav/indikovaný urgentný zásah</p>	<p>Prerušte dávkovanie lorlatinibu, kým sa hladina lipázy alebo amylázy nevráti na východiskovú hodnotu. Potom obnovte podávanie lorlatinibu v dávke o 1 úroveň nižšie.</p>
Intersticiálne ochorenie pľúc/pneumonitída	
<p>Stupeň 1: Mierne</p> <p><u>ALEBO</u></p> <p>Stupeň 2: Stredné</p>	<p>Prerušte dávkovanie lorlatinibu, kým sa príznaky nevrátia na východiskovú hodnotu a zvážte začiatok podávania kortikosteroidov. Potom obnovte podávanie lorlatinibu v dávke o 1 úroveň nižšie.</p> <p>Natrvalo vysaďte lorlatinib, ak dôjde k rekurencii ILD/pneumonitídy alebo sa neupraví po 6 týždňoch prerušenia podávania lorlatinibu a liečbe steroidmi.</p>

Tabuľka 1. Odporúčané úpravy dávkovania lorlatinibu s ohľadom na nežiaduce reakcie

Nežiaduca reakcia ^a	Dávkovanie lorlatinibu
<p>Stupeň 3: Závažné</p> <p><u>ALEBO</u></p> <p>Stupeň 4: Život ohrozujúci stav/indikovaný urgentný zásah</p>	<p>Natrvalo vysaďte lorlatinib.</p>
Predĺženie PR intervalu/atRIOventrikulárna (AV) blokáda	
<p>AV blokáda prvého stupňa: asymptomatická</p>	<p>Pokračujte s lorlatinibom v rovnakej dávke bez prerušenia. Zvážte účinky súčasne podávaných liekov a zhodnoťte a upravte nerovnováhu elektrolytov, ktorá môže predlžovať PR interval. Dôkladne monitorujte EKG/príznaky potenciálne súvisiace s AV blokádou.</p>
<p>AV blokáda prvého stupňa: symptomatická</p>	<p>Prerušte dávkovanie lorlatinibu. Zvážte účinky súčasne podávaných liekov a zhodnoťte a upravte nerovnováhu elektrolytov, ktorá môže predlžovať PR interval. Dôkladne monitorujte EKG/príznaky potenciálne súvisiace s AV blokádou. Ak sa príznaky upravia, obnovte podávanie lorlatinibu v dávke o 1 úroveň nižšie.</p>
<p>AV blokáda druhého stupňa: asymptomatická</p>	<p>Prerušte dávkovanie lorlatinibu. Zvážte účinky súčasne podávaných liekov a zhodnoťte a upravte nerovnováhu elektrolytov, ktorá môže predlžovať PR interval. Dôkladne monitorujte EKG/príznaky potenciálne súvisiace s AV blokádou. Ak nasledujúce EKG neukáže AV blokádu druhého stupňa, obnovte podávanie lorlatinibu v dávke o 1 úroveň nižšie.</p>
<p>AV blokáda druhého stupňa: symptomatická</p>	<p>Prerušte dávkovanie lorlatinibu. Zvážte účinky súčasne podávaných liekov a zhodnoťte a upravte nerovnováhu elektrolytov, ktorá môže predlžovať PR interval. Pacienta odošlite na sledovanie a monitorovanie srdcovej činnosti. Ak symptomatická AV blokáda pretrváva, zvážte zavedenie kardiostimulátora. Ak sa príznaky a AV blokáda druhého stupňa upravia alebo sa u pacienta stav upraví na asymptomatickú AV blokádu prvého stupňa, obnovte podávanie lorlatinibu v dávke o 1 úroveň nižšie.</p>
<p>Úplná AV blokáda</p>	<p>Prerušte dávkovanie lorlatinibu. Zvážte účinky súčasne podávaných liekov a zhodnoťte a upravte nerovnováhu elektrolytov, ktorá môže predlžovať PR interval. Pacienta odošlite na sledovanie a monitorovanie srdcovej činnosti. Pri závažných príznakoch spojených s AV blokádou môže byť indikované zavedenie kardiostimulátora. Ak sa AV blokáda neupraví, môže sa zvážiť implantácia permanentného kardiostimulátora.</p> <p>Ak dôjde k zavedeniu kardiostimulátora, obnovte dávkovanie lorlatinibu v plnej dávke. Ak nedôjde k zavedeniu kardiostimulátora, obnovte podávanie lorlatinibu v dávke o 1 úroveň nižšie len vtedy, ak sa príznaky upravia a PR interval je kratší ako 200 ms.</p>

Tabuľka 1. Odporúčané úpravy dávkovania lorlatinibu s ohľadom na nežiaduce reakcie

Nežiaduca reakcia ^a	Dávkovanie lorlatinibu
Hypertenzia	
Stupeň 3 (STK vyšší alebo rovný 160 mmHg alebo DTK vyšší alebo rovný 100 mmHg; indikovaný lekársky zásah; indikované viac ako jedno antihypertenzívum alebo intenzívnejšia liečba ako sa používala predtým)	Prerušte dávkovanie lorlatinibu, kým sa hypertenzia neupraví na stupeň 1 alebo nižší (STK menej ako 140 mmHg a DTK menej ako 90 mmHg), potom obnovte dávkovanie lorlatinibu v rovnakej dávke. Ak znova dôjde k hypertenzii stupňa 3, prerušte dávkovanie lorlatinibu, kým sa nezlepší na stupeň 1 alebo nižší a obnovte dávkovanie v zníženej dávke. Ak nie je možné dosiahnuť adekvátnu kontrolu hypertenzie optimálnym lekárskeym manažmentom, natrvalo vysaďte lorlatinib.
Stupeň 4 (život ohrozujúce následky, indikovaný urgentný zásah)	Prerušte dávkovanie lorlatinibu, kým sa nezlepší na stupeň 1 alebo nižší a obnovte dávkovanie v zníženej dávke alebo natrvalo vysaďte lorlatinib. Ak znova dôjde k hypertenzii stupňa 4, natrvalo vysaďte lorlatinib.
Hyperglykémia	
Stupeň 3 <u>ALEBO</u> Stupeň 4 (pretrvávajúca hyperglykémia vyššia ako 250 mg/dl (13,9 mmol/l) napriek optimálnej antihyperglykemickkej liečbe)	Prerušte dávkovanie lorlatinibu, kým nie je hyperglykémia adekvátne pod kontrolou, potom obnovte dávkovanie lorlatinibu v nasledujúcej nižšej dávke. Ak nie je možné dosiahnuť adekvátnu kontrolu hyperglykémie optimálnym lekárskeym manažmentom, natrvalo vysaďte lorlatinib.
Ďalšie nežiaduce reakcie	
Stupeň 1: Mierne <u>ALEBO</u> Stupeň 2: Stredné	Zvážte ponechanie pôvodného dávkovania alebo znížte dávku o 1 úroveň (podľa klinickej indikácie).
Stupeň 3 alebo vyšší: Závažné	Prerušte dávkovanie lorlatinibu, kým sa príznaky neupraví na úroveň nižšiu ako stupeň 2 alebo rovnú stupňu 2 či na východiskovú hodnotu. Potom obnovte podávanie lorlatinibu v dávke o 1 úroveň nižšie.

Skratky: CNS = centrálna nervová sústava, CTCAE = všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich účinkov, DTK = diastolický tlak krvi, EKG = elektrokardiogram, HMG CoA = 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A, NCI = National Cancer Institute (Národný inštitút pre výskum rakoviny), STK = systolický tlak krvi, ULN = horná úroveň normálu.

^a Kategórie stupňov sú založené na klasifikácii NCI CTCAE.

^b Liečba znižujúca hladinu lipidov môže zahŕňať: Inhibitor reduktázy HMG CoA, kyselina nikotínová, deriváty kyseliny fibrovej alebo etylestery omega-3 mastných kyselín.

Silné inhibitory cytochrómu P-450 (CYP) 3A4/5

Súčasné používanie lorlatinibu s liekmi, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A4/5, a produktmi obsahujúcimi grapefruitové šťavy môžu zvýšiť koncentrácie lorlatinibu v plazme. Musí sa zvážiť alternatívny súčasne podávaný liek s nižším potenciálom pre inhibíciu CYP3A4/5 (pozri časť 4.5). Ak je nutné súčasne podávanie silného inhibítora CYP3A4/5, počiatočná dávka lorlatinibu 100 mg jedenkrát denne sa musí znížiť na dávku 75 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.5 a 5.2). Ak sa súčasne používanie silného inhibítora CYP3A4/5 ukončí, musí sa obnoviť dávka lorlatinibu používaná pred začiatkom podávania silného inhibítora CYP3A4/5 a po čase potrebnom na vyplavenie lieku v období 3 až 5 polčasov rozpadu silného inhibítora CYP3A4/5.

Osobitné populácie

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Kvôli obmedzeným údajom v tejto populácii nemožno uviesť odporúčania na dávkovanie u pacientov vo veku 65 rokov a starších (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s normálnou funkciou obličiek a miernou alebo strednou poruchou funkcie obličiek [absolútna odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie (eGFR): ≥ 30 ml/min] nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Znížená dávka lorlatinibu sa odporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (absolútna eGFR < 30 ml/min), napr. počiatočná dávka 75 mg užívaná perorálne jedenkrát denne (pozri časť 5.2). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch na obličkovej dialýze.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa neodporúčajú žiadne úpravy dávkovania. Pre pacientov so strednou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne informácie pre lorlatinib. Preto sa lorlatinib neodporúča u pacientov so strednou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lorlatinibu u pediatrických pacientov mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Lorviqua je na perorálne použitie.

Pacientov je potrebné vyzvať, aby užívali svoju dávku lorlatinibu každý deň v približne rovnakom čase s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Tablety sa musia prehĺtať celé (tablety sa pred prehĺtnutím nesmú žuť, drviť ani deliť). Nesmiete požiť žiadnu tabletu, ktorá je zlomená, prasknutá alebo inak porušená.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na lorlatinib alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súčasné používanie silných induktorov CYP3A4/5 (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hyperlipidémia

Použitie lorlatinibu bolo spojené so zvýšením sérových hladín cholesterolu a triglyceridov (pozri časť 4.8). Medián času do výskytu závažného zvýšenia hladín cholesterolu v sére bol 104 dní (rozsah: 29 až 518 dní) a závažného zvýšenia hladín triglyceridov v sére bol 120 dní (rozsah: 15 až 780 dní). Pred začiatkom liečby lorlatinibom; 2, 4 a 8 týždňov po začiatku liečby lorlatinibom a pravidelne potom sa musia monitorovať sérové hladiny cholesterolu a triglyceridov. Ak je to indikované, začnite podávať alebo zvýšte dávky liekov znižujúcich hladinu lipidov (pozri časť 4.2).

Účinky na centrálnu nervovú sústavu

U pacientov, ktorým bol podávaný lorlatinib, boli pozorované účinky na centrálnu nervovú sústavu (CNS) vrátane psychotických účinkov a zmien v kognitívnej funkcii, náladách, duševnom stave alebo reči (pozri časť 4.8). U tých pacientov, u ktorých sa objavia účinky na CNS, môže byť potrebná úprava dávkovania alebo vysadenie liečby (pozri časť 4.2).

Atrioventrikulárna blokáda

Lorlatinib bol študovaný na populácii pacientov, z ktorej boli vylúčení tí s AV blokádou druhého alebo tretieho stupňa (pokiaľ nie je prítomná kardiostimulácia) alebo akoukoľvek AV blokádou s PR intervalom > 220 ms. U pacientov, ktorým bol podávaný lorlatinib boli hlásené predĺženie PR intervalu a AV blokáda (pozri časť 5.2). Pred začiatkom liečby lorlatinibom a následne v mesačných intervaloch, najmä u pacientov s predispozíciou na výskyt klinicky významných srdcových príhod, je potrebné monitorovať elektrokardiogram (EKG). U pacientov, u ktorých sa objaví AV blokáda, môže byť potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory

Zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF) bolo hlásené u pacientov, ktorým bol podávaný lorlatinib, u ktorých sa vyhodnocovala vstupná hodnota a najmenej jedna následná hodnota LVEF v rámci sledovania. Na základe dostupných údajov z klinickej štúdie sa nedá stanoviť príčinná súvislosť medzi vplyvom na zmeny kontraktility srdca a lorlatinibom. U pacientov s kardiologickými rizikovými faktormi a u tých, ktorých stavy môžu mať vplyv na LVEF, sa má zväziť monitorovanie srdca vrátane vyšetrenia vstupnej hodnoty LVEF a hodnoty LVEF počas liečby. U pacientov, u ktorých sa rozvinú relevantné kardiologické prejavy/príznaky počas liečby, sa má zväziť monitorovanie srdca vrátane vyšetrenia LVEF.

Zvýšenie hladín lipázy a amylázy

U pacientov, ktorým bol podávaný lorlatinib sa vyskytli zvýšenia hladín lipázy a/alebo amylázy (pozri časť 4.8). Medián času do výskytu zvýšenia hladiny lipázy v sére je 141 dní (rozsah: 1 až 1 091 dní) a do výskytu zvýšenia hladiny amylázy v sére je 138 dní (rozsah: 1 až 1 112 dní). U pacientov, ktorým je podávaný lorlatinib sa má brať do úvahy riziko pankreatitídy v dôsledku súbežnej hypertriglyceridémie a/alebo potenciálneho vlastného mechanizmu. Pred začiatkom liečby lorlatinibom a následne v pravidelných intervaloch (podľa klinickej indikácie) je potrebné pacientov monitorovať ohľadom zvýšených hladín lipázy a amylázy (pozri časť 4.2).

Intersticiálna choroba pľúc (ILD – interstitial lung disease)/pneumonitída

U lorlatinibu sa vyskytli závažné alebo život ohrozujúce nežiaduce reakcie súvisiace s pľúcami konzistentné sILD/pneumonitídou (pozri časť 4.8). Akýkoľvek pacient, u ktorého by sa zhoršili respiračné príznaky naznačujúceILD/pneumonitídu (napr. dýchavičnosť, kašeľ a horúčka), má byť ihneď vyšetrený naILD/pneumonitídu. Na základe závažnosti musí byť podávanie lorlatinibu prerušené a/alebo natrvalo vysadené (pozri časť 4.2).

Hypertenzia

U pacientov, ktorí dostávali lorlatinib, bola hlásená hypertenzia (pozri časť 4.8). Pred začatím podávania lorlatinibu sa má skontrolovať krvný tlak. Krvný tlak sa má skontrolovať po 2 týždňoch a potom najmenej raz mesačne počas liečby lorlatinibom. Má sa prerušiť dávkovanie lorlatinibu a znova sa obnoviť v zníženej dávke alebo sa má natrvalo vysadiť na základe závažnosti (pozri časť 4.2).

Hyperglykémia

U pacientov, ktorí dostávali lorlatinib, sa vyskytla hyperglykémia (pozri časť 4.8). Pred začatím podávania lorlatinibu sa má vyhodnotiť sérová glukóza nalačno a následne sa má periodicky sledovať podľa národných smerníc. Má sa prerušiť dávkovanie lorlatinibu a znova sa obnoviť v zníženej dávke alebo sa má natrvalo vysadiť na základe závažnosti (pozri časť 4.2).

Liekové interakcie

V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov bolo súčasné používanie lorlatinibu a rifampínu, silného induktora

CYP3A4/5, spojené so zvýšením hladín alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) bez zvýšenia celkového bilirubínu a alkalickéj fosfatázy (pozri časť 4.5). Súčasné používanie silného induktora CYP3A4/5 je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5). Nepozorovali sa žiadne klinicky významné zmeny v testoch funkcie pečene u zdravých dobrovoľníkov po tom, ako dostali kombináciu lorlatinibu a stredného induktora CYP3A4/5, modafinilu (pozri časť 4.5).

Súčasnému podávaniu lorlatinibu so substrátmi CYP3A4/5 s úzkym terapeutickým indexom vrátane (ale nie výlučne) alfentanilu, cyklosporínu, dihydroergotamínu, ergotamínu, fentanyl, hormonálnej antikoncepcie, pimozidu, chinidínu, sirolimu a takrolimu sa treba vyhnúť, pretože koncentrácia týchto liekov môže byť vplyvom lorlatinibu znížená (pozri časť 4.5).

Fertilita a gravidita

Počas liečby lorlatinibom a najmenej 14 týždňov po poslednej dávke musia mužskí pacienti, ktorí majú ženské partnerky vo fertilnom veku používať účinnú antikoncepčnú metódu vrátane kondómu a mužskí pacienti s tehotnými partnerkami musia používať kondómy (pozri časť 4.6). Mužská fertilita môže byť počas liečby lorlatinibom narušená (pozri časť 5.3). Muži by mali pred liečbou vyhľadať poradenstvo ohľadom účinného zachovania fertility. Ženy vo fertilnom veku treba poučiť, aby sa počas užívania lorlatinibu vyhli gravidite. Pacientky počas liečby lorlatinibom musia používať vysokoúčinnú nehormonálnu metódu antikoncepcie, pretože lorlatinib môže spôsobiť neúčinnosť hormonálnej antikoncepcie (pozri časti 4.5 a 4.6). Ak sa nedá vyhnúť hormonálnej antikoncepčnej metóde, potom sa v kombinácii s danou hormonálnou metódou musí používať kondóm. V používaní účinnej antikoncepcie sa musí pokračovať najmenej 35 dní po ukončení liečby (pozri časť 4.6). Nie je známe, či lorlatinib ovplyvňuje fertilitu u žien.

Intolerancia laktózy

Tento liek obsahuje laktózu ako pomocnú látku. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 25 mg tablete alebo 100 mg tablete. Pacienti na diéte s nízkym obsahom sodíka by mali byť informovaní, že tento liek obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

In vitro údaje ukazujú, že je lorlatinib primárne metabolizovaný pomocou CYP3A4 a uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy (UGT)1A4, s malými príspevkami CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 a UGT1A3.

Vplyv liekov na lorlatinib

Induktory CYP3A4/5

Rifampín, silný induktor CYP3A4/5, podávaný v perorálnych dávkach 600 mg jedenkrát denne počas 12 dní znížil priemernú plochu pod krivkou (AUC_{inf}) lorlatinibu o 85 % a C_{max} o 76 % pri podaní jednej 100 mg perorálnej dávky lorlatinibu u zdravých dobrovoľníkov. Tiež boli pozorované zvýšenia hladín AST a ALT. Súčasné podávanie lorlatinibu a silných induktorov CYP3A4/5 (napr. rifampicín, karbamazepín, enzalutamid, mitotán, fenytoín a ľubovník bodkovaný) môže znížiť koncentrácie lorlatinibu v plazme. Používanie silného induktora CYP3A4/5 s lorlatinibom je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4). U zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovali žiadne klinicky významné zmeny vo výsledkoch testov funkcie pečene po podávaní kombinácie jednej 100 mg perorálnej dávky

lorlatinibu so stredným induktorom CYP3A4/5, modafinilom (400 mg jedenkrát denne počas 19 dní). Súčasné používanie modafinilu nemalo klinicky významný účinok na farmakokinetiku lorlatinibu.

Inhibítory CYP3A4/5

Itrakonazol, silný inhibítor CYP3A4/5, podávaný v perorálnych dávkach 200 mg jedenkrát denne počas 5 dní zvýšil priemernú AUC_{inf} lorlatinibu o 42 % a C_{max} o 24 % pri podaní jednej 100 mg perorálnej dávky lorlatinibu u zdravých dobrovoľníkov. Súčasné podávanie lorlatinibu so silnými inhibítormi CYP3A4/5 (napr. boceprevir, kobicistat, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, troleandomycín, vorikonazol, ritonavir, paritaprevir v kombinácii s ritonavírom a ombitasvirom a/alebo dasabuvirom a ritonavir v kombinácii s buď elvitegravírom, indinavirom, lopinavirom alebo tipranavirom) môže zvýšiť koncentrácie lorlatinibu v plazme. Grapefruitové produkty môžu tiež zvýšiť koncentrácie lorlatinibu v plazme a je potrebné sa im vyhýbať. Musí sa zväžiť alternatívny súčasne podávaný liek s nižším potenciálom pre inhibíciu CYP3A4/5. Ak je nutné súčasné podávanie silného inhibítora CYP3A4/5, odporúča sa zníženie dávky lorlatinibu (pozri časť 4.2).

Vplyv lorlatinibu na iné lieky

Substráty CYP3A4/5

In vitro štúdie ukazujú, že lorlatinib je časovo závislý inhibítor ako aj induktor CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg podávaný perorálne jedenkrát denne počas 15 dní znížil AUC_{inf} a C_{max} jednej perorálnej dávky 2 mg midazolamu (citlivý substrát CYP3A) o 61 %, resp. 50 %. Preto je lorlatinib stredný induktor CYP3A. Súčasnému podávaniu lorlatinibu so substrátmi CYP3A4/5 s úzkym terapeutickým indexom vrátane (ale nie výlučne) alfentanilu, cyklosporínu, dihydroergotamínu, ergotamínu, fentanylu, hormonálnej antikoncepcie, pimozidu, chinidínu, sirolimu a takrolimu sa treba vyhnúť, pretože koncentrácia týchto liekov môže byť vplyvom lorlatinibu znížená (pozri časť 4.4).

Substráty CYP2B6

Lorlatinib 100 mg jedenkrát denne počas 15 dní znížil AUC_{inf} jednej perorálnej dávky 100 mg bupropionu (spoločný substrát CYP2B6 a CYP3A4) o 49,5 % a C_{max} o 53 %. Lorlatinib je teda slabý induktor CYP2B6 a nie je potrebná žiadna úprava dávky, keď sa lorlatinib používa v kombinácii s liekmi, ktoré sa metabolizujú hlavne prostredníctvom CYP2B6.

Substráty CYP2C9

Lorlatinib 100 mg jedenkrát denne počas 15 dní znížil AUC_{inf} jednej perorálnej dávky 500 mg tolbutamidu (citlivý substrát CYP2C9) o 43 % a C_{max} o 15 %. Lorlatinib je teda slabý induktor CYP2C9 a nie je potrebná žiadna úprava dávky pre lieky, ktoré sa metabolizujú hlavne prostredníctvom CYP2C9. Pacienti sa však majú monitorovať v prípade súbežnej liečby s liekmi s úzkymi terapeutickými indexami, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP2C9 (napr. kumarínové antikoagulanciá).

Substráty UGT

Lorlatinib 100 mg jedenkrát denne počas 15 dní znížil AUC_{inf} jednej perorálnej dávky 500 mg acetaminofénu (substrát UGT, SULT a CYP1A2, 2A6, 2D6 a 3A4) o 45 % a C_{max} o 28 %. Lorlatinib je teda slabý induktor UGT a nie je potrebná žiadna úprava dávky pre lieky, ktoré sa metabolizujú hlavne prostredníctvom UGT. Pacienti sa však majú monitorovať v prípade súbežnej liečby liekmi s úzkymi terapeutickými indexami, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom UGT.

Substráty P-glykoproteínu

Lorlatinib 100 mg jedenkrát denne počas 15 dní znížil AUC_{inf} jednej perorálnej dávky 60 mg fexofenadínu [citlivý P-glykoproteínový (P-gp) substrát] o 67 % a C_{max} o 63 %. Lorlatinib je teda stredne silný induktor P-gp. Lieky, ktoré sú substrátmi P-gp s úzkymi terapeutickými indexami (napr.

digoxín, dabigatran, etexilát), sa majú používať v kombinácii s lorlatinibom opatrne, pretože pravdepodobne redukuje plazmatické koncentrácie týchto substrátov.

In vitro inhibičné a indukčné štúdie iných enzýmov CYP

In vitro má lorlatinib nízky potenciál spôsobovať liekové interakcie indukciou CYP1A2.

In vitro štúdie s inými liekovými prenášačmi ako P-gp

In vitro štúdie ukázali, že lorlatinib môže mať potenciál inhibovať BCRP (gastrointestinálny trakt), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 a OAT3 v klinicky významných koncentráciách. Lorlatinib sa musí v kombinácii so substrátmi BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 a OAT3 používať opatrne, pretože sa nedajú vylúčiť klinicky relevantné zmeny v plazmatickej expozícii týchto substrátov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia byť poučené, aby sa počas užívania lorlatinibu vyhli otehotneniu. U pacientok sa počas liečby lorlatinibom vyžaduje vysokoúčinná nehormonálna metóda antikoncepcie, pretože lorlatinib môže spôsobiť neúčinnosť hormonálnej antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.5). Ak sa nedá vyhnúť hormonálnej antikoncepčnej metóde, potom sa v kombinácii s danou hormonálnou metódou musí používať kondóm. V používaní účinnej antikoncepcie sa musí pokračovať najmenej 35 dní po ukončení liečby.

Počas liečby lorlatinibom a najmenej 14 týždňov po poslednej dávke musia mužskí pacienti, ktorí majú ženské partnerky vo fertilnom veku, používať účinnú antikoncepčnú metódu vrátane kondómu a mužskí pacienti s tehotnými partnerkami musia používať kondómy.

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali embryo-fetálnu toxicitu (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití lorlatinibu u gravidných žien. Lorlatinib môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva tehotnej žene.

Lorlatinib sa neodporúča užívať počas gravidity alebo u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa lorlatinib a jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Lorlatinib sa nemá používať počas laktácie. Laktácia má byť počas liečby lorlatinibom a po dobu 7 dní po poslednej dávke prerušená.

Fertilita

Na základe neklinických bezpečnostných nálezov môže byť počas liečby lorlatinibom narušená fertilita u mužov (pozri časť 5.3). Nie je známe, či lorlatinib ovplyvňuje fertilitu u žien. Muži by mali pred liečbou vyhľadať poradenstvo ohľadom účinného zachovania fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lorlatinib má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov je potrebné dávať pozor, keďže sa u pacientov môžu objaviť účinky na CNS (pozri

časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli hypercholesterolémia (81,1 %), hypertriglyceridémia (67,2 %), edém (55,7 %), periférna neuropatia (43,7 %), zvýšenie telesnej hmotnosti (30,9 %), kognitívne účinky (27,7 %), únava (27,3 %), artralgia (23,5 %), hnačka (22,9 %) a účinky na náladu (21,0 %).

Závažné nežiaduce reakcie boli hlásené u 7,4 % pacientov dostávajúcich lorlatinib. Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami na liek boli kognitívne účinky a pneumonitída.

K zníženiam dávky kvôli nežiaducim reakciám došlo u 20,0 % pacientov užívajúcich lorlatinib. Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré viedli k zníženiam dávky, boli edém a periférna neuropatia. K trvalému ukončeniu liečby kvôli nežiaducim reakciám došlo u 3,2 % pacientov užívajúcich lorlatinib. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k trvalému ukončeniu boli kognitívne účinky, periférna neuropatia, pneumonitída a psychotické účinky.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 2 uvádza nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u 476 dospelých pacientov liečených lorlatinibom 100 mg jedenkrát denne s pokročilým NSCLC zo štúdie A (N = 327) a štúdie CROWN (N = 149).

Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 2 sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie, ktorá je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). V rámci každej skupiny podľa frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej medicínskej závažnosti.

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov a nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie	Všetky stupne %	Stupne 3 - 4 %
Poruchy krvi a lymfatického systému Anémia	Veľmi časté	18,5	4,2
Poruchy metabolizmu a výživy Hypercholesterolémia ^a	Veľmi časté	81,1	18,3
Hypertriglyceridémia ^b	Veľmi časté	67,2	19,3
Hyperglykémia	Časté	9,2	3,2
Psychické poruchy Účinky na náladu ^c	Veľmi časté	21,0	1,5
Psychotické účinky ^d	Časté	6,5	0,4
Zmeny duševného stavu	Časté	2,0	1,7
Poruchy nervového systému Kognitívne účinky ^e	Veľmi časté	27,7	2,9
Periférna neuropatia ^f	Veľmi časté	43,7	2,7
Bolesť hlavy	Veľmi časté	17,9	0,6
Účinky na reč ^g	Časté	8,2	0,6
Poruchy oka Porucha videnia ^h	Veľmi časté	17,2	0,2
Poruchy ciev Hypertenzia	Veľmi časté	13,0	6,1

Trieda orgánových systémov a nežiaduca reakcia	Katégoria frekvencie	Všetky stupne %	Stupne 3 - 4 %
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Pneumonitída ⁱ	Časté	1,9	0,6
Poruchy gastrointestinálneho traktu Hnačka Nevoľnosť Zápcha	Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté	22,9 17,6 17,4	1,5 0,6 0,2
Poruchy kože a podkožného tkaniva Vyrážka ^j	Veľmi časté	13,7	0,2
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Artralgia Myalgia ^k	Veľmi časté Veľmi časté	23,5 19,3	0,8 0,2
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania Edém ^l Únava ^m	Veľmi časté Veľmi časté	55,7 27,3	2,7 1,3
Laboratórne a funkčné vyšetrenia Prírastok telesnej hmotnosti Zvýšená hladina lipázy Zvýšená hladina amylázy Predĺženie PR na elektrokardiograme	Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Menej časté	30,9 12,4 11,3 0,8	10,1 6,9 2,7 0

Nežiaduce reakcie reprezentujúce rovnaký medicínsky koncept alebo stav boli zoskupené dohromady a hlásené ako jedna nežiaduca reakcia v tabuľke vyššie. Termíny reálne hlásené v štúdiách a prispievajúce k relevantnej nežiaducej reakcii sú uvedené v zátvorke, ako je uvedené nižšie.

^a Hypercholesterolémia (vrátane zvýšenej hladiny cholesterolu v krvi, hypercholesterolémie).

^b Hypertriglyceridémia (vrátane zvýšenej hladiny triglyceridov v krvi, hypertriglyceridémie).

^c Účinky na náladu (vrátane afektívnej poruchy, citovej lability, agresivity, agitácie, hnevu, úzkosti, bipolárnej poruchy I, depresívnej nálady, depresie, depresívneho príznaku, euforickej nálady, podráždenosti, mánie, zmien nálad, výkyvov nálad, panického ataku, zmeny osobnosti, stresu).

^d Psychotické účinky (vrátane sluchových halucinácií, halucinácií, zrakových halucinácií).

^e Kognitívne účinky (vrátane účinkov z triedy orgánových systémov Poruchy nervového systému: amnézia, kognitívna porucha, demencia, porucha pozornosti, narušenie pamäte, mentálne narušenie a tiež vrátane účinkov z triedy orgánových systémov Psychické poruchy: nedostatok pozornosti/hyperaktívna porucha, stav zmätenosti, delírium, dezorientácia, porucha čítania). V rámci týchto účinkov boli častejšie hlásené termíny z triedy orgánových systémov Poruchy nervového systému ako termíny z triedy orgánových systémov Psychické poruchy.

^f Periférna neuropatia (vrátane pocitu pálenia, dysestézie, mravčenia, poruchy chôdze, hypoestézie, motorickej dysfunkcie, svalovej slabosti, neuralgie, periférnej neuropatie, neurotoxicity, parestézie, periférnej motorickej neuropatie, periférnej senzorickej neuropatie, ochrnutia peroneálneho nervu, narušenia zmyslového vnímania).

^g Účinky na reč (dysartria, pomalá reč, porucha reči).

^h Porucha videnia (vrátane diplopie, fotofóbie, fotopsie, rozmazaného videnia, zníženia ostrosti videnia, poruchy videnia, opacity sklovca).

ⁱ Pneumonitída (vrátane intersticiálnej choroby pľúc, pľúcnej opacity, pneumonitídy).

^j Vyrážka (vrátane akneiformnej dermatitídy, makulopapulárnej vyrážky, pruritickej vyrážky, vyrážky).

^k Myalgia (vrátane bolesti svalov a kostí, myalgie).

^l Edém (vrátane generalizovaného edému, edému, periférneho edému, periférneho opuchu, opuchu).

^m Únava (vrátane asténie, únavy).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypercholesterolémia/hypertriglyceridémia

Nežiaduce reakcie týkajúce sa zvýšenia hladiny cholesterolu alebo triglyceridov v sére boli hlásené u 81,1 %, resp. 67,2 % pacientov. Z týchto sa mierne alebo stredné nežiaduce reakcie súvisiace s hypercholesterolémiou alebo hypertriglyceridémiou vyskytli u 62,8 %, resp. 47,9 % pacientov (pozri časť 4.4). Medián času do nástupu hypercholesterolémie a hypertriglyceridémie bol 15 dní (rozsah

hypercholesterolémie: 1 až 784 dní; rozsah hypertriglyceridémie: 1 až 796 dní). Medián trvania hypercholesterolémie bol 451 dní a medián trvania hypertriglyceridémie bol 427 dní.

Účinky na centrálnu nervovú sústavu

Nežiaduce reakcie súvisiace s CNS boli primárne kognitívne účinky (27,7 %), účinky na náladu (21,0 %), účinky na reč (8,2 %) a psychotické účinky (6,5 %). Vo všeobecnosti boli mierne, prechodné a spontánne reverzibilné po oneskorení dávky a/alebo znížení dávky (pozri časti 4.2 a 4.4). Najčastejší kognitívny účinok akéhokoľvek stupňa bola porucha pamäte (11,3 %) a najčastejšie reakcie stupňa 3 alebo 4 boli stav zmätenosti (1,7 %) a kognitívna porucha (0,8 %). Najčastejší účinok na náladu akéhokoľvek stupňa bola úzkosť (6,5 %) a najčastejšími reakciami stupňa 3 a 4 boli podráždenosť (0,8 %) a depresia (0,4 %). Najčastejší účinok na reč akéhokoľvek stupňa bola dysartria (4,0 %) a reakcie stupňa 3 alebo 4 boli dysartria (0,2 %), pomalá reč (0,2 %) a porucha reči (0,2 %). Najčastejším psychotickým účinkom akéhokoľvek stupňa boli halucinácie (3,7 %) a najčastejšími reakciami stupňa 3 alebo 4 boli halucinácie, sluchové halucinácie a zrakové halucinácie (každé 0,3 %). Medián času do nástupu kognitívnych účinkov, účinkov na náladu, účinkov na reč a psychotických účinkov bol 109, 43, 49, resp. 23 dní. Medián trvania kognitívnych účinkov, účinkov na náladu, účinkov na reč a psychotických účinkov bol 223, 143, 147, resp. 74 dní.

Hypertenzia

Hypertenzia ako nežiaduca reakcia bola hlásená u 13 % pacientov zo štúdie A a štúdie CROWN (B7461006). Z nich došlo k miernej alebo stredne závažnej hypertenzii ako nežiaducej reakcii u 6,9 % pacientov (pozri časť 4.4). Medián času do nástupu hypertenzie bol 208 dní (rozsah: 1 až 1 028 dní). Medián trvania hypertenzie bol 219 dní.

Hyperglykémia

Hyperglykémia ako nežiaduca reakcia bola hlásená u 9,2 % pacientov zo štúdie A a štúdie CROWN (B7461006). Z nich došlo k miernej alebo stredne závažnej hyperglykémii ako nežiaducej reakcii u 6,1 % pacientov (pozri časť 4.4). Medián času do nástupu hyperglykémie bol 145 dní (rozsah: 1 až 1 058 dní). Medián trvania hyperglykémie bol 113 dní.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Liečba predávkovania liekom pozostáva zo všeobecných podporných opatrení. Kvôli účinku na PR interval závislému od dávky sa odporúča monitorovanie EKG. Na lorlatinib neexistuje žiadne antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01ED05

Mechanizmus účinku

Lorlatinib je selektívny kompetitívny adenosíntrifosfátový (ATP) inhibítor ALK a c-ros onkogén 1 (ROS1) tyrozínkináz.

V neklinických štúdiách lorlatinib inhiboval katalytické aktivity nemutovanej ALK a klinicky relevantných mutantných ALK kináz v testoch s rekombinantnými enzýmami a v bunkových testoch. Lorlatinib preukázal výraznú protinádorovú aktivitu u myši nesúcich nádorové štepy, ktoré exprimujú

fúziu proteínu podobného echinodermovému s mikrotubulmi asociovanému proteínu 4 (EML4) s ALK variant 1 (v1) vrátane mutácií ALK L1196M, G1269A, G1202R a I1171T. O dvoch z týchto ALK mutantov, G1202R a I1171T je známe, že vykazujú rezistenciu voči alektinibu, brigatinibu, ceritinibu a krizotinibu. Lorlatinib bol tiež schopný prekonať hemato-encefalickú bariéru. Lorlatinib demonštroval aktivitu u myši nesúcich ortotopické EML4-ALK alebo EML4-ALK^{L1196M} mozgové nádorové implantáty.

Klinická účinnosť

Predtým neliečený ALK-pozitívny pokročilý NSCLC (štúdia CROWN)

Účinnosť lorlatinibu pri liečbe pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC, ktorí predtým nedostávali systémovú liečbu na metastatické ochorenie, sa stanovovala v otvorenej, randomizovanej, multicentrickej štúdiu B7461006 (štúdia CROWN) s aktívnym komparátorom. Pacienti museli mať výkonnostný status 0 – 2 podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a ALK-pozitívny NSCLC identifikovaný testom VENTANA ALK (D5F3) CDx. Vhodní boli neurologicky stabilní pacienti s liečenými alebo neliečenými asymptomatickými CNS metastázami vrátane leptomeningeálnych metastáz. Pacienti museli mať ukončenú terapiu ožarovaním vrátane stereotaktického alebo čiastočného ožarovania mozgu aspoň 2 týždne pred randomizáciou a ožarovania celého mozgu aspoň 4 týždne pred randomizáciou.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 buď do skupiny, ktorá dostávala lorlatinib 100 mg perorálne raz denne, alebo do skupiny, ktorá dostávala krizotinib 250 mg perorálne dvakrát denne. Randomizácia sa stratifikovala podľa etnického pôvodu (ázijský oproti neázijskému) a podľa prítomnosti alebo neprítomnosti CNS metastáz pri vstupe do štúdie. Liečba v oboch ramenách pokračovala, kým nedošlo k progresii ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicite. Hlavným parametrom hodnotenia účinnosti bolo prežívanie bez progresie (PFS), stanovované prostredníctvom zaslepeného nezávislého centrálného posúdenia (BICR) podľa kritérií pre hodnotenie liečebnej odpovede u solídnych nádorov (RECIST) verzie 1.1 (v1.1). Ďalšími parametrami hodnotenia účinnosti boli celkové prežívanie (OS), PFS podľa hodnotenia skúšajúcim, PFS2 a údaje súvisiace s posúdením nádoru prostredníctvom BICR vrátane miery objektívnej odpovede (ORR), dĺžky odpovede (DOR) a času do intrakraniálnej progresie (IC-TTP). U pacientov, ktorí mali pri vstupe do štúdie CNS metastázy, boli ďalšími parametrami hodnotenia účinnosti miera objektívnej intrakraniálnej odpovede (IC-ORR) a dĺžka intrakraniálnej odpovede (IC-DOR), obe podľa BICR.

Celkovo sa 296 pacientov randomizovalo na lorlatinib (n = 149) alebo na krizotinib (n = 147). Demografické charakteristiky celkovej študovanej populácie boli: medián veku 59 rokov (rozsah: 26 až 90 rokov), vek ≥ 65 rokov (35 %), 59 % ženy, 49 % belosi, 44 % aziati a 0,3% černosi. Väčšina pacientov mala adenokarcinóm (95 %) a nikdy nefajčila (59 %). Metastázy v centrálnom nervovom systéme, stanovované neurorádiológmi z BICR, boli prítomné u 26 % (n = 78) pacientov: z nich malo 30 pacientov merateľné CNS lézie.

Výsledky štúdie CROWN sú sumarizované v tabuľke 3. V čase ukončenia zberu údajov neboli údaje o OS a PFS2 zrelé.

Tabuľka 3. Výsledky celkovej účinnosti v štúdiu CROWN

Parameter účinnosti	Lorlatinib N = 149	Krizotinib N = 147
Medián trvania sledovania, mesiace (95 % IS)^a	18 (16; 20)	15 (13; 18)
Prežívanie bez progresie podľa BICR		
Počet pacientov s príhodou, n (%)	41 (28 %)	86 (59%)
Progresia ochorenia, n (%)	32 (22 %)	82 (56 %)
Úmrtie, n (%)	9 (6 %)	4 (3 %)
Medián, mesiace (95 % IS) ^a	NE (NE, NE)	9 (8; 11)

Parameter účinnosti	Lorlatinib N = 149	Krizotinib N = 147
Miera rizika (95 % IS) ^b	0,28 (0,19; 0,41)	
p-hodnota [*]	< 0,0001	
Celkové prežívanie		
Počet pacientov s príhodou, n (%)	23 (15 %)	28 (19 %)
Medián, mesiace (95 % IS) ^a	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Miera rizika (95 % IS) ^b	0,72 (0,41; 1,25)	
Prežívanie bez progresie podľa INV		
Počet pacientov s príhodou, n (%)	40 (27 %)	104 (71 %)
Progresia ochorenia, n (%)	34 (23 %)	99 (67 %)
Úmrtie, n (%)	6 (4 %)	5 (3 %)
Medián, mesiace (95 % IS) ^a	NE (NE, NE)	9 (7; 11)
Miera rizika (95 % IS) ^b	0,21 (0,14; 0,31)	
p-hodnota [*]	< 0,0001	
Celková miera odpovede podľa BICR		
Celková miera odpovede, n (%)	113 (76 %)	85 (58 %)
(95 % IS) ^c	(68; 83)	(49; 66)
Čas do intrakraniálnej progresie		
Medián, mesiace (95 % IS) ^a	NE (NE, NE)	16,6 (11; NE)
Miera rizika (95 % IS) ^b	0,07 (0,03; 0,17)	
Dĺžka odpovede		
Počet respondérov	113	85
Medián, mesiace (95 % IS) ^a	NE (NE, NE)	11 (9, 13)
Celková intrakraniálna odpoveď u pacientov s merateľnými CNS léziami v čase vstupu do štúdie		
	N = 17	N = 13
Miera intrakraniálnej odpovede, n (%)	14 (82 %)	3 (23 %)
(95 % IS) ^c	(57; 96)	(5; 54)
Miera kompletnej odpovede	71 %	8 %
Dĺžka odpovede		
Počet respondérov	14	3
Medián, mesiace (95 % IS) ^a	NE (NE, NE)	10 (9; 11)
Celková intrakraniálna odpoveď u pacientov s akýmkoľvek merateľnými alebo nemerateľnými CNS léziami v čase vstupu do štúdie		
	N = 38	N = 40
Miera intrakraniálnej odpovede, n (%)	25 (66 %)	8 (20 %)
(95 % IS) ^c	(49; 80)	(9; 36)
Miera kompletnej odpovede	61 %	15 %
Dĺžka odpovede		
Počet respondérov	25	8
Medián, mesiace (95 % IS) ^a	NE (NE, NE)	9 (6; 11)

Skratky: BICR = zaslepené nezávislé centrálné posúdenie; IS = interval spoľahlivosti; CNS = centrálny nervový systém; INV = hodnotenie skúšajúcim; N/n = počet pacientov; NE = neodhadnuteľné.

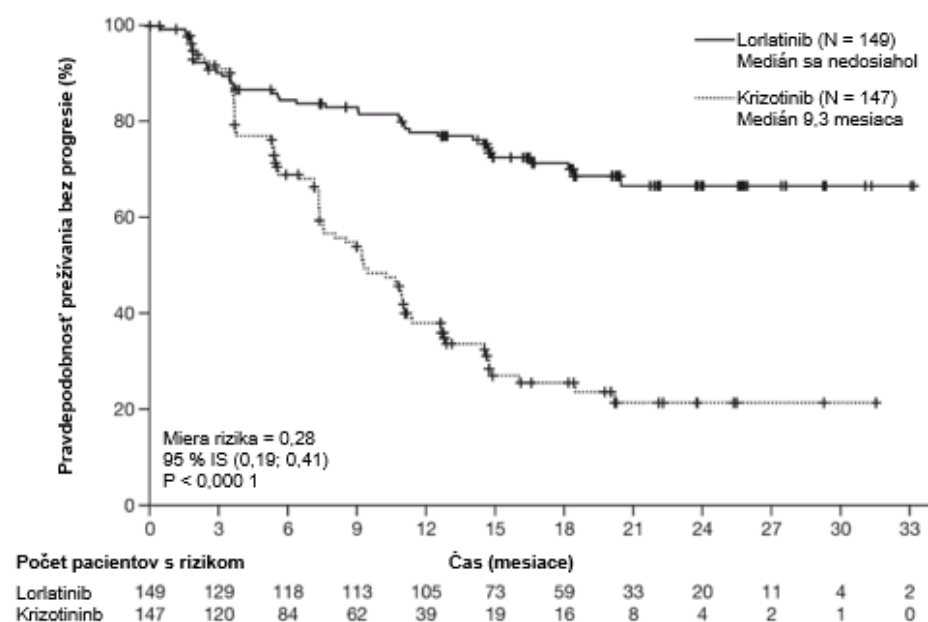
* p-hodnota na základe 1-stranného stratifikovaného log-rank testu.

^a Podľa Brookmeyerovej a Crowleyho metódy.

^b Miera rizika na základe Coxovho modelu pomerných rizík; v rámci pomerných rizík indikuje miera rizika < 1 redukcii miery rizika v prospech lorlatinibu.

^c Použitím exaktnej metódy na základe binominálnej distribúcie.

Obrázok 1. Kaplan-Meierov graf prežívania bez progresie podľa zaslepeného nezávislého centrálného posúdenia v štúdiu CROWN



Skratky: IS = interval spoľahlivosti; N = počet pacientov.

Prínos liečby lorlatinibom bol porovnateľný vo všetkých podskupinách podľa východiskových charakteristík pacientov a ochorenia vrátane pacientov s CNS metastázami pri vstupe do štúdie (n = 38, HR = 0,2, 95 % IS: 0,10 – 0,43) a pacientov bez CNS metastáz pri vstupe do štúdie (n = 111, HR = 0,32, 95 % IS: 0,20 – 0,49).

ALK-pozitívny pokročilý NSCLC predtým liečený inhibitorom ALK kinázy

Použitie lorlatinibu pri liečbe ALK-pozitívneho pokročilého NSCLC po liečbe najmenej jedným ALK TKI druhej generácie sa skúmalo v štúdiu A, jednoramennej multicentrickej štúdiu fázy 1/2. Do fázy 2 tejto štúdie bolo zaradených celkovo 139 pacientov s ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC po liečbe najmenej jedným ALK TKI druhej generácie. Pacienti dostávali kontinuálne lorlatinib perorálne v odporúčanej dávke 100 mg jedenkrát denne.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti vo fáze 2 tejto štúdie bola ORR vrátane intrakraniálnej (IC)-ORR, podľa hodnotenia nezávislej centrálnej kontroly (ICR) podľa modifikovaných RECIST v1.1. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali DOR, IC-DOR, čas do odpovede nádoru (TTR) a PFS.

Demografické údaje 139 pacientov s ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC po liečbe najmenej jedným ALK TKI druhej generácie, boli nasledujúce: 56 % žien, 48 % belochov, 38 % aziatov a medián veku bol 53 rokov (rozsah: 29 - 83 rokov) so 16 % pacientov vo veku \geq 65 rokov. Výkonnostný stav podľa ECOG bol pri vstupe do štúdie 0 alebo 1 u 96 % pacientov. Metastázy v mozgu boli prítomné pri vstupe do štúdie u 67 % pacientov. Zo 139 pacientov 20 % dostávalo 1 predchádzajúci ALK TKI okrem krizotinibu, 47 % dostalo 2 predchádzajúce ALK TKI a 33 % dostávalo 3 alebo viac predchádzajúcich ALK TKI.

Hlavné výsledky účinnosti pre štúdiu A sú obsiahnuté v tabuľkách 4 a 5.

Tabuľka 4. Celkové výsledky účinnosti v štúdiu A, podľa predchádzajúcej liečby

Parameter účinnosti	Jeden predchádzajúci ALK TKI ^a s alebo bez predchádzajúcej chemoterapie (N = 28)	Dva alebo viacero predchádzajúcich ALK TKI s alebo bez predchádzajúcej chemoterapie (N = 111)
Miera objektívnej odpovede ^b (95 % IS)	42,9 % (24,5; 62,8)	39,6 % (30,5; 49,4)
Úplná odpoveď, n	1	2
Čiastočná odpoveď, n	11	42
Trvanie odpovede Medián, mesiace [95 % IS]	5,6 (4,2; NR)	9,9 (5,7; 24,4)
Prežívanie bez progresie ochorenia Medián, mesiace [95 % IS]	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)

Skratky: ALK=kináza anaplastického lymfómu, IS=interval spoľahlivosti, ICR=nezávislá centrálna kontrola, N/n=počet pacientov, NR=nebol dosiahnutý, TKI=inhibitor tyrozínkinázy

^a Alektinib, brigatinib alebo ceritinib

^b Podľa ICR.

Tabuľka 5. Výsledky intrakraniálnej* účinnosti v štúdiu A podľa predchádzajúcej liečby

Parameter účinnosti	Jeden predchádzajúci ALK TKI ^a s alebo bez predchádzajúcej chemoterapie (N = 9)	Dva alebo viacero predchádzajúcich ALK TKI s alebo bez predchádzajúcej chemoterapie (N = 48)
Miera objektívnej odpovede ^b (95 % IS)	66,7 % (29,9; 92,5)	52,1 % (37,2; 66,7)
Úplná odpoveď, n	2	10
Čiastočná odpoveď, n	4	15
Trvanie intrakraniálnej odpovede Medián, mesiace [95 % IS]	NR (4,1; NR)	12,4 (6,0; NR)

Skratky: ALK=kináza anaplastického lymfómu, IS=interval spoľahlivosti, ICR=nezávislá centrálna kontrola, N/n=počet pacientov, NR=nedosiahol sa, TKI=inhibitor tyrozínkinázy

* u pacientov s aspoň jednou merateľnou metastázou v mozgu pri vstupe do štúdie

^a Alektinib, brigatinib alebo ceritinib

^b Podľa ICR.

V rámci celkovej populácie 139 pacientov, u ktorých bola hodnotená účinnosť, malo 56 pacientov potvrdenú objektívnu odpoveď podľa ICR s mediánom TTR 1,4 mesiaca (rozsah: 1,2 až 16,6 mesiaca). ORR pre aziatov bola 49,1 % (95 % IS: 35,1; 63,2) a 31,5 % pre neaziatov (95 % IS: 21,1; 43,4). Medzi 31 pacientmi s potvrdenou objektívnou IC odpoveďou nádoru a najmenej jednou merateľnou mozgovou metastázou pri vstupe do štúdie podľa ICR, bol medián IC-TTR 1,4 mesiaca (rozsah: 1,2 až 16,2 mesiaca). IC ORR pre aziatov bola 54,5 % (95 % IS: 32,2; 75,6) a 46,4 % pre neaziatov (95 % IS: 27,5; 66,1).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s lorlatinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe karcinómu pľúc (malobunkový a nemalobunkový karcinóm) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou.

To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálne koncentrácie lorlatinibu v plazme sa dosahujú rýchlo s mediánom T_{max} 1,2 hodiny po jednej 100 mg dávke a 2,0 hodín po viacerých dávkach 100 mg jedenkrát denne.

Po perorálnom podaní tabliet lorlatinibu je priemerná absolútna biologická dostupnosť 80,8 % (90 % IS: 75,7; 86,2) v porovnaní s intravenóznym podaním.

Podávanie lorlatinibu s vysoko mastným, vysokokalorickým jedlom viedlo k o 5 % vyššej expozícii v porovnaní s hladovaním. Lorlatinib možno podávať s jedlom alebo bez jedla.

Pri dávke 100 mg jedenkrát denne bol u pacientov s rakovinou geometrický priemer (% variačného koeficientu [VK]) maximálnej koncentrácie v plazme 577 (42) ng/ml a AUC_{24} bola 5 650 (39) ng h/ml. Geometrický priemer (% VK) perorálneho klírensu bol 17,7 (39) l/h.

Distribúcia

In vitro je väzba lorlatinibu na proteíny ľudskej plazmy 66 % so strednou väzbou na albumín alebo na α_1 -kyslý glykoproteín.

Biotransformácia

U ľudí ako primárne metabolické dráhy lorlatinib podstupuje oxidáciu a glukuronidáciu. *In vitro* údaje ukazujú, že lorlatinib je primárne metabolizovaný pomocou CYP3A4 a UGT1A4 s malým príspevkom CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 a UGT1A3.

V plazme bol ako hlavný metabolit lorlatinibu pozorovaný metabolit kyseliny benzoovej, ktorý je výsledkom oxidatívneho štiepenia amidových a aromatických éterových väzieb lorlatinibu. Tvoril 21 % cirkulujúcej rádioaktivity. Metabolit oxidatívneho štiepenia je farmakologicky neaktívny.

Eliminácia

Polčas životnosti lorlatinibu v plazme po jednej 100 mg dávke bol 23,6 hodín. Odhadovaný účinný polčas životnosti lorlatinibu v plazme v ustálenom stave po ukončení autoindukcie bol 14,83 hodiny. Po perorálnom podaní 100 mg rádioaktívne značenej dávky lorlatinibu bolo priemerne 47,7 % rádioaktivity získanej v moči a 40,9 % v stolici, pričom priemerný celkový zisk bol 88,6 %.

Nezmenený lorlatinib bol hlavným komponentom v ľudskej plazme a stolici, pričom zodpovedal za 44 %, resp. 9,1 % celkovej rádioaktivity. V moči bolo detegované menej ako 1 % nezmeneného lorlatinibu.

Okrem toho je lorlatinib induktorom ľudskeho pregnánového receptora X (PXR) a ľudskeho konštitutívneho androstanového receptora (CAR).

Linearita/nelinearita

Pri jednej dávke sa systémová expozícia (AUC_{inf} a C_{max}) lorlatinibu v rozsahu dávky 10 až 200 mg zvyšovala spôsobom závislým od dávky. V rozsahu dávky 10 až 200 mg je dostupných málo údajov, ale po podaní jednej dávky neboli pozorované žiadne odchýlky od linearitu pre AUC_{inf} a C_{max} .

Po viacerých podaniach dávky raz denne sa C_{max} lorlatinibu zvyšovalo priamo úmerne s dávkou a AUC_{tau} sa zvyšovalo o trochu menej ako priamo úmerne v rámci rozsahu dávky 10 až 200 mg raz denne.

V ustálenom stave boli tiež expozície lorlatinibu v plazme nižšie, ako by sa očakávalo podľa farmakokinetiky jednej dávky, čo naznačuje výsledný, od času závislý autoindukčný účinok.

Porucha funkcie pečene

Keďže je lorlatinib metabolizovaný v pečeni, porucha funkcie pečene pravdepodobne zvyšuje koncentrácie lorlatinibu v plazme. Vykonané klinické štúdie vylúčili pacientov s AST alebo ALT $> 2,5 \times ULN$, alebo, ak zvýšenie bolo vplyvom základnej malignity $> 5,0 \times ULN$, alebo ak bola hladina celkového bilirubínu $> 1,5 \times ULN$. Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že expozícia lorlatinibu nebola u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene ($n = 50$) klinicky významne zmenená. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa neodporúčajú žiadne úpravy dávkovania. Pre pacientov so strednou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne informácie.

Porucha funkcie obličiek

Menej ako 1 % podanej dávky sa deteguje ako nezmenený lorlatinib v moči. Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že plazmatická expozícia lorlatinibu v ustálenom stave a hodnoty C_{max} sa mierne zvyšovali pri zhoršovaní východiskovej funkcie obličiek. Na základe štúdie poruchy funkcie obličiek sa u pacientov s miernou alebo strednou poruchou funkcie obličiek neodporúčajú žiadne úpravy počiatočného dávkovania [eGFR na základe vzťahu odvodeného zo štúdie Modifikácia stravy pri ochorení obličiek (MDRD = Modification of Diet in Renal Disease): eGFR (v ml/min/1,73 m²) x nameraná plocha povrchu tela/1,73 ≥ 30 ml/min]. V tejto štúdii sa AUC_{inf} lorlatinibu zvýšila o 41 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (absolútna eGFR < 30 ml/min) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (absolútna eGFR ≥ 90 ml/min). Znížená dávka lorlatinibu sa odporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, napr. počiatočná dávka 75 mg užívaná perorálne jedenkrát denne (pozri časť 4.2). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch na obličkovej dialýze.

Vek, pohlavie, rasa, telesná hmotnosť a fenotyp

Populačné farmakokinetické analýzy u pacientov s pokročilým NSCLC a zdravých dobrovoľníkov ukazujú, že neexistuje žiaden klinicky významný vplyv veku, pohlavia, rasy, telesnej hmotnosti ani fenotypov pre CYP3A5 a CYP2C19.

Elektrofyziológia srdca

V štúdii A mali 2 pacienti (0,7 %) absolútne hodnoty QTc intervalu korigovaného podľa Fridericiu (QTcF) > 500 ms a 5 pacientov (1,8 %) malo zmenu QTcF od východiskovej hodnoty > 60 ms.

Okrem toho bol hodnotený účinok jednej perorálnej dávky lorlatinibu (50 mg, 75 mg a 100 mg) s a bez 200 mg itrakonazolu jedenkrát denne v 2-cestnej štúdii s prekrížením ramien u 16 zdravých dobrovoľníkov. Pri priemerných pozorovaných koncentráciách lorlatinibu v tejto štúdii neboli pozorované žiadne zvýšenia priemeru QTc.

U 295 pacientov, ktorí dostali odporúčanú dávku lorlatinibu 100 mg jedenkrát denne a podstúpili EKG meranie v štúdii A, lorlatinib bol sledovaný v populácii pacientov, z ktorej sa vylúčili pacienti s QTc intervalom > 470 ms. V sledovanej populácii bola maximálna priemerná zmena PR intervalu oproti východiskovej hodnote 16,4 ms (2-stranný 90 % horný IS 19,4 ms) (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8). Z týchto pacientov malo 7 východiskovú hodnotu PR > 200 ms. Z 284 pacientov s PR intervalom < 200 ms malo po začiatku užívania lorlatinibu 14 % predĺžený PR interval ≥ 200 ms. Predĺženie PR intervalu sa vyskytovalo spôsobom závislým od koncentrácie. Atrioventrikulárna blokáda sa vyskytla u 1,0 % pacientov.

U pacientov, u ktorých dôjde k predĺženiu PR intervalu, sa môže vyžadovať úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podaní

Hlavná pozorovaná toxicita spočívala v zápale viacerých tkanív (koža a krčok maternice u potkanov a pľúca, priedušnica, koža, lymfatické uzliny a/alebo ústna dutina vrátane mandibulárnej kosti u psov. Spájala sa so zvýšením počtu bielych krviniek, fibrinogénu a/alebo globulínu a znížením albumínu) a zmenami v pankrease (so zvýšením amylázy a lipázy), hepatobiliárom systéme (so zvýšením hladín pečeňových enzýmov), mužskom rozmnožovacom systéme, kardiovaskulárnom systéme, obličkách a gastrointestinálnom trakte, periférnych nervoch a CNS (potenciál pre poruchu kognitívnej funkcie) v dávke ekvivalentnej ľudskej klinickej expozícii pri odporúčanom dávkovaní. Zmeny v krvnom tlaku a srdcovej frekvencii, QRS komplexe a PR intervale boli tiež pozorované u zvierat po akútnom dávkovaní (približne 2,6-krát ľudska klinická expozícia pri podaní 100 mg v jednej dávke na základe C_{max}). Všetky nálezy v cieľových orgánoch boli okrem hyperplázie pečeňového žlčovodu čiastočne až celkom reverzibilné.

Genotoxicita

Lorlatinib nie je mutagénny, ale je *in vitro* a *in vivo* aneugénny bez pozorovaného účinku aneugenicity na úrovni približne 16,5-krát vyššej ako ľudska klinická expozícia pri 100 mg na základe AUC.

Karcinogenicita

Štúdie karcinogenicity s lorlatinibom neboli vykonané.

Reprodukčná toxicita

U potkanov a psov sa pozorovali degenerácia semenotvorných kanálikov a/alebo atrofia semenníkov a epididymálne zmeny (zápal a/alebo vakuolácia). V prostate sa u psov pri dávke ekvivalentnej ľudskej klinickej expozícii pri odporúčanom dávkovaní pozorovala minimálna až mierna glandulárna atrofia. Účinky na mužské rozmnožovacie orgány boli čiastočne až úplne reverzibilné.

V štúdiách embryo-fetálnej toxicity vykonávaných u potkanov, resp. králikov sa pozorovali zvýšená úmrtnosť embryí, nižšie telesné hmotnosti plodu a malformácie. Fetálne morfológické abnormality zahŕňali otočené končatiny, nadmerné množstvo prstov, gastroschízu, malformácie obličiek, vydutú hlavu, vysoký podnebný oblúk a dilatáciu komôr v mozgu. Expozícia pri najnižších dávkach s embryo-fetálnymi účinkami u zvierat bola ekvivalentná ľudskej klinickej expozícii pri 100 mg na základe AUC.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Hydrogenfosforečnan vápenatý
Sodná soľ karboxymetylškrobu
Stearát horečnatý

Filmový obal

Hypromelóza

Monohdrát laktózy
Makrogol
Triacetín
Oxid titaničitý (E171)
Čierny oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC blistre s hliníkovou fóliou zo zadnej strany obsahujúce 10 filmom obalených tabliet.

Lorviqua 25 mg filmom obalené tablety

Každé balenie obsahuje 90 filmom obalených tabliet v 9 blistroch.

Lorviqua 100 mg filmom obalené tablety

Každé balenie obsahuje 30 filmom obalených tabliet v 3 blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. mája 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. marca 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA
A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCI
S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): S cieľom podrobnejšie charakterizovať účinnosť lorlatinibu u pacientov s ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC, ktorí predtým neboli liečení inhibítorom ALK, predloží držiteľ rozhodnutia o registrácii výsledky zahŕňajúce údaje o celkovom prežívaní (OS) štúdie III. fázy CROWN (B7461006) porovnávajúcej lorlatinib s krizotinibom v rovnakých podmienkach. Správa o klinickej štúdii bude predložená:	30. júna 2025

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom ďalej potvrdiť účinnosť lorlatinibu u pacientov, u ktorých ochorenie progredovalo po liečbe alektinibom alebo ceritinibom ako prvou ALK TKI liečbou, držiteľ rozhodnutia o registrácii musí vykonať štúdiu s jedným ramenom sledujúcu pacientov v rovnakej liečebnej situácii (B7461027) a správu o klinickej štúdií predložiť:	30. júna 2024

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Lorviqua 25 mg filmom obalené tablety
lorlatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg lorlatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu (pre viac informácií pozri písomnú informáciu).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1355/003 90 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Lorviqua 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Lorviqua 25 mg tablety
lorlatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Lorviqua 100 mg filmom obalené tablety
lorlatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lorlatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu (pre viac informácií pozri písomnú informáciu).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1355/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Lorviqua 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Lorviqua 100 mg tablety
lorlatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Lorviqua 25 mg filmom obalené tablety Lorviqua 100 mg filmom obalené tablety lorlatinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Lorviqua a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lorviquu
3. Ako užívať Lorviquu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lorviquu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lorviqua a na čo sa používa

Čo je Lorviqua

Lorviqua obsahuje liečivo lorlatinib, liek, ktorý sa používa na liečbu dospelých v pokročilých štádiách typu rakoviny pľúc, nazývanej nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC – non small cell lung cancer). Lorviqua patrí do skupiny liekov, ktoré inhibujú enzým nazývaný kináza anaplastického lymfómu (ALK). Lorviqua sa podáva len pacientom, ktorí majú zmenu v ALK géne, pozri časť **Ako Lorviqua funguje** nižšie.

Na čo sa Lorviqua používa

Lorviqua sa používa na liečbu dospelých s určitým typom rakoviny pľúc, nazývanej nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC). Používa sa, ak pre rakovinu pľúc platí, že:

- je ALK-pozitívna – to znamená, že rakovinové bunky majú chybu v géne, ktorý vyrába enzým nazývaný ALK (anaplastická lymfómová kináza), pozri časť **Ako Lorviqua funguje** nižšie, a je pokročilá.

Lorviqua vám môže byť predpísaná, ak:

- ste predtým neboli liečení inhibítorom ALK alebo
- ste predtým boli liečení liekom s názvom alektinib alebo ceritinib, ktoré sú ALK inhibítory, alebo
- ste predtým boli liečení krizotinibom, po ktorom nasledoval ďalší inhibítor ALK.

Ako Lorviqua funguje

Lorviqua blokuje určitý typ enzýmu, ktorý sa nazýva tyrozínkináza a spúšťa umieranie rakovinových buniek u pacientov so zmenami v génoch pre ALK. Lorviqua sa podáva len pacientom, ktorých ochorenie je spôsobené zmenou v géne pre tyrozínkinázu ALK.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako Lorviqua funguje alebo prečo vám bol tento liek predpísaný, opýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lorviqu

Neužívajte Lorviqu

- ak ste alergický na lorlatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate niektorý z týchto liekov:
 - rifampicín (používaný na liečbu tuberkulózy),
 - karbamazepín, fenytoín (používaný na liečbu epilepsie),
 - enzalutamid (používaný na liečbu rakoviny prostaty),
 - mitotán (používaný na liečbu rakoviny nadobličkových žliaz),
 - lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*, bylinkový preparát).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Lorviqu, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte vysoké hladiny cholesterolu alebo triglyceridov v krvi,
- ak máte vysoké hladiny enzýmov nazývaných amyláza alebo lipáza v krvi alebo ochorenie, ako napríklad pankreatitída, o ktorom je známe, že môže zvýšiť hladiny týchto enzýmov,
- ak máte problémy so srdcom vrátane zlyhávania srdca, spomalenej srdcovej frekvencie alebo ak výsledky elektrokardiogramu (EKG) ukazujú, že máte odchýlky v elektrickej aktivite vášho srdca známou ako predĺžený PR interval alebo AV blokáda,
- ak kašlete, máte bolesť v hrudníku, dýchavičnosť, zhoršujúce sa dýchacie príznaky alebo ak ste niekedy mali ochorenie pľúc nazývané pneumonitída,
- ak máte vysoký krvný tlak,
- ak máte vysoký cukor v krvi.

Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry predtým, ako začnete užívať Lorviqu.

Ihneď informujte svojho lekára, ak sa u vás objavia:

- problémy so srdcom. Ihneď povedzte vášmu lekárovi o zmenách srdcovej frekvencie (rýchla alebo pomalá), pocitoch na odpadnutie, odpadnutí, závratoch alebo dýchavičnosti. Tieto príznaky môžu byť prejavmi srdcových problémov. Váš lekár môže počas liečby Lorviquou skontrolovať, či nie sú s vašim srdcom problémy. Ak sú výsledky mimo normy, môže sa váš lekár rozhodnúť, že zníži dávku Lorviqui alebo ukončí vašu liečbu.
- problémy s rečou, problém pri rozprávaní vrátane nezreteľnej alebo pomalej reči. Váš lekár vás môže vyšetriť podrobnejšie a môže sa rozhodnúť, že zníži dávku Lorviqui alebo ukončí vašu liečbu.
- zmeny duševného stavu, problémy s náladami alebo pamäťou, ako sú zmeny nálad (vrátane depresie, eufórie a výkyvov nálad), podráždenosť, agresivita, nervozita, úzkosť alebo zmena osobnosti a epizódy zmätenosti alebo strata kontaktu s realitou, ako je viera v nereálne skutočnosti, videnie alebo pociťovanie nereálnych vecí. Váš lekár vás môže vyšetriť podrobnejšie a môže sa rozhodnúť, že zníži dávku Lorviqui alebo ukončí vašu liečbu.
- bolesť chrbta alebo brucha, zožltnutie kože a očí (žltacka), nevoľnosť alebo vracanie. Tieto príznaky môžu byť prejavmi pankreatitídy. Váš lekár môže vykonať ďalšie vyšetrenia a môže sa rozhodnúť, že zníži dávku Lorviqui.
- kašeľ, bolesť v hrudníku alebo zhoršenie existujúcich dýchacích príznakov. Váš lekár vás môže vyšetriť podrobnejšie a môže vás liečiť ďalšími liekmi, ako napríklad antibiotikami a steroidmi. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že zníži dávku Lorviqui alebo ukončí vašu liečbu.
- bolesti hlavy, závraty, rozmazané videnie, bolesť na hrudi alebo dýchavičnosť. Tieto príznaky by mohli byť prejavmi vysokého krvného tlaku. Váš lekár vás môže dôkladnejšie vyšetriť a liečiť liekmi na kontrolu krvného tlaku. Váš lekár sa môže rozhodnúť znížiť vašu dávku Lorviqui alebo ukončiť vašu liečbu.

- veľmi silný smäd, potreba močiť častejšie ako zvyčajne, pocit veľkého hladu, žalúdočná nevoľnosť, slabosť alebo únava, alebo zmätenosť. Tieto príznaky by mohli byť prejavmi vysokej hladiny cukru v krvi. Váš lekár vás môže dôkladnejšie vyšetriť a liečiť liekmi na kontrolu cukru v krvi. Váš lekár sa môže rozhodnúť znížiť vašu dávku Lorviqui alebo ukončiť vašu liečbu.

Váš lekár môže vykonať ďalšie vyšetrenia a môže sa rozhodnúť, že zníži dávku Lorviqui alebo ukončí vašu liečbu, ak:

- sa u vás vyskytnú problémy s pečeňou. Ihneď povedzte vášmu lekárovi, ak sa cítite unavenejšie ako obvyčajne, vaša pokožka a bielka vašich očí zožltnú, váš moč stmavne alebo zhnedne (farba čaju), máte nevoľnosť, vracanie alebo zníženú chuť do jedla, máte bolesť na pravej strane brucha, máte svrbenie alebo ak sa u vás ľahšie tvoria modriny ako obvyčajne. Váš lekár môže vykonať krvné testy na kontrolu funkcie vašej pečene.
- máte problémy s obličkami.

Pre viac informácií pozri časť 4 **Možné vedľajšie účinky**.

Deti a dospelí

Tento liek je určený len pre dospelých a nemá sa podávať deťom a dospelým.

Testy a vyšetrenia

Pred začiatkom vašej liečby a počas liečby sa vykonávajú krvné testy. Cieľom týchto testov je skontrolovať hladinu cholesterolu, triglyceridov a enzýmov amyláza alebo lipáza vo vašej krvi predtým, ako začnete liečbu Lorviqou, a pravidelne počas liečby.

Iné lieky a Lorviqua

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane bylinných preparátov a liekov bez lekárskeho predpisu, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Je to kvôli tomu, že Lorviqua môže ovplyvniť spôsob, ktorým fungujú niektoré iné lieky. Niektoré lieky tiež môžu ovplyvniť spôsob, ktorým funguje Lorviqua.

Lorviqu s určitými liekmi nesmiete užívať. Tie sú uvedené v časti **Neužívajte Lorviqu** na začiatku časti 2.

Najmä povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov:

- boceprevir – liek používaný na liečbu hepatitídy typu C,
- bupropión – liek používaný na liečbu depresie alebo na pomoc ľuďom pri ukončení fajčenia,
- dihydroergotamín, ergotamín – lieky používané na liečbu migrény,
- efavirenz, kobicistat, ritonavir, paritaprevir v kombinácii s ritonavírom a ombitasvirom a/alebo dasabuvirom a ritonavir v kombinácii buď s elvitegravirom, indinavirom, lopinavirom, alebo tipranavirom – lieky používané na liečbu AIDS/HIV,
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol – lieky používané na liečbu hubových infekcií, tiež troleandomycín, liek používaný na liečbu určitých typov bakteriálnych infekcií,
- chinidín – liek používaný na liečbu nepravidelného srdcového rytmu a ďalších problémov so srdcom,
- pimozid – liek používaný na liečbu problémov so psychickým zdravím,
- alfentanil a fentanyl – lieky používané na liečbu závažnej bolesti,
- cyklosporín, sirolimus a takrolimus – lieky používané pri transplantácii orgánov na ochranu proti odmietnutiu orgánu.

Lorviqua a jedlo a nápoje

Počas liečby Lorviqou nesmiete piť grapefruitový džús alebo jesť grapefruit, pretože môžu zmeniť množstvo Lorviqui vo vašom tele.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

- **Antikoncepcia – informácie pre ženy**

Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť. Ak môžete mať deti, musíte počas liečby a aspoň

5 týždňov po ukončení liečby používať vysokoúčinnú antikoncepciu (napríklad dvojitú bariérovú antikoncepciu, ako napríklad kondóm a diafragma). Lorlatinib môže znižovať účinnosť hormonálnych antikoncepčných metód (napríklad antikoncepčných tabletiiek). Preto sa hormonálna antikoncepcia nemôže považovať za vysokoúčinnú. Ak sa nedá vyhnúť hormonálnej antikoncepcii, musí sa používať v kombinácii s kondómom. Obráťte sa na svojho lekára kvôli správnym metódam antikoncepcie pre vás a vášho partnera.

- **Antikoncepcia – informácie pre mužov**

Počas liečby Lorviqou nesmiete splodiť dieťa, pretože tento liek môže dieťaťu ublížiť. Ak existuje akákoľvek možnosť, že by ste počas užívania tohto lieku mohli splodiť dieťa, musíte počas liečby a najmenej 14 týždňov po ukončení liečby používať kondóm. Obráťte sa na svojho lekára kvôli správnym metódam antikoncepcie pre vás a vášho partnera.

- **Tehotenstvo**

- Neužívajte Lorviq, pokiaľ ste tehotná. Je to preto, že môže ublížiť vášmu dieťaťu.
- Ak je váš partner liečený Lorviqou, musí počas liečby a najmenej 14 týždňov po dokončení liečby používať kondóm.
- Ak počas užívania tohto lieku alebo počas 5 týždňov po užití poslednej dávky otehotniete, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

- **Dojčenie**

Počas užívania tohto lieku a 7 dní po poslednej dávke nedojčíte. Je to kvôli tomu, že nie je známe, či môže Lorviqua prechádzať do materského mlieka. Mohla by preto ublížiť vášmu dieťaťu.

- **Plodnosť**

Lorviqua môže ovplyvniť mužskú plodnosť. Predtým, ako začnete užívať Lorviq, poraďte sa so svojím lekárom ohľadom zachovania plodnosti.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas užívania Lorviqui musíte dávať obzvlášť pozor pri vedení vozidiel a obsluhu strojov, pretože má vplyv na váš duševný stav.

Lorviqua obsahuje laktózu

Tento liek obsahuje laktózu (nachádza sa v mlieku alebo mliečnych výrobkoch). Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať tento liek.

Lorviqua obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 25 mg tablete alebo 100 mg tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Lorviq

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

- Odporúčaná dávka je jedna 100 mg tableta užívaná ústami jedenkrát denne.
- Dávku užívajte každý deň v približne rovnakom čase.
- Tablety môžete užívať s jedlom alebo medzi jedlami. Vždy sa vyhnite grapefruitu a grapefruitovému džúsu.
- Tablety prehltajte celé. Tablety nelámate, nežujte ani nerozpúšťajte.
- Ak sa nebudete cítiť dobre, váš lekár vám môže niekedy znížiť dávku, zastaviť liečbu na krátky čas alebo úplne ukončiť liečbu.

Ak budete po užití Lorviqui vracat'

Ak budete po užití dávky Lorviqui vracat', neužívajte ďalšiu dávku. Užite len ďalšiu dávku v obvyklom čase.

Ak užijete viac Lorviqui, ako máte

Ak omylom užijete priveľa tabliet, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestry. Môže byť potrebná lekárska starostlivosť.

Ak zabudnete užiť Lorviqu

To, čo máte robiť, ak zabudnete užiť tabletu, závisí od toho, aký dlhý čas zostáva do vašej ďalšej dávky.

- Ak máte užiť vašu ďalšiu dávku o 4 alebo viac hodín, užite vynechanú tabletu hneď, ako si na ňu spomeniete. Potom užite ďalšiu tabletu v obvyklom čase.
- Ak máte užiť vašu ďalšiu dávku o menej ako 4 hodiny, preskočte vynechanú tabletu. Potom užite ďalšiu tabletu v obvyklom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Lorviqu

Je dôležité užívať Lorviqu každý deň, pokiaľ to od vás bude váš lekár žiadať. Ak nie ste schopný/-á užívať liek tak, ako vám predpísal váš lekár, alebo cítite, že ho viac nepotrebuje, ihneď sa porozprávajte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi (pozri aj časť 2 **Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lorviqu**). Váš lekár vám môže znížiť dávku, zastaviť liečbu na krátky čas alebo úplne zastaviť liečbu:

- kašeľ, dýchavičnosť, bolesť v hrudníku alebo zhoršenie problémov s dýchaním,
- pomalý pulz (50 úderov za minútu alebo menej), pocit únavy, pocit na odpadnutie alebo odpadnutie alebo strata vedomia,
- bolesť brucha, bolesť chrbta, nevoľnosť, vracanie, svrbenie alebo zožltnutie kože a očí,
- zmeny duševného stavu: zmeny v poznávaní vrátane zmätenosti, straty pamäte, zníženej schopnosti sústrediť sa, zmeny nálad vrátane podráždenosti a výkyvov nálad, zmeny reči vrátane problémov s rečou, ako napríklad nezreteľná alebo pomalá reč; alebo strata kontaktu s realitou, ako je viera v nereálne skutočnosti, videnie alebo počutie nereálnych vecí.

Ostatné vedľajšie účinky Lorviqui môžu zahŕňať:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- zvýšený cholesterol a triglyceridy (tuky v krvi, ktoré by sa mohli zistiť počas krvných testov),
- opuch končatiny alebo kože,
- problémy s očami, ako napríklad problém s videním týkajúci sa jedného oka alebo oboch, dvojité videnie alebo vnímanie svetelných zábleskov,
- problémy s nervami v rukách a nohách, ako napríklad bolesť, necitlivosť, neobvyklé pocity ako pálenie alebo mravčenie, problémy s chôdzou, alebo problémy pri vykonávaní bežných každodenných činností, ako napríklad písanie,
- zvýšené hladiny enzýmov nazývaných lipáza a/alebo amyláza v krvi, ktoré by sa mohli zistiť počas krvných testov,
- nízky počet červených krviniek známy ako anémia, ktorý by sa mohol zistiť počas krvných testov,
- hnačka,

- zápcha,
- bolesť kĺbov,
- zvýšenie telesnej hmotnosti,
- bolesť hlavy,
- vyrážka,
- bolesť svalov,
- zvýšený krvný tlak.

Časté: môžu postihovať až 1 z 10 osôb

- zvýšený cukor v krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Lorviqu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale blistra a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete poškodenie obalu alebo známky manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lorviqua obsahuje

- Liečivo je lorlatinib.
Lorviqua 25 mg: každá filmom obalená tableta (tableta) obsahuje 25 mg lorlatinibu.
Lorviqua 100 mg: každá filmom obalená tableta (tableta) obsahuje 100 mg lorlatinibu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná soľ karboxymetylškrobu, stearát horečnatý.
Filmový obal: hypromelóza, monohydrát laktózy, makrogol, triacetín, oxid titaničitý (E171), čierny oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).

Pozri podčasti **Lorviqua obsahuje laktózu** a **Lorviqua obsahuje sodík** v časti 2.

Ako vyzerá Lorviqua a obsah balenia

Lorviqua 25 mg sa dodáva ako okrúhle svetloružové filmom obalené tablety s vytlačeným „Pfizer“ na jednej strane a „25“ a „LLN“ na druhej strane.

Lorviqua 25 mg sa dodáva v blistroch po 10 tabliet, ktoré sú dostupné v baleniach obsahujúcich 90 tabliet (9 blistrov).

Lorviqua 100 mg sa dodáva ako oválne tmavoružové filmom obalené tablety s vytlačeným „Pfizer“ na jednej strane a „LLN 100“ na druhej strane.

Lorviqua 100 mg sa dodáva v blistroch po 10 tabliet, ktoré sú dostupné v baleniach obsahujúcich 30 tabliet (3 blistre).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<http://www.ema.europa.eu>.