

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lorviqua 25 mg filmdragerade tabletter
Lorviqua 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lorviqua 25 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg lorlatinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 1,58 mg laktosmonohydrat.

Lorviqua 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg lorlatinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 4,20 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Lorviqua 25 mg filmdragerade tabletter

Rund (8 mm) ljusrosa filmdragerad tablett med omedelbar frisättning, med ”Pfizer” präglad på ena sidan och ”25” och ”LLN” på den andra sidan.

Lorviqua 100 mg filmdragerade tabletter

Oval (8,5 x 17 mm) mörkt rosa filmdragerad tablett med omedelbar frisättning, med ”Pfizer” präglad på ena sidan och ”LLN 100” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lorviqua som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare inte behandlats med ALK-hämmare.

Lorviqua som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC vars sjukdom har progredierat efter:

- alektinib eller ceritinib som första behandling med ALK-tyrosinkinashämmare (TKI) eller

- krizotinib och minst en annan ALK TKI.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med lorlatinib ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Detektering av ALK-positiv NSCLC är ett krav vid valet av patienter som ska behandlas med lorlatinib eftersom dessa är de enda patienter hos vilka man har påvisat nytta med behandlingen. Analysen avseende ALK-positiv NSCLC ska utföras av laboratorier med uppvisad skicklighet i den specifika teknik som används. Felaktig analysteknik kan leda till otillförlitliga testresultat.

Dosering

Rekommenderad dos är 100 mg lorlatinib peroralt en gång dagligen.

Behandlingens längd

Behandling med lorlatinib ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Försenade eller missade doser

Om patienten missar att ta en dos Lorlatinib ska den tas så snart patienten kommer ihåg det, såvida det inte återstår mindre än 4 timmar innan det är dags för nästa dos. I det senare fallet ska patienten inte ta den missade dosen. Patienter ska inte ta två doser samtidigt för att kompensera för en missad dos.

Dosjusteringar

Doseringsavbrott eller dosminskning kan krävas beroende på individuell säkerhet och tolerabilitet. Dosminskningar för lorlatinib sammanfattas nedan.

- Första dosminskningen: 75 mg taget peroralt en gång dagligen
- Andra dosminskningen: 50 mg taget peroralt en gång dagligen

Lorlatinib ska sättas ut permanent om patienten inte tolererar en 50 mg-dos peroralt en gång dagligen.

Rekommenderade dosjusteringar vid toxicitet och till patienter som utvecklar atrioventrikulärt (AV-) block anges i tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderad justering av lorlatinibdosen vid biverkningar

Biverkning ^a	Lorlatinibdos
Hyperkolesterolemi eller hypertriglyceridemi	
Lindrig hyperkolesterolemi (kolesterol mellan ULN och 300 mg/dl eller mellan ULN och 7,75 mmol/l) <u>ELLER</u> Måttlig hyperkolesterolemi (kolesterol mellan 301 och 400 mg/dl eller mellan 7,76 och 10,34 mmol/l) <u>ELLER</u> Lindrig hypertriglyceridemi (triglycerider mellan 150 och 300 mg/dl eller mellan 1,71 och 3,42 mmol/l) ELLER Måttlig hypertriglyceridemi (triglycerider mellan 301 och 500 mg/dl eller mellan 3,43 och 5,7 mmol/l)	Sätt in eller modifiera lipidsänkande behandling ^b i enlighet med respektive förskrivningsanvisning. Fortsätt med samma dos lorlatinib.
Allvarlig hyperkolesterolemi (kolesterol mellan 401 och 500 mg/dl eller mellan 10,35 och 12,92 mmol/l) <u>ELLER</u> Allvarlig hypertriglyceridemi (triglycerider mellan 501 och 1 000 mg/dl eller mellan 5,71 och 11,4 mmol/l)	Sätt in lipidsänkande behandling ^b ; om patienten redan står på lipidsänkare ökas dosen av den behandlingen ^b i enlighet med respektive förskrivningsanvisning. Alternativt övergå till annan lipidsänkande behandling ^b . Fortsätt med samma dos lorlatinib utan avbrott.
Livshotande hyperkolesterolemi (kolesterol över 500 mg/dl eller över 12,92 mmol/l) <u>ELLER</u> Livshotande hypertriglyceridemi (triglycerider över 1 000 mg/dl eller över 11,4 mmol/l)	Sätt in lipidsänkande behandling ^b eller öka dosen av den behandlingen ^b i enlighet med respektive förskrivningsanvisning. Alternativt övergå till annan lipidsänkande behandling ^b . Gör uppehåll med lorlatinib tills hyperkolesterolemin och/eller hypertriglyceridemin gått tillbaka till måttlig eller lindrig svårighetsgrad. Sätt sedan åter in lorlatinib med samma dos och med maximal lipidsänkande behandling ^b i enlighet med respektive förskrivningsanvisning. Om allvarlig hyperkolesterolemi och/eller hypertriglyceridemi återkommer trots maximal lipidsänkande behandling ^b i enlighet med respektive förskrivningsanvisning ska lorlatinib minskas med 1 dossteg.
Effekter på centrala nervsystemet (CNS) (inkluderar psykotiska effekter och förändring av kognition, sinnesstämning, psykiskt tillstånd eller tal)	
Grad 2: Måttlig <u>ELLER</u> Grad 3: Allvarlig	Gör uppehåll i behandlingen tills toxiciteten är grad 1 eller lägre. Återuppta sedan lorlatinib minskat med 1 dossteg.

Tabell 1. Rekommenderad justering av lorlatinibdosen vid biverkningar

Biverkning^a	Lorlatinibdos
Grad 4: Livshotande/omedelbar intervention indicerad	Sätt ut lorlatinib permanent.
Förhöjt lipas/amylas	
Grad 3: Allvarlig <u>ELLER</u> Grad 4: Livshotande/omedelbar intervention indicerad	Gör uppehåll med lorlatinib tills lipas eller amylas återgått till baslinjevärdet. Återuppta sedan lorlatinib minskat med 1 dossteg.
Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit	
Grad 1: Lindrig <u>ELLER</u> Grad 2: Måttlig	Gör uppehåll med lorlatinib tills symtomen gått tillbaka till baslinjevärdet och överväg att sätta in kortikosteroider. Återuppta lorlatinib minskat med 1 dossteg. Sätt ut lorlatinib permanent om ILD/pneumonit återkommer eller inte går tillbaka efter 6 veckors uppehåll med lorlatinib och steroidbehandling.
Grad 3: Allvarlig <u>ELLER</u> Grad 4: Livshotande/omedelbar intervention indicerad	Sätt ut lorlatinib permanent.
Förlängt PR-intervall/atrioventrikulärt (AV-) block	
AV-block grad I: Asymtomatiskt	Fortsätt med samma dos lorlatinib utan avbrott. Överväg effekterna av samtidig medicinering, analysera och korrigera elektrolytbalanser som kan förlänga PR-intervallet. Monitorera noga EKG/symtom som potentiellt kan vara relaterade till AV-block.
AV-block grad I: Symtomatiskt	Gör uppehåll med lorlatinib. Överväg effekterna av samtidig medicinering, analysera och korrigera elektrolytbalanser som kan förlänga PR-intervallet. Monitorera noga EKG/symtom som potentiellt kan vara relaterade till AV-block. Om symtomen går tillbaka, fortsätt med lorlatinib minskat med 1 dossteg.
AV-block grad II: Asymtomatiskt	Gör uppehåll med lorlatinib. Överväg effekterna av samtidig medicinering, analysera och korrigera elektrolytbalanser som kan förlänga PR-intervallet. Monitorera noga EKG/symtom som potentiellt kan vara relaterade till AV-block. Om efterföljande EKG inte visar något AV-block grad II återupptas lorlatinib minskat med 1 dossteg.
AV-block grad II: Symtomatiskt	Gör uppehåll med lorlatinib. Överväg effekterna av samtidig medicinering, analysera och korrigera elektrolytbalanser som kan förlänga PR-intervallet. Remittera till hjärtobservation och övervakning. Överväg placering av pacemaker om symtomatiskt AV-block kvarstår. Om symtom och AV-block grad II går tillbaka helt eller patienten blir asymtomatisk med AV-block grad I återupptas lorlatinib minskat med 1 dossteg.

Tabell 1. Rekommenderad justering av lorlatinibdosen vid biverkningar

Biverkning^a	Lorlatinibdos
Komplett AV-block.	<p>Gör uppehåll med lorlatinib. Överväg effekterna av samtidig medicinering, analysera och korrigera elektrolytobalanser som kan förlänga PR-intervallet. Remittera till hjärtobservation och övervakning. Placering av pacemaker kan vara indicerat vid svåra symtom på grund av AV-block. Vid kvarstående AV-block kan permanent pacemaker övervägas.</p> <p>Om pacemaker placeras ska behandling med lorlatinib återupptas med full dos. Om ingen pacemaker placeras återupptas lorlatinib minskat med 1 dossteg först när symtomen gått tillbaka och PR-intervallet understiger 200 msek.</p>
Hypertoni	
<p>Grad 3 (SBT högre än eller lika med 160 mm Hg eller DBT högre än eller lika med 100 mm Hg; medicinsk intervention indicerad; mer än ett blodtryckssänkande läkemedel eller mer intensiv behandling än tidigare indicerat)</p>	<p>Gör uppehåll med lorlatinib tills hypertonin har återgått till grad 1 eller lägre (SBT lägre än 140 mm Hg och DBT lägre än 90 mm Hg) och återuppta sedan behandlingen med lorlatinib i samma dos.</p> <p>Om hypertoni av grad 3 återkommer, gör uppehåll med lorlatinib tills hypertonin har återgått till grad 1 eller lägre och återuppta sedan behandlingen med sänkt dos.</p> <p>Om adekvat kontroll av hypertonin inte kan uppnås med optimal medicinsk behandling ska lorlatinib sättas ut permanent.</p>
<p>Grad 4 (livshotande följder, omedelbar intervention indicerad)</p>	<p>Gör uppehåll med lorlatinib tills hypertonin har återgått till grad 1 eller lägre, och återuppta sedan behandlingen med sänkt dos eller sätt ut lorlatinib permanent.</p> <p>Om hypertoni av grad 4 återkommer ska lorlatinib sättas ut permanent.</p>
Hyperglykemi	
<p>Grad 3</p> <p><u>ELLER</u></p> <p>Grad 4 (ihållande hyperglykemi över 250 mg/dl trots optimal anti-hyperglykemisk behandling)</p>	<p>Gör uppehåll med lorlatinib tills hyperglykemin är adekvat kontrollerad och återuppta sedan behandlingen med lorlatinib med nästa lägre dos.</p> <p>Om adekvat hyperglykemisk kontroll inte kan uppnås med optimal medicinsk behandling ska lorlatinib sättas ut permanent.</p>
Övriga biverkningar	
<p>Grad 1: Lindrig</p> <p><u>ELLER</u></p> <p>Grad 2: Måttlig</p>	<p>Överväg att antingen avstå från dosjustering eller att sänka med 1 dossteg, enligt klinisk bedömning.</p>
<p>Grad 3 eller högre: Allvarlig</p>	<p>Gör uppehåll i behandlingen med lorlatinib tills återgång av symtomen till grad 2 eller lägre eller till baslinjevärdet. Återuppta sedan lorlatinib minskat med 1 dossteg.</p>

Förkortningar: CNS=centrala nervsystemet; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; DBT=diastoliskt blodtryck; EKG=elektrokardiogram; HMG CoA=3-hydroxy-3-metylglutaryl coenzym A; NCI=National Cancer Institute; SBT=systoliskt blodtryck; ULN=övre normalgränsen.

^a Gradindelning baserad på NCI CTCAE-klasser.

^b Lipidsänkande behandling kan bestå av: HMG CoA-reduktashämmare, nikotinsyra, fibrinsyraderivat eller etylestrar av omega 3-fettsyror.

Starka cytokrom P-450 (CYP-) 3A4/5-hämmare

Samtidig användning av lorlatinib och läkemedel som är starka CYP3A4/5-hämmare samt produkter innehållande grapefruktjuice kan öka plasmakoncentrationen av lorlatinib. Ett alternativt samtidigt läkemedel med mindre potential att hämma CYP3A4/5 ska övervägas (se avsnitt 4.5). Om en stark CYP3A4/5-hämmare måste ges samtidigt ska startdosen för lorlatinib reduceras från 100 mg en gång dagligen till 75 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.5 och 5.2). Om samtidig användning av starka CYP3A4/5-hämmare avbryts ska lorlatinib återupptas med den dos som användes innan den starka CYP3A4/5-hämmaren sattes in och efter en washout-period på 3 till 5 halveringstider för den starka CYP3A4/5-hämmaren.

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

På grund av de begränsade data som finns för denna population kan inga dosrekommendationer ges för patienter från 65 års ålder (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs till patienter med normal njurfunktion eller lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion [absolut uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR): ≥ 30 ml/min]. En minskad dos av lorlatinib rekommenderas till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (absolut eGFR < 30 ml/min), t.ex. en startdos på 75 mg tagen peroralt en gång dagligen (se avsnitt 5.2). Det finns ingen tillgänglig information för patienter som står på njurdialys.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering rekommenderas inte till patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Inga uppgifter finns om lorlatinib givet till patienter med måttlig eller kraftig leverfunktionsnedsättning. Lorlatinib rekommenderas därför inte till patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för lorlatinib för pediatrika patienter under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Lorviqua är avsett för oral användning.

Patienterna ska uppmanas att ta sin dos lorlatinib vid ungefär samma tid varje dag, med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Tabletterna ska sväljas hela (de får inte tuggas, krossas eller delas före nedsväljning). Tabletterna ska inte tas om de är trasiga, spruckna eller på annat vis inte intakta.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot lorlatinib eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning av starka CYP3A4/5-inducerare (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Hyperlipidemi

Användning av lorlatinib har satts i samband med förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden i serum

(se avsnitt 4.8). Mediantiden för uppkomst av allvarligt förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden i serum är 104 dagar (intervall: 29 till 518 dagar) respektive 120 dagar (intervall: 15 till 780 dagar). Serumkolesterol och -triglycerider ska övervakas innan lorlatinib sätts in, 2, 4 och 8 veckor efter behandlingsstarten och därefter regelbundet. Sätt in eller öka dosen av lipidsänkande läkemedel om det är indicerat (se avsnitt 4.2).

Effekter på centrala nervsystemet

Effekter på centrala nervsystemet (CNS) har observerats hos patienter som får lorlatinib, såsom psykotiska effekter och förändring av kognitiva funktioner, sinnesstämning, psykiskt tillstånd eller tal (se avsnitt 4.8). Dosjustering eller utsättning av behandlingen kan krävas för patienter med CNS-påverkan (se avsnitt 4.2).

Atrioventrikulärt block

Lorlatinib har studerats i en population där patienter med andra eller tredje gradens AV-block (såvida de inte hade pacemaker) eller med AV-block av någon grad med PR-intervall på > 220 msek, var exkluderade. Förlängt PR-intervall och AV-block har rapporterats hos patienter som får lorlatinib (se avsnitt 5.2). Kontrollera elektrokardiogrammet (EKG) innan lorlatinib sätts in och därefter en gång i månaden, särskilt hos patienter med tillstånd som predisponerar för kliniskt signifikanta hjärtbiverkningar. Dosjustering kan krävas för patienter som utvecklar AV-block (se avsnitt 4.2).

Nedsatt vänsterkammarejektionsfraktion

Nedsättning av vänster kammares ejektionsfraktion (LVEF) har rapporterats hos patienter som fått lorlatinib och som genomgått LVEF-bedömning vid baslinjen och minst en gång därefter. Utifrån tillgängliga data från kliniska studier är det inte möjligt att fastställa ett orsakssamband mellan effekter på förändringar i hjärtkontraktiliteten och lorlatinib. Hos patienter med kardiella riskfaktorer eller tillstånd som kan påverka LVEF ska hjärtövervakning inklusive LVEF-bedömning vid baslinjen och under behandlingen övervägas. Hos patienter som utvecklar relevanta kardiella tecken/symtom under behandlingen ska hjärtövervakning inklusive LVEF-bedömning övervägas.

Förhöjt lipas och amylas

Förhöjt lipas och/eller amylas har förekommit hos patienter som får lorlatinib (se avsnitt 4.8). Mediantiden för uppkomst av förhöjt lipas och amylas i serum är 141 dagar (intervall: 1 till 1 091 dagar) respektive 138 dagar (intervall: 1 till 1 112 dagar). Hänsyn ska tas till risken för pankreatit hos patienter som får lorlatinib på grund av samtidig hypertriglyceridemi och/eller en potentiell medfödd mekanism. Patienterna ska övervakas avseende förhöjda lipas- och amylasvärden innan behandlingen med lorlatinib påbörjas och därefter regelbundet efter klinisk bedömning (se avsnitt 4.2).

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Svåra eller livshotande lungbiverkningar som överensstämmer med ILD/pneumonit har förekommit med lorlatinib (se avsnitt 4.8). Alla patienter som får förvärrade andningssymtom som tyder på ILD/pneumonit (t.ex. dyspné, hosta och feber) ska utredas omgående avseende ILD/pneumonit. Lorlatinib ska avbrytas tillfälligt och/eller permanent, beroende på svårighetsgraden (se avsnitt 4.2).

Hypertoni

Hypertoni har rapporterats hos patienter som får lorlatinib (se avsnitt 4.8). Blodtrycket ska kontrolleras före insättning av lorlatinib. Blodtrycket ska kontrolleras efter två veckor och därefter minst en gång i månaden under behandling med lorlatinib. Gör uppehåll med lorlatinib och återuppta med sänkt dos eller sätt ut permanent beroende på svårighetsgrad (se avsnitt 4.2).

Hyperglykemi

Hyperglykemi har förekommit hos patienter som får lorlatinib (se avsnitt 4.8). Fastande serumglukos ska bedömas före insättning av lorlatinib och därefter kontrolleras regelbundet enligt nationella riktlinjer. Gör uppehåll med lorlatinib och återuppta med sänkt dos eller sätt ut permanent beroende på svårighetsgrad (se avsnitt 4.2).

Läkemedelsinteraktioner

I en studie på friska frivilliga personer hade samtidig användning av lorlatinib och rifampin, en stark CYP3A4/5-inducerare, lett till en ökning av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) utan någon ökning av totalt bilirubin eller alkaliskt fosfat (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av starka CYP3A4/5-inducerare är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.5). Inga kliniskt betydelsefulla förändringar i leverfunktionstester sågs hos friska frivilliga forskningspersoner efter att de fått en kombination bestående av lorlatinib och den måttliga CYP3A4/5-induceraren modafinil (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av lorlatinib och CYP3A4/5-substrat med snävt terapeutiskt index, bland annat alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, hormonella preventivmedel, pimozid, kinidin, sirolimus och takrolimus, ska undvikas eftersom koncentrationen av dessa läkemedel kan sänkas av lorlatinib (se avsnitt 4.5).

Fertilitet och graviditet

Under behandling med lorlatinib och i minst 14 veckor efter den sista dosen måste manliga patienter med kvinnliga fertila partners använda effektiva preventivmedel, bland annat kondom, och manliga patienter med gravid partner måste använda kondom (se avsnitt 4.6). Den manliga fertiliteten kan vara nedsatt under behandling med lorlatinib (se avsnitt 5.3). Män bör söka rådgivning om effektiva fertilitetsbevarande åtgärder före behandlingen. Fertila kvinnor ska informeras om att graviditet ska undvikas under tiden de behandlas med lorlatinib. En mycket effektiv icke-hormonell preventivmetod måste användas av kvinnliga patienter under behandlingen med lorlatinib, eftersom lorlatinib kan göra hormonella preventivmedel ineffektiva (se avsnitt 4.5 och 4.6). Om det är omöjligt att undvika en hormonell preventivmetod måste kondom användas i kombination med den hormonella metoden. Användning av effektivt preventivmedel måste fortsätta i minst 35 dagar efter slutförd behandling (se avsnitt 4.6). Det är inte känt om lorlatinib påverkar kvinnors fertilitet.

Laktosintolerans

Detta läkemedel innehåller laktos som hjälpämne. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Natriumdiet

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 25 mg eller 100 mg tablett. Patienter på låg natriumdiet bör informeras om att denna produkt är näst intill ”natriumfri”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

In vitro data visar att lorlatinib främst metaboliseras av CYP3A4 och uridindifosfat-glukuronosyltransferas (UGT)1A4, och i mindre omfattning av CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 och UGT1A3.

Andra läkemedels effekt på lorlatinib

CYP3A4/5-inducerare

Rifampin, en stark inducerare av CYP3A4/5, administrerad oralt i doser om 600 mg en gång dagligen i 12 dagar, minskade genomsnittligt area under kurvan (AUC_{inf}) för lorlatinib med 85 % och C_{max} med 76 % efter en oral engångsdos om 100 mg lorlatinib till friska frivilliga deltagare; även ökning av ASAT och ALAT observerades. Samtidig administrering av lorlatinib och starka CYP3A4/5-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin och johannesört) kan minska plasmakoncentrationen av lorlatinib. Samtidig användning av starka CYP3A4/5-inducerare och lorlatinib är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4). Inga kliniskt betydelsefulla förändringar i leverfunktionstester sågs efter administrering av en kombination bestående av en oral enkeldos om 100 mg lorlatinib och den måttliga CYP3A4/5-induceraren modafinil (400 mg en gång dagligen i 19 dagar) hos friska frivilliga forskningspersoner. Samtidig användning av modafinil hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på lorlatinibs farmakokinetik.

CYP3A4/5-hämmare

Itrakonazol, en stark hämmare av CYP3A4/5, administrerad oralt i doser om 200 mg en gång dagligen i 5 dagar, ökade genomsnittlig AUC_{inf} för lorlatinib med 42 % och C_{max} med 24 % efter en peroral engångsdos om 100 mg lorlatinib till friska frivilliga deltagare. Samtidig administrering av lorlatinib och starka CYP3A4/5-hämmare (t.ex. boceprevir, kobicistat, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, troleandomycin, vorikonazol, ritonavir, paritaprevir i kombination med ritonavir och ombitasvir och/eller dasabuvir, och ritonavir i kombination med antingen elvitegravir, indinavir, lopinavir eller tipranavir) kan öka plasmakoncentrationen av lorlatinib. Även produkter med grapefrukt kan öka plasmakoncentrationen av lorlatinib och ska undvikas. Ett alternativt läkemedel med mindre potential att hämma CYP3A4/5 ska övervägas. Om en stark CYP3A4/5-hämmare måste administreras samtidigt rekommenderas sänkning av lorlatinibdosen (se avsnitt 4.2).

Effekt av lorlatinib på andra läkemedel

CYP3A4/5-substrat

In vitro-studier indikerar att lorlatinib är en tidsberoende hämmare såväl som inducerare av CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg peroralt en gång dagligen i 15 dagar minskade AUC_{inf} med 61 % och C_{max} med 50 % för en peroral engångsdos om 2 mg midazolam (ett känsligt CYP3A-substrat). Följaktligen är lorlatinib en måttlig inducerare av CYP3A. Samtidig administrering av lorlatinib och CYP3A4/5-substrat med snävt terapeutiskt index, bland annat alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, hormonella preventivmedel, pimozid, kinidin, sirolimus och takrolimus, ska därför undvikas eftersom koncentrationen av dessa läkemedel kan sänkas av lorlatinib (se avsnitt 4.4).

CYP2B6-substrat

Lorlatinib 100 mg en gång dagligen i 15 dagar minskade AUC_{inf} och C_{max} för en peroral engångsdos om 100 mg bupropion (ett kombinerat CYP2B6- och CYP3A4-substrat) med 49,5 % respektive 53 %. Följaktligen är lorlatinib en svag inducerare av CYP2B6 och ingen dosjustering är nödvändig när lorlatinib används i kombination med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2B6.

CYP2C9-substrat

Lorlatinib 100 mg en gång dagligen i 15 dagar minskade AUC_{inf} och C_{max} för en peroral engångsdos om 500 mg tolbutamid (ett känsligt CYP2C9-substrat) med 43 % respektive 15 %. Följaktligen är lorlatinib en svag inducerare av CYP2C9 och ingen dosjustering är nödvändig för läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2C9. Patienter ska dock övervakas vid samtidig behandling med läkemedel med smalt terapeutiskt index som metaboliseras av CYP2C9 (t.ex. kumarinantikoagulantia).

UGT-substrat

Lorlatinib 100 mg en gång dagligen i 15 dagar minskade AUC_{inf} och C_{max} för en peroral engångsdos om 500 mg paracetamol (ett UGT-, SULT- samt CYP1A2-, 2A6-, 2D6- och 3A4-substrat) med 45 % respektive 28 %. Följaktligen är lorlatinib en svag inducerare av UGT och ingen dosjustering är nödvändig för läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av UGT. Patienter ska dock övervakas vid samtidig behandling med läkemedel med smalt terapeutiskt index som metaboliseras av UGT.

P-glykoproteinsubstrat

Lorlatinib 100 mg en gång dagligen i 15 dagar minskade AUC_{inf} och C_{max} för en peroral engångsdos om 60 mg fexofenadin (ett känsligt P-glykoproteinsubstrat [P-gp]) med 67 % respektive 63 %. Följaktligen är lorlatinib en måttlig inducerare av P-gp. Läkemedel som är P-gp-substrat med smalt terapeutiskt index (t.ex. digoxin, dabigatranetexilat) ska användas med försiktighet i kombination med lorlatinib på grund av sannolikheten för minskade plasmakoncentrationer för dessa substrat.

In vitro-studier av hämning och induktion av andra CYP-enzym

In vitro har lorlatinib låg potential att orsaka läkemedelsinteraktioner genom induktion av CYP1A2.

In vitro-studier av andra transportproteiner än P-gp

In vitro-studier indikerade att lorlatinib kan ha potential att hämma BCRP (magtarmkanalen), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 och OAT3 i kliniskt relevanta koncentrationer. Lorlatinib ska användas med försiktighet i kombination med substrat för BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 och OAT3 eftersom kliniskt relevanta förändringar i plasmaexponeringen för dessa substrat inte kan uteslutas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel till män och kvinnor

Fertila kvinnor ska informeras om att graviditet ska undvikas under tiden de behandlas med lorlatinib. En mycket effektiv icke-hormonell preventivmetod måste användas av kvinnliga patienter under behandlingen med lorlatinib, eftersom lorlatinib kan göra hormonella preventivmedel ineffektiva (se avsnitt 4.4 och 4.5). Om det är omöjligt att undvika en hormonell preventivmetod måste kondom användas i kombination med den hormonella metoden. Användning av effektivt preventivmedel måste fortsätta i minst 35 dagar efter slutförd behandling.

Under behandling med lorlatinib och i minst 14 veckor efter den sista dosen måste manliga patienter med kvinnliga fertila partners använda effektiva preventivmedel, bland annat kondom, och manliga patienter med gravid partner måste använda kondom.

Graviditet

Djurstudier har visat embryofetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Det finns inga data från användningen av lorlatinib till gravida kvinnor. Lorlatinib kan orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna.

Lorlatinib rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om lorlatinib och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Lorlatinib ska inte användas under amning. Amning ska avbrytas under behandlingen med lorlatinib och i 7 dagar efter den sista dosen.

Fertilitet

Baserat på icke-kliniska säkerhetsresultat kan fertiliteten hos män vara nedsatt under behandling med lorlatinib (se avsnitt 5.3). Det är inte känt om lorlatinib påverkar kvinnors fertilitet. Män bör söka rådgivning om effektiva fertilitetsbevarande åtgärder före behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lorlatinib har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet ska iakttas vid framförande av fordon eller användning av maskiner eftersom CNS-påverkan är möjlig (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som oftast rapporterats är hyperkolesterolemi (81,1 %), hypertriglyceridemi (67,2 %), ödem (55,7 %), perifer neuropati (43,7 %), viktökning (30,9 %), kognitiva effekter (27,7 %), trötthet (27,3 %), artralgi (23,5 %), diarré (22,9 %) och effekter på sinnesstämningen (21,0 %).

Allvarliga biverkningar rapporterades hos 7,4 % av patienterna som fick lorlatinib. De vanligaste allvarliga biverkningarna var kognitiva effekter och pneumonit.

Dosminskning på grund av biverkningar förekom hos 20,0 % av patienterna som fick lorlatinib. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosminskning var ödem och perifer neuropati. Permanent utsättning av behandlingen på grund av biverkningar förekom hos 3,2 % av patienterna som fick lorlatinib. De vanligaste biverkningarna som ledde till permanent utsättning var kognitiva effekter, perifer neuropati, pneumonit och psykotiska effekter.

Tabell över biverkningar

I tabell 2 redovisas biverkningar som förekom hos 476 vuxna patienter med avancerad NSCLC som behandlades med lorlatinib 100 mg en gång dagligen i studie A (N=327) och CROWN (N=149).

Biverkningarna i tabell 2 redovisas per organsystem och frekvenskategori, den senare definierad som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom respektive frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter minskande medicinsk allvarlighetsgrad.

Tabell 2. Biverkningar

Organsystem och biverkning	Frekvenskategori	Alla grader %	Grad 3–4 %
Blodet och lymfsystemet Anemi	Mycket vanliga	18,5	4,2
Metabolism och nutrition Hyperkolesterolemi ^a Hypertriglyceridemi ^b Hyperglykemi	Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga	81,1 67,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Psykiska störningar Effekter på sinnesstämning ^c Psykotiska effekter ^d Förändringar av psykiskt tillstånd	Mycket vanliga Vanliga Vanliga	21,0 6,5 2,0	1,5 0,4 1,7
Centrala och perifera nervsystemet Kognitiva effekter ^e Perifer neuropati ^f Huvudvärk Taleffekter ^g	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga	27,7 43,7 17,9 8,2	2,9 2,7 0,6 0,6
Ögon Synstörningar ^h	Mycket vanliga	17,2	0,2
Blodkärl Hypertoni	Mycket vanliga	13,0	6,1
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum Pneumoni ⁱ	Vanliga	1,9	0,6
Magtarmkanalen Diarré Illamående Förstoppning	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga	22,9 17,6 17,4	1,5 0,6 0,2
Hud och subkutan vävnad Hudutslag ^j	Mycket vanliga	13,7	0,2
Muskuloskeletala systemet och bindväv Artralgi Myalgi ^k	Mycket vanliga Mycket vanliga	23,5 19,3	0,8 0,2
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Ödem ^l Trötthet ^m	Mycket vanliga Mycket vanliga	55,7 27,3	2,7 1,3
Undersökningar Viktökning Förhöjt lipas Förhöjt amylas PR-förlängning i elektrokardiogram	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mindre vanliga	30,9 12,4 11,3 0,8	10,1 6,9 2,7 0

Biverkningar som representerar samma medicinska begrepp eller tillstånd har grupperats och rapporteras som en enda biverkning i tabellen ovan. Termer som faktiskt rapporterats i studier och bidrar till den relevanta biverkningen anges inom parentes nedan.

^a Hyperkolesterolemi (inkluderar förhöjt blodkolesterol, hyperkolesterolemi).

^b Hypertriglyceridemi (inkluderar förhöjda triglycerider i blodet, hypertriglyceridemi).

^c Effekter på sinnesstämning (inkluderar affektiv sjukdom, affektiv labilitet, aggression, agitation, vrede, ångest, bipolär sjukdom typ 1, nedstämdhet, depression, depressiva symtom, eufori, irritabilitet, mani, förändrad sinnesstämning, humörsvängningar, panikattacker, personlighetsförändring, stress).

^d Psykotiska effekter (inkluderar hörselhallucination, hallucination, synhallucination).

^e Kognitiva effekter (inkluderar händelser från organsystemet "Centrala och perifera nervsystemet": amnesi, kognitiv störning, demens, uppmärksamhetsstörning, försämrat minne, psykisk funktionsnedsättning; och inkluderar även händelser från organsystemet "Psykiska störningar": uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet, förvirringstillstånd, delirium, desorientering, lässvårigheter). Bland dessa effekter rapporterades termer från organsystemet "Centrala och perifera nervsystemet" oftare än termer från organsystemet "Psykiska störningar".

- ^f Perifer neuropati (inkluderar brännande känsla, dysestesi, parestesi, gångstörning, hypestesi, motorisk dysfunktion, muskelsvaghet, neuralgi, perifer neuropati, neurotoxicitet, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati, peroneal pares, sensoriska störningar).
- ^g Taleffekter (dysartri, långsamt tal, talstörning).
- ^h Synstörningar (inkluderar diplopi, fotofobi, fotopsi, dimsyn, försämrad synskärpa, synnedsättning, glaskroppsgurulning).
- ⁱ Pneumonit (inkluderar interstitiell lungsjukdom, lungopacitet, pneumonit).
- ^j Hudutslag (inkluderar akneliknande dermatit, makulopapulärt hudutslag, pruritiskt hudutslag, hudutslag).
- ^k Myalgi (inkluderar muskuloskeletal smärta, myalgi)
- ^l Ödem (inkluderar generaliserat ödem, ödem, perifert ödem, perifer svullnad, svullnad).
- ^m Trötthet (inkluderar asteni, trötthet).

Beskrivning av valda biverkningar

Hyperkolesterolemi/hypertriglyceridemi

Biverkningar i form av förhöjt kolesterol eller triglycerider i serum rapporterades hos 81,1 % respektive 67,2 % av patienterna. Dessa biverkningar var lindriga eller måttliga hos 62,8 % respektive 47,9 % av patienterna (se avsnitt 4.4). Mediantiden till debut av både hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi var 15 dagar (intervall för hyperkolesterolemi var 1 till 784 dagar och intervall för hypertriglyceridemi 1 till 796 dagar). Mediandurationen för hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi var 451 respektive 427 dagar.

Effekter på centrala nervsystemet

CNS-biverkningar var främst kognitiva effekter (27,7 %), effekter på sinnesstämning (21,0 %), taleffekter (8,2 %) och psykotiska effekter (6,5 %), och var i allmänhet lindriga, övergående och spontant reversibla när uppehåll gjordes i doseringen och/eller dosen sänktes (se avsnitt 4.2 och 4.4). Den vanligaste kognitiva effekten oavsett grad var försämrat minne (11,3 %), och de vanligaste grad 3- och grad 4-reaktionerna var förvirringstillstånd och kognitiv störning (1,7 % respektive 0,8 %). Den vanligaste effekten på sinnesstämningen oavsett grad var ångest (6,5 %), och de vanligaste grad 3- och grad 4-reaktionerna var irritabilitet och depression (0,8 % respektive 0,4 %). Den vanligaste taleffekten oavsett grad var dysartri (4,0 %) och grad 3- eller 4-reaktionerna var dysartri, långsamt tal och talstörning (0,2 % vardera). Den vanligaste psykotiska effekten oavsett grad var hallucination (3,7 %) och de vanligaste reaktionerna av grad 3 eller 4 var hallucination, hörselhallucination och synhallucination (0,3 % vardera). Mediantiden till debut av kognitiva effekter, effekter på sinnesstämning, taleffekter och psykotiska effekter var 109, 43, 49 respektive 23 dagar. Mediandurationen för kognitiva effekter, effekter på sinnesstämning, taleffekter och psykotiska effekter var 223, 143, 147 respektive 74 dagar.

Hypertoni

Biverkningar i form av hypertoni rapporterades hos 13 % av patienterna i studie A och CROWN (B7461006). Dessa biverkningar var lindriga eller måttliga hos 6,9 % av patienterna (se avsnitt 4.4). Mediantiden till debut av hypertoni var 208 dagar (intervall: 1 till 1028 dagar). Mediandurationen för hypertoni var 219 dagar.

Hyperglykemi

Biverkningar i form av hyperglykemi rapporterades hos 9,2 % av patienterna i studie A och CROWN (B7461006). Dessa biverkningar var lindriga eller måttliga hos 6,1 % av patienterna (se avsnitt 4.4). Mediantiden till debut av hyperglykemi var 145 dagar (intervall: 1 till 1058 dagar). Mediandurationen för hyperglykemi var 113 dagar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning **via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).**

4.9 Överdoser

Behandling av överdosering av läkemedlet består av allmänna stödjande åtgärder. Med tanke på den dosberoende effekten på PR-intervallet rekommenderas EKG-övervakning. Det finns ingen antidot mot lorlatinib.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01ED05

Verkningsmekanism

Lorlatinib är en selektiv adenosintrifosfat (ATP)-kompetitiv hämmare av ALK och c-ros onkogen 1 (ROS1) tyrosinkinaser.

I icke-kliniska studier var lorlatinib en hämmare av katalytiska aktiviteter hos icke-muterat ALK och kliniskt relevanta ALK-muterade kinaser i analyser av rekombinanta enzymer och i cellbaserade analyser. Lorlatinib uppvisade markant antitumöraktivitet hos möss med tumörxenograft som uttryckte fusion mellan EML4 (echinoderm microtubule associate protein like 4) och ALK-variant 1 (v1), med ALK-mutationer L1196M, G1269A, G1202R och I1171T. Två av dessa ALK-mutationer, G1202R och I1171T, har konstaterats ge resistens mot alektinib, brigatinib, ceritinib och krizotinib. Lorlatinib kunde också passera blod-hjärnbarriären. Lorlatinib uppvisade aktivitet hos möss med ortotopa EML4-ALK eller EML4-ALK^{L1196M} hjärntumörimplantat.

Klinisk effekt

Tidigare obehandlad ALK-positiv avancerad NSCLC (CROWN-studien)

Effekten av lorlatinib för behandling av patienter med ALK-positiv NSCLC som inte tidigare hade fått systemisk behandling mot metastaserande sjukdom fastställdes i en öppen, randomiserad, aktivt kontrollerad multicenterstudie, B7461006 (CROWN-studien). Patienterna skulle ha funktionsstatus enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) på 0-2 och ALK-positiv NSCLC identifierad med hjälp av VENTANA ALK (D5F3) CDx-analys. Neurologiskt stabila patienter med behandlade eller obehandlade asymtomatiska CNS-metastaser, inklusive leptomeningeala metastaser, var lämpliga deltagare. Patienterna måste ha avslutat strålbehandling som inkluderade stereotaktisk eller partiell hjärnstrålning inom 2 veckor före randomiseringen, eller strålning av hela hjärnan inom 4 veckor före randomiseringen.

Patienterna randomiserades 1:1 till att få lorlatinib 100 mg peroralt en gång dagligen eller krizotinib 250 mg peroralt två gånger dagligen. Randomiseringen stratifierades efter etniskt ursprung (asiatiskt resp. icke-asiatiskt) och förekomst eller avsaknad av CNS-metastaser vid baslinjen. Behandling pågick i båda behandlingsarmarna fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Det viktigaste effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS), bedömt genom blindad oberoende central granskning (BICR) i enlighet med RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) version 1.1 (v1.1). Andra effektmått var total överlevnad (OS), PFS enligt prövarens bedömning, PFS2 och tumörbedömning enligt BICR, inklusive objektiv responsfrekvens (ORR), responsens varaktighet (DOR) och tid till intrakraniell progression (IC-TTP). För patienter med CNS-metastaser vid baslinjen användes de ytterligare effektmåtten intrakraniell objektiv responsfrekvens (IC-ORR) och intrakraniell responsduration (IC-DOR), samtliga bedömda genom BICR.

Totalt randomiserades 296 patienter till att få lorlatinib (n=149) eller krizotinib (n=147).

Demografiska egenskaper för den totala studiepopulationen var: medianålder 59 år (intervall 26 till 90 år), ålder ≥ 65 år (35 %), 59 % kvinnor, 49 % kaukasier, 44 % asiater och 0,3 % av afrikansk

härkomst. Majoriteten av patienterna hade adenokarcinom (95 %) och hade aldrig rökt (59 %). Metastaser i centrala nervsystemet, bedömt genom BICR av neuroradiologer, fanns hos 26 % (n=78) av patienterna; av dessa hade 30 patienter mätbara CNS-lesioner.

Resultaten från CROWN-studien sammanfattas i tabell 3. Vid databrytpunkten fanns ännu inga mogna data för OS och PFS2.

Tabell 3. Övergripande effektresultat i CROWN-studien

Effektparameter	Lorlatinib N=149	Krizotinib N=147
Medianduration för uppföljning, månader (95 % KI)^a	18 (16; 20)	15 (13; 18)
Progressionsfri överlevnad enligt BICR		
Antal patienter med händelse, n (%)	41 (28 %)	86 (59 %)
Progressiv sjukdom, n (%)	32 (22 %)	82 (56 %)
Död, n (%)	9 (6 %)	4 (3 %)
Median, månader (95 % KI) ^a	NE (NE, NE)	9 (8; 11)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,28 (0,19; 0,41)	
p-värde [*]	< 0,0001	
Total överlevnad		
Antal patienter med händelse, n (%)	23 (15 %)	28 (19 %)
Median, månader (95 % KI) ^a	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,72 (0,41; 1,25)	
Progressionsfri överlevnad enl. prövaren		
Antal patienter med händelser, n (%)	40 (27 %)	104 (71 %)
Progressiv sjukdom, n (%)	34 (23 %)	99 (67 %)
Död, n (%)	6 (4 %)	5 (3 %)
Median, månader (95 % KI) ^a	NE (NE, NE)	9 (7; 11)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0.21 (0,14; 0,31)	
p-värde [*]	< 0,0001	
Total respons enligt BICR		
Total responsfrekvens, n (%)	113 (76 %)	85 (58 %)
(95 % KI) ^c	(68; 83)	(49; 66)
Tid till intrakraniell progression		
Median, månader (95 % KI) ^a	NE (NE, NE)	16,6 (11; NE)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,07 (0,03; 0,17)	
Responsduration		
Antal responders	113	85
Median, månader (95 % KI) ^a	NE (NE, NE)	11 (9; 13)
Intrakraniell total responsfrekvens hos patienter med mätbara CNS-lesioner vid baslinjen		
	N=17	N=13
Intrakraniell responsfrekvens, n (%)	14 (82 %)	3 (23 %)
(95 % KI) ^c	(57; 96)	(5; 54)
Komplett responsfrekvens	71 %	8 %

Responsduration		
Antal responders	14	3
Median, månader (95 % KI) ^a	NE (NE, NE)	10 (9; 11)
Intrakraniell total responsfrekvens hos patienter med mätbara eller icke mätbara CNS-lesioner vid baslinjen	N=38	N=40
Intrakraniell responsfrekvens, n (%)	25 (66 %)	8 (20 %)
(95 % KI) ^c	(49; 80)	(9; 36)
Komplett responsfrekvens	61 %	15 %
Responsduration		
Antal responders	25	8
Median, månader (95 % KI) ^a	NE (NE, NE)	9 (6; 11)

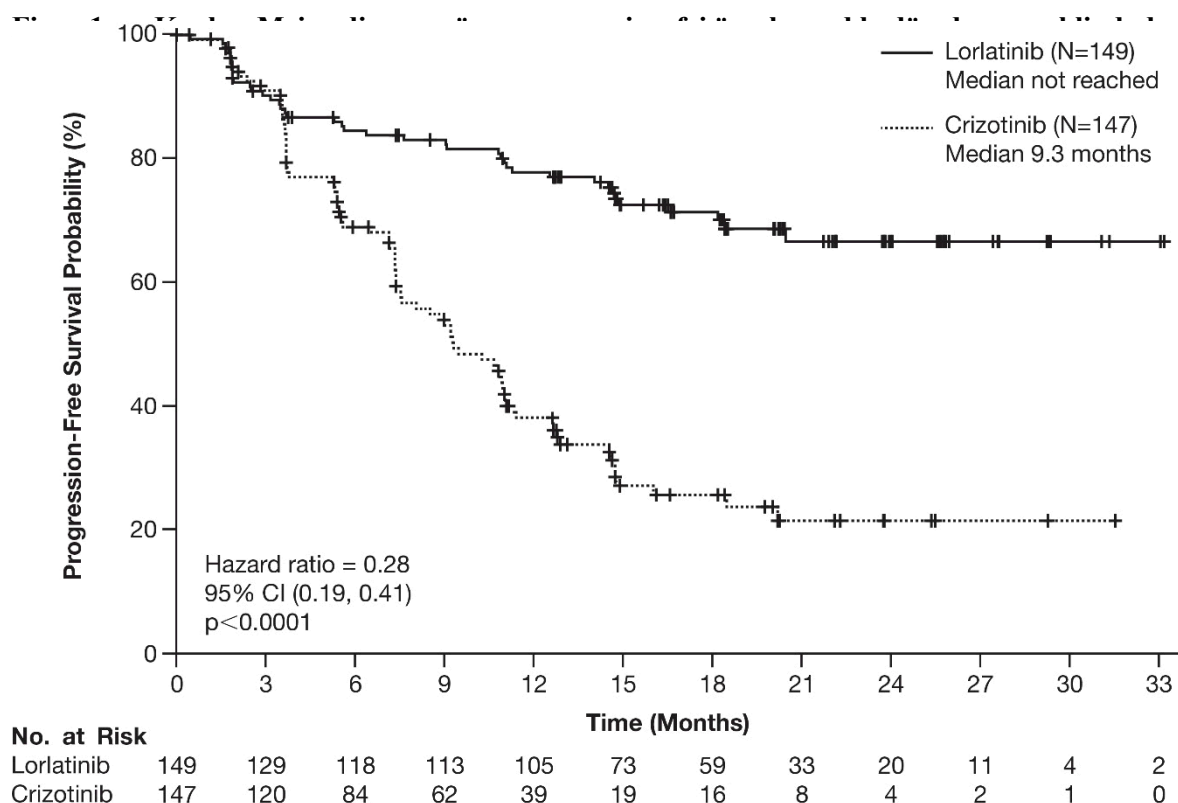
Förkortningar: BICR=blindad oberoende central granskning; KI=konfidensintervall; CNS=centrala nervsystemet; N/n=antal patienter; NE=kan ej beräknas.

* p-värde baserat på 1-sidigt stratifierat log-rank-test.

^a Baserat på Brookmeyer-Crowley-metoden.

^b Riskkvot baserad på Cox-modell för proportionell risk; vid proportionella risker innebär en riskkvot på < 1 en minskad risk till fördel för lorlatinib.

^c Med användning av exakt metod baserad på binomialfördelning.



Förkortningar: KI=konfidensintervall, N=antal patienter.

Nyttan med lorlatinibbehandling var jämförbar i de vid baslinjen fastställda undergrupperna av patienter och sjukdomsegenskaper, inklusive patienter med CNS-metastaser vid baslinjen (n=38, HR=0,2; 95 % KI: 0,10-0,43) och patienter utan CNS-metastaser vid baslinjen (n=111, HR=0,32; 95 % KI: 0,20-0,49).

ALK-positiv avancerad NSCLC tidigare behandlad med ALK-kinashämmare

Användning av lorlatinib för behandling av ALK-positiv avancerad NSCLC efter behandling med minst en andra generationens ALK TKI undersöktes i studie A, en enarmad multicenterstudie i fas 1/2.

Totalt rekryterades 139 patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC efter behandling med minst en andra generationens ALK TKI till fas 2-delen av studien. Patienterna fick lorlatinib peroralt vid den rekommenderade dosen 100 mg en gång dagligen, kontinuerligt.

Primärt effektmått i fas 2-delen av studien var ORR, som inkluderade intrakraniell (IC)-ORR, bedömt av oberoende granskare (ICR) i enlighet med modifierad RECIST v1.1. Sekundära effektmått var DOR, IC-DOR, tid till tumörrespons (TTR) och PFS.

Patientdemografin för de 139 patienterna med ALK-positiv avancerad NSCLC efter behandling med minst en andra generationens ALK TKI, var 56 % kvinnor, 48 % kaukasier, 38 % asiater. Medianåldern var 53 år (intervall: 29-83 år) och 16 % av patienterna var ≥ 65 år. ECOG-status vid baslinjen var 0 eller 1 hos 96 % av patienterna. 67 % av patienterna hade hjärnmetastaser. Av de 139 patienterna hade 20 % tidigare behandlats med en ALK TKI, undantaget krizotinib, 48 % hade fått 2 ALK TKI och 33 % fått 3 eller fler ALK TKI.

De viktigaste effektresultaten i studie A redovisas i tabell 4 och 5.

Tabell 4. Övergripande effektresultat i studie A utifrån tidigare behandling

Effektparameter	En tidigare ALK TKI ^a med eller utan tidigare kemoterapi	Två eller fler tidigare ALK TKI med eller utan tidigare kemoterapi
	(N = 28)	(N = 111)
Objektiv tumörrespons ^b (95 % KI)	42,9 % (24,5; 62,8)	39,6 % (30,5; 49,4)
Komplett respons, n	1	2
Partiell respons, n	11	42
Responsens varaktighet Median, månader (95 % KI):	5,6 (4,2; NR)	9,9 (5,7; 24,4)
Progressionsfri överlevnad Median, månader (95 % KI):	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)

Förkortningar: ALK=anaplastiskt lymfomkinas; KI=konfidensintervall; ICR=oberoende central granskning; N/n=antal patienter; NR=ej uppnådd; TKI=tyrosinkinashämmare.

^a Alektinib, brigatinib eller ceritinib

^b Enligt ICR.

Tabell 5. Intrakraniellt* effektresultat i studie A utifrån tidigare behandling

Effektparameter	En tidigare ALK TKI ^a med eller utan tidigare kemoterapi	Två eller fler tidigare ALK TKI med eller utan tidigare kemoterapi
	(N = 9)	(N = 48)
Objektiv tumörrespons ^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
Varaktighet för intrakraniell respons Median, månader (95 % KI):	NR (4,1; NR)	12,4 (6,0; NR)

Förkortningar: ALK=anaplastiskt lymfomkinas; KI=konfidensintervall; ICR=oberoende central granskning; N/n=antal patienter; NR=ej uppnådd; TKI=tyrosinkinashämmare.

* Hos patienter med minst en mätbar hjärnmetastas vid baslinjen

^a Alektinib, brigatinib eller ceritinib

^b Enligt ICR.

I populationen för övergripande effekt, som bestod av 139 patienter, hade 56 patienter bekräftad objektiv respons enligt ICR med median-TTR på 1,4 månader (intervall: 1,2 till 16,6 månader). ORR var 49,1 % (95 % KI: 35,1; 63,2) för asiater och 31,5 % (95 % KI: 21,1; 43,4) för icke-asiater. Median intrakraniell IC-TTR bland de 31 patienter som hade bekräftad IC objektiv tumörrespons och minst en mätbar hjärnmetastas vid baslinjen enligt ICR var 1,4 månader (intervall: 1,2 till 16,2 månader). IC-ORR var 54,5 % för asiater (95 % KI: 32,2; 75,6) och 46,4 % för icke-asiater (95 % KI: 27,5; 66,1).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för lorlatinib för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av lungcancer (småcellig och icke-småcellig) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximala koncentrationer av lorlatinib i plasma uppnås snabbt med T_{max} på 1,2 timmar efter en engångsdos om 100 mg och 2,0 timmar efter flera doser om 100 mg en gång dagligen.

Efter peroral administrering av lorlatinibtabletter är den genomsnittliga biotillgängligheten 80,8 % (90 % KI: 75,7; 86,2) jämfört med vid intravenös administrering.

Administrering av lorlatinib tillsammans med en fett- och kaloririk måltid resulterade i 5 % högre exponering än vid fasta. Lorlatinib kan tas med eller utan föda.

I dosen 100 mg en gång dagligen var det geometriska medelvärdet (% variationskoefficient [CV]) för maximal plasmakoncentration 577 (42) ng/ml och AUC_{24} var 5 650 (39) ng h/ml hos patienter med cancer. Geometriskt medelvärde (% CV) för oral clearance var 17,7 (39) l/h.

Distribution

In vitro är bindningsgraden för lorlatinib till humana plasmaproteiner 66 % med måttlig bindning till albumin och surt α_1 -glykoprotein.

Metabolism

Hos människa är de primära metabola nedbrytningsvägarna för lorlatinib oxidering och glukoronidering. *In vitro* data visar att lorlatinib främst metaboliseras av CYP3A4 och UGT1A4, och i mindre omfattning av CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 och UGT1A3.

I plasma var en bensoesyrametabolit av lorlatinib som var resultat av oxidativ klyvning av amid- och aromatiska eterbindningar i lorlatinib den största metaboliten, som stod för 21 % av den cirkulerande radioaktiviteten. Metaboliten efter den oxidativa klyvningen är farmakologiskt inaktiv.

Eliminering

Halveringstiden för lorlatinib i plasma efter en engångsdos om 100 mg var 23,6 timmar. Den beräknade effektiva halveringstiden för lorlatinib i plasma vid steady state efter avslutad autoinduktion var 14,83 timmar. Efter peroral administrering av en 100 mg-dos radiomärkt lorlatinib återfanns 47,7 % av radioaktiviteten i urin och 40,9 % i feces. Totalt återfanns i genomsnitt 88,6 %.

Oförändrat lorlatinib var den största komponenten i human plasma och feces och stod för 44 % respektive 9,1 % av den totala radioaktiviteten. Mindre än 1 % oförändrat lorlatinib uppmättes i urin.

Dessutom är lorlatinib en inducerare via human PXR (pregnan X-receptor) och human CAR (constitutive androstane receptor).

Linjäritet/icke-linjäritet

Vid en engångsdos var den systemiska exponeringen (AUC_{inf} och C_{max}) för lorlatinib dosrelaterad i dosintervallet 10 till 200 mg. Endast få data finns för intervallet 10 till 200 mg, dock sågs ingen avvikelse från linjäriteten för AUC_{inf} eller C_{max} efter en engångsdos.

Efter flera administreringar av en dos dagligen ökade lorlatinib C_{max} dosproportionerligt och AUC_{tau} ökade något mindre än proportionerligt över dosintervallet 10 till 200 mg en gång dagligen.

Vid steady state är dessutom plasmaexponeringen för lorlatinib lägre än förväntat med tanke på farmakokinetiken för en engångsdos, vilket tyder på en netto-autoinduktion som är tidsberoende.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom lorlatinib metaboliseras i levern påverkar sannolikt en leverfunktionsnedsättning plasmakoncentrationerna av lorlatinib. I kliniska studier exkluderades patienter med ASAT eller ALAT $> 2,5 \times ULN$, eller om ökningen berodde på en underliggande malignitet, $> 5,0 \times ULN$ eller med totalt bilirubin $> 1,5 \times ULN$. Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att lorlatinibexponeringen inte förändrades på något kliniskt betydelsefullt sätt vid lätt nedsatt leverfunktion (n=50). Dosen behöver inte justeras till patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Inga uppgifter finns för patienter med måttlig eller allvarlig leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion

Mindre än 1 % av den administrerade dosen återfinns som oförändrat lorlatinib i urinen. Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att lorlatinibexponeringen i plasma vid steady state och C_{max} -värdena ökar något med försämrad njurfunktion vid baslinjen. Baserat på en studie om nedsatt njurfunktion behöver startdosen inte justeras till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion [eGFR baserad på MDRD-beräknad (Modification of Diet in Renal Disease Study equation) eGFR (i ml/min/1,73 m²) \times uppmätt kroppsyta/1,73 ≥ 30 ml/min]. I den här studien ökade AUC_{inf} för lorlatinib med 41 % hos forskningspersoner med kraftigt nedsatt njurfunktion (absolut eGFR < 30 ml/min) jämfört med forskningspersoner med normal njurfunktion (absolut eGFR ≥ 90 ml/min). En minskad dos av lorlatinib rekommenderas till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, t.ex. en startdos på 75 mg tagen peroralt en gång dagligen (se avsnitt 4.2). Det finns ingen tillgänglig information för patienter som står på njurdialys.

Ålder, kön, etnicitet, kroppsvikt och fenotyp

Populationsfarmakokinetiska analyser av patienter med avancerad NSCLC och friska frivilliga personer visar att ålder, kön, etnicitet, kroppsvikt och fenotyp inte har några kliniskt relevanta effekter för CYP3A5 eller CYP2C19.

Hjärtats elektrofysiologi

I studie A hade 2 patienter (0,7 %) absoluta Fridericia-korrigerade QTc-värden (QTcF) på > 500 msek, och 5 patienter (1,8 %) hade en förändring av QTcF från baslinjen på > 60 msek.

Dessutom undersöktes effekten av en engångsdos lorlatinib (50 mg, 75 mg och 100 mg) med och utan 200 mg itraconazol en gång dagligen i en 2-vägsöverkorsningsstudie med 16 friska frivilliga personer. Ingen ökning av genomsnittligt QTc observerades vid de genomsnittliga lorlatinibkoncentrationer som sågs i studien.

Hos 295 patienter som fick lorlatinib i den rekommenderade dosen 100 mg en gång dagligen och hade en EKG-mätning i studie A, studerades lorlatinib hos en population av patienter som uteslöt de med QTc-intervall > 470 msek. I studiepopulationen var maximal genomsnittlig förändring av PR-intervallet från baslinjen 16,4 msek (2-sidigt 90 % övre KI 19,4 msek) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8). Av dessa hade 7 patienter ett baslinje-PR på > 200 msek. Bland de 284 patienter som hade ett PR-intervall på < 200 msek fick 14 % en PR-intervallsförlängning till \geq 200 msek efter behandlingsstarten med lorlatinib. Förlängningen av PR-intervallet var koncentrationsberoende. Atrioventrikulärt block inträffade hos 1,0 % av patienterna.

Dosjustering kan bli nödvändigt för de patienter som får PR-förlängning (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

De viktigaste toxiska verkningarna som observerats var inflammation i flera vävnader (hud och cervix hos råtta samt lungor, trakea, hud, lymfkörtlar och/eller munhåla, med underkäksben, hos hund; associerat med ökat antal vita blodkroppar, fibrinogen och/eller globulin och minskad mängd albumin) samt förändringar i pankreas (med ökning av amylas och lipas), lever och gallvägar (med förhöjda leverenzymmer), reproduktionssystem hos handjur, hjärtkärlsystem, njurar och magtarmkanal, perifera nerver och CNS (risk för kognitiv funktionsnedsättning) vid doser motsvarande klinisk exponering hos människa vid rekommenderad dosering. Förändring av blodtryck och hjärtfrekvens, QRS-komplex och PR-intervall observerades också hos djur efter akutdosering (cirka 2,6 gånger den kliniska exponeringen hos människa efter en engångsdos om 100 mg baserat på C_{max}). Alla fynd i målorganen, med undantag av gallgångshyperplasi, var partiellt till fullständigt reversibla.

Gentoxicitet

Lorlatinib är inte mutagen men är aneugen *in vitro* och *in vivo*. Nivån för ingen observerad effekt (NOEL) för aneugenicitet var cirka 16,5 gånger den kliniska exponeringen hos människa vid 100 mg, baserat på AUC.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier av lorlatinib har utförts.

Reproduktionstoxicitet

Degeneration av sädeskanaler och/eller atrofi i testiklarna samt förändringar i epididymis (inflammation och/eller vakuolbildning) observerades hos råtta och hund. I prostata sågs minimal till lätt körtelatrofi hos hund vid doser motsvarande klinisk exponering hos människa vid rekommenderade doser. Effekterna på handjurens fortplantningsorgan var partiellt till fullständigt reversibla.

I studier av embryofetal toxicitet utförda på råtta och kanin sågs ökad embryodödlighet och lägre fostervikt, samt missbildningar. Morfologiska fostermissbildningar var roterade extremiteter, övertaliga tår, gastroschisis, missbildade njurar, välvd skalle, högt gomvalv och vidgade hjärnventriklar. Exponeringen vid de lägsta doser där embryofetala effekter sågs på djur motsvarade den kliniska exponeringen hos människa vid 100 mg, baserat på AUC.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kalciumvätefosfat
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Laktosmonohydrat
Makrogol
Triacetin
Titandioxid (E171)
Svart järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av OPA/Al/PVC med baksida av aluminiumfolie, innehållande 10 filmdragerade tabletter.

Lorviqua 25 mg filmdragerade tabletter

Varje förpackning innehåller 90 filmdragerade tabletter i 9 blister.

Lorviqua 100 mg filmdragerade tabletter

Varje förpackning innehåller 30 filmdragerade tabletter i 3 blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1355/002

EU/1/19/1355/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06 maj 2019

Datum för den senaste förnyelsen: 31 mars 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare beskriva effekten av lorlatinib hos patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som inte tidigare behandlats med ALK-hämmare kommer innehavaren av godkännandet för	30 juni 2025

försäljning att lämna in resultat, inklusive data om total överlevnad (OS) från fas 3-studien CROWN (B7461006), som jämför lorlatinib och krizotinib på det sättet. Den kliniska studierapporten kommer att lämnas in senast:	
---	--

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att ytterligare bekräfta effekten av lorlatinib hos patienter som progredierat efter alektinib eller ceritinib som första ALK TKI-behandling, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra en enarmad studie som undersöker patienter med samma uppsättning (B7461027). Den kliniska studierapporten kommer att lämnas in senast:	30 juni 2024

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Lorviqua 25 mg filmdragerade tabletter
lorlatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg lorlatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos (se bipacksedeln för ytterligare information)

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

90 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1355/003 90 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Lorviqua 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lorviqua 25 mg tablett
lorlatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer (logotyp för innehavaren av godkännandet för försäljning)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lorviqua 100 mg filmdragerade tabletter
lorlatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg lorlatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos (se bipacksedeln för ytterligare information)

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1355/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Lorviqua 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lorviqua 100 mg tabletter
lorlatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer (logotyp för innehavaren av godkännandet för försäljning)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Lorviqua 25 mg filmdragerade tabletter Lorviqua 100 mg filmdragerade tabletter lorlatinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Lorviqua är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Lorviqua
3. Hur du tar Lorviqua
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lorviqua ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Lorviqua är och vad det används för

Vad Lorviqua är

Lorviqua innehåller den aktiva substansen lorlatinib, ett läkemedel som används för att behandla vuxna med framskridet stadium av en typ av lungcancer som kallas icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Lorviqua tillhör gruppen läkemedel som hämmar ett enzym som kallas anaplastiskt lymfomkinas (ALK). Lorviqua ges endast till patienter som har en förändring i genen för ALK, se **Hur Lorviqua fungerar** nedan.

Vad Lorviqua används för

Lorviqua används för att behandla vuxna med en typ av lungcancer som kallas icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Det används om din lungcancer:

- är ALK-positiv – det betyder att dina cancerceller har ett fel i en gen som tillverkar ett enzym kallat ALK (anaplastiskt lymfomkinas), se avsnittet **Hur Lorviqua fungerar** nedan, och
- är framskriden.

Lorviqua kan förskrivas till dig om:

- du inte har behandlats med en ALK-hämmare tidigare, eller
- du tidigare har behandlats med ett läkemedel som heter alektinib eller ceritinib, vilka är ALK-hämmare, eller
- du tidigare har behandlats med krizotinib följt av en annan ALK-hämmare.

Hur Lorviqua fungerar

Lorviqua hämmar ett enzym som kallas ALK (ett enzym av typen tyrosinkinase), vilket gör att cancerceller dör hos patienter med förändringar i genen för ALK. Lorviqua ges endast till patienter vars sjukdom beror på en förändring i genen för ALK.

Om du har några frågor om hur Lorviqua fungerar eller varför du har ordinerats detta läkemedel, fråga din läkare.

2. Vad du behöver veta innan du tar Lorviqua

Ta inte Lorviqua

- om du är allergisk mot lorlatinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar något av följande läkemedel:
 - rifampicin (för behandling av tuberkulos)
 - karbamazepin, fenytoin (för behandling av epilepsi)
 - enzalutamid (för behandling av prostatacancer)
 - mitotan (för behandling av cancer i binjurarna)
 - läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*, ett (traditionellt växtbaserat läkemedel).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Lorviqua:

- om du har höga kolesterol- eller triglyceridvärden i blodet.
- om du har höga halter av enzymen amylas eller lipas i blodet eller har bukspottkörtelinflammation som är en sjukdom som kan höja nivåerna av dessa enzymer.
- om du har hjärtproblem t.ex. hjärtsvikt, långsam hjärtfrekvens eller om EKG (elektrokardiogram)-resultat visar att du har en onormal elektrisk aktivitet i hjärtat som kallas förlängt PR-intervall eller AV-block.
- om du har hosta, bröstsmärtor, är andfådd eller får förvärrade andningssymtom eller om du någonsin har haft lungsjukdomen pneumonit (en typ av lunginflammation med annan orsak än bakteriell infektion).
- om du har högt blodtryck.
- om du har högt blodsocker.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Lorviqua om du är osäker.

Tala omedelbart om för din läkare om du får:

- hjärtproblem. Tala omedelbart om för läkaren om du får förändringar av hjärtslagen (snabbare eller långsammare), känner dig ostadig, svimmar, blir yr eller andfådd. Dessa symtom kan vara tecken på hjärtproblem. Läkaren kan komma att kontrollera eventuella problem med ditt hjärta under behandlingen med Lorviqua. Om resultaten inte är normala kan läkaren besluta att din dos ska minskas eller att du ska sluta ta Lorviqua.
- problem med talet, svårt att tala, sluddrande eller långsamt tal. Läkaren kanske utreder detta vidare och beslutar eventuellt att din dos ska minskas eller att du ska sluta ta Lorviqua.
- förändringar av ditt psykiska tillstånd, problem med humöret eller minnet, t.ex. förändrad sinnesstämning (inklusive depression, upprymdhet och humörsvängningar), irritabilitet, aggressivitet, upprördhet, ångest eller en förändrad personlighet och episoder av förvirring eller tappad verklighetsuppfattning, såsom att tro, se eller höra saker som inte är verkliga. Läkaren kanske utreder detta vidare och beslutar eventuellt att din dos ska minskas eller att du ska sluta ta Lorviqua.
- värk i rygg och buk (mage), guldfärgning av hud och ögon (gulsot), illamående eller kräkningar. Dessa symtom kan vara tecken på bukspottkörtelinflammation. Din läkare kan utreda detta ytterligare och kan besluta att din dos Lorviqua ska minskas.
- hosta, bröstsmärtor, eller förvärring av redan befintliga andningsproblem. Läkaren kanske utreder detta vidare och behandlar dig med andra läkemedel, t.ex. antibiotika och steroider. Läkaren kan besluta att din dos ska minskas eller att du ska sluta ta Lorviqua.
- huvudvärk, yrsel, dimsyn, bröstsmärta eller andfåddhet. Dessa symtom kan vara tecken på högt blodtryck. Din läkare kan utreda detta ytterligare och behandla dig med läkemedel för att kontrollera blodtrycket. Läkaren kan besluta att din dos ska minskas eller att du ska sluta ta Lorviqua.
- törst, behov av att kissa mer än vanligt, känsla av att vara mycket hungrig, illamående, svaghet eller trötthet, eller förvirring. Dessa symtom kan vara tecken på högt blodsocker. Din läkare kan

utreda detta ytterligare och behandla dig med läkemedel för att kontrollera blodsockret. Läkaren kan besluta att din dos ska minskas eller att du ska sluta ta Lorviqua.

Läkaren kanske tar fler prover och beslutar eventuellt att din dos ska minskas eller att du ska sluta ta Lorviqua om du:

- får problem med levern. Tala omedelbart om för läkaren om du känner dig tröttare än vanligt, om din hud och dina ögonvitor blir gula, urinen blir mörk eller brun (te-färgad), du mår illa, kräks eller har dålig aptit, om du har ont på höger sida av magen, om det kliar eller om du får blåmärken lättare än vanligt. Läkaren tar eventuellt blodprover för att kontrollera leverfunktionen.
- har njurproblem.

Se **Eventuella biverkningar** i avsnitt 4 för ytterligare information.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel är endast avsett för vuxna och ska inte ges till barn och ungdomar.

Provtagning och kontroller

Du kommer att få lämna blodprover innan behandlingen börjar och under behandlingen. Dessa prover ska kontrollera nivåerna av kolesterol, triglycerider och enzymerna amylas och lipas i blodet innan du påbörjar behandling med Lorviqua och med jämna mellanrum under behandlingen.

Andra läkemedel och Lorviqua

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel och receptfria läkemedel. Lorviqua kan nämligen påverka hur andra läkemedel verkar. Dessutom kan vissa läkemedel påverka hur Lorviqua verkar.

Du får inte ta Lorviqua tillsammans med vissa läkemedel. Dessa räknas upp under rubriken **Ta inte Lorviqua** i början av avsnitt 2.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar något av följande läkemedel:

- boceprevir – för behandling av hepatit C
- bupropion - används för att behandla depression eller för att hjälpa människor sluta röka
- dihydroergotamin, ergotamin - används för att behandla migränhuvudvärk
- efavirenz; kobicistat; ritonavir; paritaprevir i kombination med ritonavir och ombitasvir och/eller dasabuvir; eller ritonavir i kombination med antingen elvitegravir, indinavir, lopinavir eller tipranavir – används för att behandla aids/hiv
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol – för behandling av svampinfektioner. Även troleandomycin, ett läkemedel för behandling av vissa bakterieinfektioner
- kinidin – för behandling av oregelbundna hjärtslag och andra hjärtproblem
- pimoqid – för behandling av psykiska problem
- alfentanil och fentanyl – mot svår smärta
- ciklosporin, sirolimus och takrolimus – används vid organtransplantationer för att förhindra avstötning av organet.

Lorviqua med mat och dryck

Du får inte dricka grapefruktjuice eller äta grapefrukt under tiden du behandlas med Lorviqua eftersom det kan förändra mängden Lorviqua i kroppen.

Graviditet, amning och fertilitet

- **Preventivmedel – information för kvinnor**
Du ska inte bli gravid medan du tar detta läkemedel. Om du är fertil måste ett mycket effektivt preventivmedel användas (t.ex. dubbla barriärer såsom kondom och pessar) under behandlingen och i minst 5 veckor efter avslutad behandling. Lorlatinib kan minska effektiviteten hos

hormonella preventivmedel (till exempel p-piller), därför kan hormonella preventivmedel inte betraktas som tillräckligt effektiva. Om hormonellt preventivmedel inte kan undvikas måste det användas i kombination med kondom. Tala med din läkare om lämpliga preventivmedel för dig och din partner.

- **Preventivmedel – information för män**

Du ska inte skaffa barn under behandlingen med Lorviqua. Detta läkemedel kan nämligen skada fostret. Om det finns någon risk för att du skulle kunna göra en kvinna gravid medan du tar detta läkemedel måste du använda kondom under behandlingen och i minst 14 veckor efter avslutad behandling. Tala med din läkare om lämpliga preventivmedel för dig och din partner.

- **Graviditet**

- Ta inte Lorviqua om du är gravid. Det kan nämligen skada fostret.
- Om din manlige partner behandlas med Lorviqua måste han använda kondom under behandlingen och i minst 14 veckor efter avslutad behandling.
- Om du blir gravid medan du tar detta läkemedel eller inom 5 veckor efter den sista dosen måste du tala om det för läkaren omedelbart.

- **Amning**

Du ska inte amma medan du tar detta läkemedel och under 7 dagar efter den sista dosen. Man vet inte om Lorviqua kan passera över i bröstmjolk och därmed skada barnet.

- **Fertilitet**

Lorviqua kan påverka manlig fertilitet. Tala med läkaren om fertilitetsbevarande åtgärder innan du tar Lorviqua.

Körförmåga och användning av maskiner

Var särskilt försiktig när du kör något fordon eller använder maskiner under behandlingen med Lorviqua med tanke på dess effekter på din psykiska status.

Lorviqua innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Lorviqua innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 25 mg eller 100 mg tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Lorviqua

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar.

Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

- Den rekommenderade dosen är en tablett på 100 mg en gång dagligen. Tabletten tas via munnen.
- Ta dosen vid ungefär samma tid varje dag.
- Du kan ta tabletterna med mat eller mellan måltider men undvik alltid grapefrukt och grapefruktjuice.
- Svälj tabletterna hela. Tabletterna får inte krossas, tuggas eller lösas upp.
- Ibland kan läkaren sänka din dos, avbryta behandlingen under en kort tid eller avsluta din behandling helt och hållet om du inte mår bra.

Om du kräks efter att ha tagit Lorviqua

Om du kräks efter att ha tagit en dos Lorviqua ska du inte ta någon extra dos. Ta bara nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

Om du har tagit för stor mängd av Lorviqua

Om du av misstag tar för många tabletter ska du genast tala om det för läkare, apotekspersonal eller

sjuksköterska. Du kan behöva läkarvård.

Om du har glömt att ta Lorviqua

Vad du ska göra om du har glömt att ta en tablett beror på hur lång tid det är kvar till nästa dos.

- Om nästa dos ska tas om 4 timmar eller mer, ska du ta den glömda tabletten så snart som möjligt. Ta sedan nästa tablett vid den vanliga tidpunkten.
- Om nästa dos ska tas inom mindre än 4 timmar, ska du hoppa över den glömda tabletten. Ta sedan nästa tablett vid den vanliga tidpunkten.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Lorviqua

Det är viktigt att du tar Lorviqua varje dag, så länge som läkaren ber dig att göra det. Om du inte kan ta läkemedlet så som läkaren har ordinerat, eller om du känner att du inte behöver det längre, tala med läkaren omedelbart.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga.

Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av följande biverkningar (se även avsnitt 2 **Vad du behöver veta innan du tar Lorviqua**). Läkaren kan sänka din dos, avbryta behandlingen under en kort tid eller avsluta behandlingen helt och hållet:

- hosta, andfåddhet, bröstsmärtor eller förvärring av andningsproblem
- långsam puls (50 slag per minut eller mindre), trötthetskänsla, yrsel eller svimfärdighet eller medvetlöshet
- magsmärtor, ryggvärk, illamående, kräkningar, klåda eller gulfärgning av hud och ögonvitor
- förändrad psykisk status, kognitiva förändringar vilket kan vara förvirring, minnesförlust, minskad koncentrationsförmåga, humörförändringar som irritabilitet och humörsvängningar, förändring av talet inklusive talsvårigheter såsom sludrande eller långsamt tal, eller tappad verklighetsuppfattning, såsom att tro, se eller höra saker som inte är verkliga.

Andra biverkningar av Lorviqua kan vara:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- ökade nivåer av kolesterol och triglycerider (fetter i blodet, upptäcks i blodprover)
- svullna armar/ben eller svullen hud
- problem med ögonen t.ex. svårighet att se med ena eller båda ögonen, dubbelseende eller ljusblixtar
- problem med nerverna i armar och ben såsom smärta, domningar, ovanliga förnimmelser som brännande känsla eller stickningar, svårigheter att gå eller svårigheter att utföra dagliga aktiviteter såsom att skriva
- ökad nivå av enzymer som kallas lipas och/eller amylas i blodet vilket upptäcks i blodprover
- lågt antal röda blodkroppar vilket kallas anemi (blodbrist), upptäcks i blodprover
- diarré
- förstoppning
- ledvärk
- viktökning
- huvudvärk
- utslag
- muskelvärk

- ökat blodtryck.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- förhöjt blodsocker.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Lorviqua ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterfolien och på kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om du upptäcker att förpackningen är skadad eller ser ut att ha manipulerats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lorlatinib.
Lorviqua 25 mg: Varje filmdragerad tablett (tablett) innehåller 25 mg lorlatinib.
Lorviqua 100 mg: Varje filmdragerad tablett (tablett) innehåller 100 mg lorlatinib.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, kalciumvätefosfat, natriumstärkelseglykolat, magnesiumstearat.
Filmdragering: hypromellos, laktosmonohydrat, makrogol, triacetin, titandioxid (E171), svart järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172).

Se **Lorviqua innehåller laktos** och **Lorviqua innehåller natrium** i avsnitt 2.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Lorviqua 25 mg är runda, ljusrosa filmdragerade tabletter med ”Pfizer”präglat på ena sidan och ”25” och ”LLN” på den andra sidan.

Lorviqua 25 mg är förpackade i blisterkartor om 10 tabletter och finns i förpackningar innehållande 90 tabletter (9 blisterkartor).

Lorviqua 100 mg är ovala, mörktrosa filmdragerade tabletter med ”Pfizer”präglat på ena sidan och ”LLN 100” på den andra sidan.

Lorviqua 100 mg är förpackade i blisterkartor om 10 tabletter och finns i förpackningar innehållande 30 tabletter (3 blisterkartor).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.