

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lorviqua 25 mg filmsko obložene tablete
Lorviqua 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lorviqua 25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg lorlatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1,58 mg laktoze monohidrata.

Lorviqua 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lorlatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4,20 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Lorviqua 25 mg filmsko obložene tablete

Okrogla (8 mm), svetlo rožnata filmsko obložena tableta s takojšnjim sproščanjem, z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani ter "25" in "LLN" na drugi strani.

Lorviqua 100 mg filmsko obložene tablete

Ovalna (8,5 × 17 mm), temno rožnata filmsko obložena tableta s takojšnjim sproščanjem, z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "LLN 100" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lorviqua v monoterapiji je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – non-small cell lung cancer), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven, in se predhodno niso zdravili z zaviralcem ALK.

Zdravilo Lorviqua v monoterapiji je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC, ki je ALK-pozitiven, pri katerih je bolezen napredovala po:

- zdravljenju z alektinibom ali ceritinibom kot prvim ALK zaviralcem tirozin kinaze (TKI – tyrosine kinase inhibitor); ali
- zdravljenju s krizotinibom in vsaj še 1 drugim ALK TKI.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z lorlatinibom mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni.

Odkrivanje ALK-pozitivnega NSCLC je potrebno pri izbiri bolnikov za zdravljenje z lorlatinibom, saj so to edini bolniki, pri katerih so dokazali korist. Oceno ALK-pozitivnega NSCLC morajo opraviti laboratoriji z dokazano usposobljenostjo za specifično uporabljeno tehnologijo. Nepravilna izvedba testa lahko privede do nezanesljivih rezultatov preiskave.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 100 mg lorlatiniba peroralno enkrat na dan.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z lorlatinibom je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Zakasneli odmerek ali izpuščeni odmerek

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Lorviqua, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, razen če do naslednjega odmerka manjka manj kot 4 ure; v tem primeru bolnik izpuščenega odmerka ne sme vzeti. Bolniki ne smejo vzeti 2 odmerkov hkrati, da bi nadomestili izpuščeni odmerek.

Prilagajanje odmerkov

Glede na posameznikovo varnost in prenašanje zdravila bo morda potrebna prekinitve odmerjanja zdravila ali zmanjšanje odmerka. Ravni zmanjšanja odmerka lorlatiniba so povzete spodaj:

- Prvo zmanjšanje odmerka: 75 mg peroralno enkrat na dan;
- Drugo zmanjšanje odmerka: 50 mg peroralno enkrat na dan.

Zdravljenje z lorlatinibom je treba trajno prekiniti, če bolnik ne prenaša odmerka 50 mg peroralno enkrat na dan.

Priporočila za prilagajanje odmerkov zaradi toksičnosti in pri bolnikih, pri katerih se pojavi atrioventrikularni (AV) blok, so navedena v preglednici 1.

Preglednica 1. Priporočeno prilagajanje odmerkov lorlatiniba zaradi neželenih učinkov

Neželeni učinek ^a	Odmerjanje lorlatiniba
Hiperholesterolemija ali hipertrigliceridemija	
blaga hiperholesterolemija (vrednost holesterola med ZMN in 300 mg/dl oziroma med ZMN in 7,75 mmol/l)	Uvedite ali prilagodite zdravljenje z zdravilom za zniževanje ravni lipidov ^b skladno z ustreznimi navodili za predpisovanje zdravila; nadaljujte zdravljenje z lorlatinibom z istim odmerkom.
<u>ALI</u> zmerna hiperholesterolemija (vrednost holesterola med 301 in 400 mg/dl oziroma med 7,76 in 10,34 mmol/l)	

Neželeni učinek ^a	Odmerjanje lorlatiniba
<u>ALI</u> blaga hipertrigliceridemija (vrednost trigliceridov med 150 in 300 mg/dl oziroma med 1,71 in 3,42 mmol/l) <u>ALI</u> zmerna hipertrigliceridemija (vrednost trigliceridov med 301 in 500 mg/dl oziroma med 3,43 in 5,7 mmol/l)	
huda hiperholesterolemija (vrednost holesterola med 401 in 500 mg/dl oziroma med 10,35 in 12,92 mmol/l) <u>ALI</u> huda hipertrigliceridemija (vrednost trigliceridov med 501 in 1000 mg/dl oziroma med 5,71 in 11,4 mmol/l)	Uvedite zdravljenje z zdravilom za zniževanje ravni lipidov ^b ; Če se bolnik že zdravi z zdravilom za zniževanje ravni lipidov, povečajte odmerek tega zdravila ^b skladno z ustreznimi navodili za predpisovanje zdravila ali uvedite zdravljenje z drugim zdravilom za zniževanje ravni lipidov ^b . Nadaljujte zdravljenje z lorlatinibom z istim odmerkom brez prekinitve.
življenjsko ogrožajoča hiperholesterolemija (vrednost holesterola nad 500 mg/dl oziroma nad 12,92 mmol/l) <u>ALI</u> življenjsko ogrožajoča hipertrigliceridemija (vrednost trigliceridov nad 1000 mg/dl oziroma nad 11,4 mmol/l)	Uvedite zdravljenje z zdravilom za zniževanje ravni lipidov ^b ali povečajte odmerek tega zdravila ^b skladno z ustreznimi navodili za predpisovanje zdravila ali uvedite zdravljenje z drugim zdravilom za zniževanje ravni lipidov ^b . Prekinite zdravljenje z lorlatinibom, dokler ne pride do izboljšanja hiperholesterolemije in/ali hipertrigliceridemije na zmerno ali blago stopnjo resnosti. Ponovno uvedite zdravljenje z lorlatinibom z istim odmerkom ob hkratni uporabi največjega odmerka zdravila za zniževanje ravni lipidov ^b skladno z ustreznimi navodili za predpisovanje zdravila. Če se huda hiperholesterolemija in/ali hipertrigliceridemija ponovita kljub zdravljenju z največjim odmerkom zdravila za zniževanje ravni lipidov ^b skladno z ustreznimi navodili za predpisovanje zdravila, zmanjšajte odmerek lorlatiniba za 1 odmerno raven.
Učinki na osrednje živčevje (obsegajo psihotične učinke in spremembe v kogniciji, razpoloženju, duševnem stanju ali govoru)	
2. stopnja: zmerni <u>ALI</u>	Prekinite odmerjanje, dokler toksičnost ni nižja od ali enaka 1. stopnji. Nato nadaljujte zdravljenje z lorlatinibom v odmerku, zmanjšanem za 1 odmerno raven.
3. stopnja: hudi 4. stopnja: življenjsko ogrožajoči/indicirana nujna intervencija	Trajno prekinite zdravljenje z lorlatinibom.

Neželeni učinek ^a	Odmerjanje lorlatiniba
Zvečanje vrednosti lipaze/amilaze	
3. stopnja: hudi <u>ALI</u> 4. stopnja: življenjsko ogrožajoči/ indicirana nujna intervencija	Prekinite zdravljenje z lorlatinibom, dokler se vrednost lipaze ali amilaze ne vrne na izhodiščno raven. Nato nadaljujte zdravljenje z lorlatinibom v odmerku, zmanjšanjem za 1 odmerno raven.
Intersticijska bolezen pljuč (ILD – interstitial lung disease)/pnevmonitis	
1. stopnja: blagi <u>ALI</u> 2. stopnja: zmerni	Prekinite zdravljenje z lorlatinibom, dokler se simptomi ne vrnejo na izhodiščno raven, in razmislite o uvedbi kortikosteroidov. Nadaljujte zdravljenje z lorlatinibom v odmerku, zmanjšanjem za 1 odmerno raven. Trajno prekinite zdravljenje z lorlatinibom, če se ILD/pnevmonitis ponovi ali se po 6 tednih prekinitev zdravljenja z lorlatinibom in zdravljenja s steroidi ne izboljša.
3. stopnja: hudi <u>ALI</u> 4. stopnja: življenjsko ogrožajoči/ indicirana nujna intervencija	Trajno prekinite zdravljenje z lorlatinibom.
Podaljšanje intervala PR/atRIOventrikularni (AV) blok	
AV-blok prve stopnje: asimptomatski	Nadaljujte zdravljenje z lorlatinibom z istim odmerkom brez prekinitev. Razmislite o učinkih sočasnih zdravil ter ocenite in korigirajte neravnovesje elektrolitov, ki lahko podaljša interval PR. Skrbno spremljajte EKG/simptome, ki so lahko povezani z AV-blokom.
AV-blok prve stopnje: simptomatski	Prekinite zdravljenje z lorlatinibom. Razmislite o učinkih sočasnih zdravil ter ocenite in korigirajte neravnovesje elektrolitov, ki lahko podaljša interval PR. Skrbno spremljajte EKG/simptome, ki so lahko povezani z AV-blokom. Če simptomi izzvenijo, nadaljujte zdravljenje z lorlatinibom v odmerku, zmanjšanjem za 1 odmerno raven.
AV-blok druge stopnje: asimptomatski	Prekinite zdravljenje z lorlatinibom. Razmislite o učinkih sočasnih zdravil ter ocenite in korigirajte neravnovesje elektrolitov, ki lahko podaljša interval PR. Skrbno spremljajte EKG/simptome, ki so lahko povezani z AV-blokom. Če naslednji EKG ne pokaže AV-bloka druge stopnje, nadaljujte zdravljenje z lorlatinibom v odmerku, zmanjšanjem za 1 odmerno raven.
AV-blok druge stopnje: simptomatski	Prekinite zdravljenje z lorlatinibom. Razmislite o učinkih sočasnih zdravil ter ocenite in korigirajte neravnovesje elektrolitov, ki lahko podaljša interval PR. Bolnika napotite na opazovanje in spremljanje srca. Če simptomatski AV-blok vztraja, razmislite o vstavitvi srčnega spodbujevalnika. Če simptomi in AV-blok druge stopnje izzvenijo ali stanje bolnika preide v asimptomatski AV-blok prve stopnje, nadaljujte zdravljenje z lorlatinibom v odmerku, zmanjšanjem za 1 odmerno raven.

Neželeni učinek ^a	Odmerjanje lorlatiniba
Popolni AV-blok	Prekinite zdravljenje z lorlatinibom. Razmislite o učinkih sočasnih zdravil ter ocenite in korigirajte neravnovesje elektrolitov, ki lahko podaljša interval PR. Bolnika napotite na opazovanje in spremljanje srca. Pri hudih simptomih, povezanih z AV-blokom, je lahko indicirana vstavitev srčnega spodbujevalnika. Če AV-blok ne izzveni, lahko razmislite o vstavitvi trajnega srčnega spodbujevalnika. Če vstavite srčni spodbujevalnik, nadaljujte zdravljenje z lorlatinibom v polnem odmerku. Če srčnega spodbujevalnika ne boste vstavili, nadaljujte zdravljenje z lorlatinibom v odmerku, zmanjšanem za 1 odmerno raven, vendar le, če simptomi izzvenijo in je interval PR krajši od 200 ms.
Hipertenzija	
3. stopnja (vrednost SBP 160 mmHg ali večja ali vrednost DBP 100 mmHg ali večja; indicirana zdravniška intervencija; indiciran več kot en antihipertenziv ali intenzivnejše zdravljenje od predhodnega)	Prekinite zdravljenje z lorlatinibom do izboljšanja hipertenzije na 1. stopnjo ali nižjo (vrednost SBP manj kot 140 mmHg in vrednost DBP manj kot 90 mmHg), nato nadaljujte zdravljenje z lorlatinibom z istim odmerkom. Če se hipertenzija 3. stopnje ponovi, prekinite zdravljenje z lorlatinibom do izboljšanja na 1. stopnjo ali nižjo in nato nadaljujte zdravljenje z zmanjšanim odmerkom. Če z optimalno vodenim zdravljenjem ni mogoče doseči ustreznega obvladovanja hipertenzije, trajno prekinite zdravljenje z lorlatinibom.
4. stopnja (življenjsko ogrožajoče posledice, indicirana nujna intervencija)	Prekinite zdravljenje z lorlatinibom do izboljšanja na 1. stopnjo ali nižjo in nato nadaljujte zdravljenje z zmanjšanim odmerkom ali trajno prekinite zdravljenje z lorlatinibom. Če se hipertenzija 4. stopnje ponovi, trajno prekinite zdravljenje z lorlatinibom.
Hiperglikemija	
3. stopnja <u>ALI</u> 4. stopnja (perzistentna hiperglikemija z vrednostjo nad 250 mg/dl kljub optimalnemu antihiperglikemičnemu zdravljenju)	Prekinite zdravljenje z lorlatinibom, dokler hiperglikemija ni ustrezno obvladana, nato nadaljujte zdravljenje z lorlatinibom v naslednjem manjšem odmerku. Če z optimalno vodenim zdravljenjem ni mogoče doseči ustreznega obvladovanja hiperglikemije, trajno prekinite zdravljenje z lorlatinibom.
Drugi neželeni učinki	
1. stopnja: blagi <u>ALI</u> 2. stopnja: zmerni	Odmerka ne prilagodite ali ga zmanjšajte za 1 odmerno raven, kot je klinično indicirano.

Neželeni učinek ^a	Odmerjanje lorlatiniba
3. stopnja ali višja: hudi	Prekinite zdravljenje z lorlatinibom, dokler simptomi ne izzvenijo na 2. stopnjo ali nižjo ali na izhodiščno vrednost. Nato nadaljujte zdravljenje z lorlatinibom v odmerku, zmanjšanim za 1 odmerni raven.

Okrajšave: CTCAE (national cancer institute common terminology criteria for adverse events) = merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov; DBP (diastolic blood pressure) = diastolični krvni tlak; EKG = elektrokardiogram; HMG CoA = 3-hidroksi-3-metilglutaril koencim A; NCI (National Cancer Institute) = nacionalni inštitut za rakava obolenja; SBP (systolic blood pressure) = sistolični krvni tlak; ZMN = zgornja meja normale.

^a Kategorije stopenj temeljijo na razvrstitvi po NCI CTCAE.

^b Zdravila za zniževanje ravni lipidov lahko vključujejo: zaviralec reduktaze HMG CoA, nikotinsko kislino, derivate fibrične kisline (fibrate) ali etilne estre maščobnih kislin omega-3.

Močni zaviralci citokroma P-450 (CYP) 3A4/5

Sočasna uporaba lorlatiniba in zdravil, ki so močni zaviralci CYP3A4/5, ter izdelkov z grenivkinim sokom lahko zveča koncentracije lorlatiniba v plazmi. Razmisliti je treba o drugem sočasnem zdravilu z manjšim potencialom za zaviranje CYP3A4/5 (glejte poglavje 4.5). Če je sočasno dajanje močnega zaviralca CYP3A4/5 nujno, je treba začetni odmerek lorlatiniba 100 mg enkrat na dan zmanjšati na odmerek 75 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.5 in 5.2). Če sočasno zdravljenje z močnim zaviralcem CYP3A4/5 prekinete, je treba zdravljenje z lorlatinibom nadaljevati v odmerku, ki ste ga uporabili pred uvedbo močnega zaviralca CYP3A4/5 in po obdobju izpiranja od 3 do 5 razpolovnih časov močnega zaviralca CYP3A4/5.

Posebne populacije

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Zaradi omejenih podatkov pri tej populaciji za bolnike, stare 65 let in več, priporočil o odmerjanju ni mogoče dati (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerkov pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in blago ali zmerno okvaro ledvic [absolutna ocena hitrosti glomerulne filtracije (eGFR – estimated glomerular filtration rate): ≥ 30 ml/min] ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (absolutna vrednost eGFR < 30 ml/min) je priporočljiv zmanjšan odmerek lorlatiniba, npr. začetni odmerek 75 mg peroralno enkrat na dan (glejte poglavje 5.2). Podatkov pri bolnikih na ledvični dializi ni na voljo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni potrebno prilagajanje odmerkov. Podatkov o uporabi lorlatiniba pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni na voljo. Uporaba lorlatiniba pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter zato ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost lorlatiniba pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Lorviqua je za peroralno uporabo.

Bolnike je treba spodbujati, da vzamejo svoj odmerek lorlatiniba vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba pogoltniti cele (pred zaužitjem tablet ne smemo žvečiti, zdrobiti ali razpoloviti). Če je tableta zlomljena, razpokana ali kakorkoli drugače poškodovana, je ne smemo zaužiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na lorlatinib ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4/5 (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperlipidemija

Uporaba lorlatiniba je povezana z zvečanju vrednosti holesterola in trigliceridov v serumu (glejte poglavje 4.8). Mediani čas do pojava hudega zvečanja vrednosti holesterola in trigliceridov v serumu je 201 dan (razpon: od 29 do 729 dni) oziroma 127 dni (razpon: od 15 do 1367 dni). Holesterol in trigliceride v serumu je treba spremljati pred uvedbo lorlatiniba, 2, 4 in 8 tednov po uvedbi lorlatiniba ter redno v nadaljevanju zdravljenja. Če je indicirano, uvedite ali povečajte odmere zdravil za zniževanje ravni lipidov (glejte poglavje 4.2).

Učinki na osrednje živčevje

Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, so opazili učinke na osrednje živčevje, vključno s psihotičnimi učinki in spremembami v kognitivni funkciji, razpoloženju, duševnem stanju ali govoru (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo učinki na osrednje živčevje, bo morda treba prilagoditi odmere ali prekiniti zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Atrioventrikularni blok

Lorlatinib so preučevali pri populaciji bolnikov, iz katere so izključili bolnike z AV-blokom druge ali tretje stopnje (razen v primeru vstavljenega srčnega spodbujevalnika) ali s katerimkoli AV-blokom z intervalom PR > 220 ms. Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, so poročali o podaljšanju intervala PR in AV-bloku (glejte poglavje 5.2). Spremljajte elektrokardiogram (EKG) pred uvedbo lorlatiniba in nato mesečno, zlasti pri bolnikih s stanji, zaradi katerih so dovzetnejši za pojav klinično pomembnih srčnih dogodkov. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi AV-blok, bo morda treba prilagoditi odmere (glejte poglavje 4.2).

Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata

Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib in pri katerih so opravili izhodiščno in še vsaj eno nadaljnjo oceno iztisnega deleža levega prekata (LVEF – left ventricular ejection fraction), so poročali o zmanjšanju LVEF. Na podlagi razpoložljivih podatkov iz kliničnih študij ni mogoče ugotoviti vzročne povezave med učinki na spremembe krčljivosti srca in lorlatinibom. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za srce in bolnikih s stanji, ki lahko vplivajo na LVEF, je treba razmisliti o spremljanju srca, vključno z oceno LVEF ob izhodišču in med zdravljenjem. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo pomembni srčni znaki/simptomi, je treba razmisliti o spremljanju srca, vključno z oceno LVEF.

Zvečanje vrednosti lipaze in amilaze

Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, se je pojavilo zvečanje vrednosti lipaze in/ali amilaze (glejte poglavje 4.8). Mediani čas do pojava zvečanja vrednosti lipaze in amilaze v serumu je 169 dni (razpon: od 1 do 1755 dni) oziroma 158 dni (razpon: od 1 do 1932 dni). Pri bolnikih, ki prejema lorlatinib, je treba zaradi sočasne hipertrigliceridemije in/ali morebitnega intrinzičnega mehanizma upoštevati tveganje za pankreatitis. Bolnike je treba spremljati glede zvečanja vrednosti lipaze in amilaze pred začetkom zdravljenja z lorlatinibom in nato redno med zdravljenjem, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.2).

Intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis

Pri uporabi lorlatiniba so se pojavili hudi ali življenjsko ogrožajoči pljučni neželeni učinki, skladni z ILD/pnevmonitisom (glejte poglavje 4.8). Vse bolnike, pri katerih pride do poslabšanja respiratornih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis (npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura), je

treba takoj pregledati glede ILD/pnevmonitisa. Glede na resnost simptomov je treba zdravljenje z lorlatinibom začasno in/ali trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija

Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, so poročali o hipertenziji (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo lorlatiniba mora biti krvni tlak pod nadzorom. Med zdravljenjem z lorlatinibom je treba krvni tlak preveriti po 2 tednih in nato najmanj enkrat na mesec. Glede na stopnjo resnosti je treba zdravljenje z lorlatinibom prekiniti in ga nato nadaljevati z zmanjšanim odmerkom ali trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Hiperglikemija

Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, se je pojavila hiperglikemija (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo lorlatiniba je treba oceniti koncentracijo glukoze v serumu na tešče in jo nato redno spremljati v skladu z nacionalnimi smernicami. Glede na stopnjo resnosti je treba zdravljenje z lorlatinibom prekiniti in ga nato nadaljevati z zmanjšanim odmerkom ali trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Medsebojna delovanja med zdravili

V študiji, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, je bila sočasna uporaba lorlatiniba in rifampicina, močnega induktorja CYP3A4/5, povezana z zvečanjem vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) in aspartat-aminotransferaze (AST), brez zvečanja vrednosti celokupnega bilirubina in alkalne fosfataze (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba močnega induktorja CYP3A4/5 je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Pri zdravih preskušancih po prejemu kombinacije lorlatiniba in zmernega induktorja CYP3A4/5 modafinila niso opazili klinično pomembnih sprememb v izvidih testov jetrne funkcije (glejte poglavje 4.5).

Sočasnemu dajanju lorlatiniba in substratov CYP3A4/5 z ozkimi terapevtskimi indeksi, ki med drugim vključujejo alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonske kontraceptive, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus, se je treba izogibati, saj lahko lorlatinib zmanjša koncentracije teh zdravil (glejte poglavje 4.5).

Plodnost in nosečnost

Med zdravljenjem z lorlatinibom in še vsaj 14 tednov po zadnjem odmerku morajo bolniki, ki imajo partnerice v rodni dobi, uporabljati učinkovito kontracepcijo, vključno s kondomom, bolniki z nosečimi partnericami pa morajo uporabljati kondome (glejte poglavje 4.6). Med zdravljenjem z lorlatinibom je plodnost pri moških lahko ogrožena (glejte poglavje 5.3). Moški se morajo pred zdravljenjem posvetovati glede učinkovite ohranitve plodnosti. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med zdravljenjem z lorlatinibom izogibajo zanositvi. Bolnice morajo med zdravljenjem z lorlatinibom uporabljati visoko učinkovito nehormonsko metodo kontracepcije, saj lahko lorlatinib povzroči, da hormonski kontraceptivi postanejo neučinkoviti (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Če se hormonski metodi kontracepcije ni mogoče izogniti, je treba to metodo kombinirati z uporabo kondomov. Učinkovito kontracepcijo je treba uporabljati še vsaj 35 dni po zaključku zdravljenja (glejte poglavje 4.6). Ni znano, ali lorlatinib vpliva na plodnost pri ženskah.

Intoleranca za laktozo

To zdravilo kot pomožno snov vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Vnos natrija s hrano

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 25 mg ali 100 mg tableto. Bolnike na dieti z nadzorovanim vnosom natrija je treba obvestiti, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Podatki *in vitro* kažejo, da se lorlatinib presnavlja predvsem preko CYP3A4 in uridin difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT)1A4, v manjši meri pa preko CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 in UGT1A3.

Učinek zdravil na lorlatinib

Induktorji CYP3A4/5

Rifampicin, močan induktor CYP3A4/5, ki so ga dajali v peroralnih odmerkih 600 mg enkrat na dan v obdobju 12 dni, je pri zdravih prostovoljcih po enkratnem 100 mg peroralnem odmerku lorlatiniba zmanjšal srednjo vrednost AUC_{inf} lorlatiniba za 85 %, srednjo vrednost C_{max} lorlatiniba pa za 76 %; opazili so tudi zvečanje vrednosti AST in ALT. Pri sočasnem dajanju lorlatiniba in močnih induktorjev CYP3A4/5 (npr. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin in šentjanževka) lahko pride do zmanjšanja koncentracij lorlatiniba v plazmi. Sočasna uporaba močnega induktorja CYP3A4/5 in lorlatiniba je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Pri zdravih prostovoljcih po uporabi kombinacije enkratnega 100 mg peroralnega odmerka lorlatiniba in zmernega induktorja CYP3A4/5 modafinila (400 mg enkrat na dan v obdobju 19 dni) niso opazili klinično pomembnih sprememb v izvidih testov jetrne funkcije. Sočasna uporaba modafinila ni imela klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko lorlatiniba.

Zaviralci CYP3A4/5

Itrakonazol, močan zaviralec CYP3A4/5, ki so ga dajali v peroralnih odmerkih 200 mg enkrat na dan v obdobju 5 dni, je pri zdravih prostovoljcih po enkratnem 100 mg peroralnem odmerku lorlatiniba zvečal srednjo vrednost AUC_{inf} lorlatiniba za 42 %, srednjo vrednost C_{max} pa za 24 %. Pri sočasnem dajanju lorlatiniba in močnih zaviralcev CYP3A4/5 (npr. boceprevir, kobicistat, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, troleandomicin, vorikonazol, ritonavir, paritaprevir v kombinaciji z ritonaviro in ombitasvirom in/ali dasabuvirom ter ritonavir v kombinaciji z elvitegravirom, indinavirom, lopinavirom ali tipranavirom) lahko pride do zvečanja koncentracij lorlatiniba v plazmi. Tudi izdelki iz grenivke lahko zvečajo koncentracije lorlatiniba v plazmi in se jim je treba izogibati. Razmisliti je treba o drugem sočasnem zdravilu z manjšim potencialom za zaviranje CYP3A4/5. Če je sočasno dajanje močnega zaviralca CYP3A4/5 nujno, je priporočljivo zmanjšanje odmerka lorlatiniba (glejte poglavje 4.2).

Učinek lorlatiniba na druga zdravila

Substrati CYP3A4/5

Študije *in vitro* so pokazale, da je lorlatinib časovno odvisen zaviralec in tudi induktor CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg, ki so ga dajali peroralno enkrat na dan 15 dni, je zmanjšal vrednosti AUC_{inf} in C_{max} enkratnega peroralnega odmerka 2 mg midazolama (občutljiv substrat CYP3A) za 61 % oziroma 50 %, kar pomeni, da je lorlatinib zmeren induktor CYP3A. Zato se je treba izogibati sočasnemu dajanju lorlatiniba in substratov CYP3A4/5 z ozkimi terapevtskimi indeksi, ki med drugim vključujejo alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonske kontraceptive, pimoizid, kinidin, sirolimus in takrolimus, saj lahko lorlatinib zmanjša koncentracije teh zdravil (glejte poglavje 4.4).

Substrati CYP2B6

Lorlatinib 100 mg, ki so ga dajali enkrat na dan 15 dni, je zmanjšal vrednosti AUC_{inf} in C_{max} enkratnega peroralnega odmerka 100 mg bupropiona (kombiniran substrat CYP2B6 in CYP3A4) za 49,5 % oziroma 53 %. Lorlatinib je torej šibek induktor CYP2B6 in prilagajanje odmerkov, kadar

lorlatinib uporabljamo v kombinaciji z zdravili, ki se presnavljajo predvsem preko CYP2B6, ni potrebno.

Substrati CYP2C9

Lorlatinib 100 mg, ki so ga dajali enkrat na dan 15 dni, je zmanjšal vrednosti AUC_{inf} in C_{max} enkratnega peroralnega odmerka 500 mg tolbutamida (občutljiv substrat CYP2C9) za 43 % oziroma 15 %. Lorlatinib je torej šibek induktor CYP2C9 in prilagajanje odmerkov pri zdravilih, ki se presnavljajo predvsem preko CYP2C9, ni potrebno. Vendar pa je treba bolnike spremljati v primeru sočasnega zdravljenja z zdravili z ozkimi terapevtskimi indeksi, ki se presnavljajo preko CYP2C9 (npr. kumarinski antikoagulantni).

Substrati UGT

Lorlatinib 100 mg, ki so ga dajali enkrat na dan 15 dni, je zmanjšal vrednosti AUC_{inf} in C_{max} enkratnega peroralnega odmerka 500 mg paracetamola (substrat UGT, SULT in CYP1A2, 2A6, 2D6 in 3A4) za 45 % oziroma 28 %. Lorlatinib je torej šibek induktor UGT in prilagajanje odmerkov pri zdravilih, ki se presnavljajo predvsem preko UGT, ni potrebno. Vendar pa je treba bolnike spremljati v primeru sočasnega zdravljenja z zdravili z ozkimi terapevtskimi indeksi, ki se presnavljajo preko UGT.

Substrati P-glikoproteina

Lorlatinib 100 mg, ki so ga dajali enkrat na dan 15 dni, je zmanjšal vrednosti AUC_{inf} in C_{max} enkratnega peroralnega odmerka 60 mg feksofenadina [občutljiv substrat P-glikoproteina (P-gp)] za 67 % oziroma 63 %. Lorlatinib je torej zmeren induktor P-gp. Zdravila, ki so substrati P-gp in imajo ozke terapevtske indekse (npr. digoksin, dabigatraneteksilat), je treba v kombinaciji z lorlatinibom uporabljati previdno, saj obstaja verjetnost, da se koncentracija teh substratov v plazmi zmanjša.

Študije zaviranja in induciranja drugih encimov CYP *in vitro*

In vitro ima lorlatinib majhen potencial za povzročanje medsebojnega delovanja med zdravili zaradi indukcije CYP1A2.

Študije *in vitro* s prenašalci zdravil, ki niso P-gp

Študije *in vitro* so pokazale, da ima lorlatinib v klinično pomembnih koncentracijah lahko potencial za zaviranje beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP – breast cancer resistance protein, v prebavilih), polipeptidnih prenašalcev organskih anionov OATP1B1 in OATP1B3, prenašalca organskih kationov OCT1, beljakovine za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE – multidrug and toxin extrusion protein)1 ter prenašalca organskih anionov OAT3. Lorlatinib je treba v kombinaciji s substrati BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 in OAT3 uporabljati previdno, saj klinično pomembnih sprememb v plazemski izpostavljenosti teh substratov ni mogoče izključiti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med zdravljenjem z lorlatinibom izogibajo zanositvi. Bolnice morajo med zdravljenjem z lorlatinibom uporabljati visoko učinkovito nehormonsko metodo kontracepcije, saj lahko lorlatinib povzroči, da hormonski kontraceptivi postanejo neučinkoviti (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če se hormonski metodi kontracepcije ni mogoče izogniti, je treba to metodo kombinirati z uporabo kondomov. Učinkovito kontracepcijo je treba uporabljati še vsaj 35 dni po zaključku zdravljenja.

Med zdravljenjem z lorlatinibom in še vsaj 14 tednov po zadnjem odmerku morajo bolniki, ki imajo partnerice v rodni dobi, uporabljati učinkovito kontracepcijo, vključno s kondomom, bolniki z

nosečimi partnericami pa morajo uporabljati kondome.

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale embriofetalno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Podatkov o uporabi lorlatiniba pri nosečnicah ni. Če lorlatinib dajemo nosečnicam, lahko škoduje plodu.

Lorlatiniba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se lorlatinib in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti.

Lorlatiniba se ne sme uporabljati med dojenjem. Med zdravljenjem z lorlatinibom in še 7 dni po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Na podlagi predkliničnih ugotovitev glede varnosti lahko zdravljenje z lorlatinibom ogrozi plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali lorlatinib vpliva na plodnost pri ženskah. Moški se morajo pred zdravljenjem posvetovati glede učinkovite ohranitve plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Lorlatinib ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji oziroma upravljanju strojev je potrebna previdnost, saj se pri bolnikih lahko pojavijo učinki na osrednje živčevje (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše poročani neželeni učinki so hiperholesterolemija (79,0 %), hipertrigliceridemija (67,5 %), edem (55,4 %), periferna nevropatija (44,2 %), utrujenost (30,7 %), zvečanje telesne mase (29,8 %), artralgijska (27,8 %), učinki na kognitivne funkcije (27,4 %), diareja (22,7 %) in učinki na razpoloženje (21,4 %).

Pri 9,1 % bolnikov, ki so prejeli lorlatinib, so poročali o resnih neželenih učinkih. Najpogostejši resni neželeni učinki so bili učinki na kognitivne funkcije in pnevmonitis.

Pri 20,1 % bolnikov, ki so prejeli lorlatinib, so zaradi neželenih učinkov zmanjšali odmere. Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih so zmanjšali odmere, so bili edem, učinki na kognitivne funkcije in periferna nevropatija. Pri 4,0 % bolnikov, ki so prejeli lorlatinib, so zaradi neželenih učinkov trajno prekinili zdravljenje. Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih so trajno prekinili zdravljenje, so bili učinki na kognitivne funkcije, periferna nevropatija, pnevmonitis in psihotični učinki.

Preglednica neželenih učinkov

V preglednici 2 so predstavljeni neželeni učinki, ki so se pojavili pri 547 odraslih bolnikih, ki so jih zdravili z lorlatinibom 100 mg enkrat na dan, z napredovalim NSCLC iz študije A (n = 327), študije CROWN (n = 149) in študije B (n = 71).

V preglednici 2 navedeni neželeni učinki so razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),

redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči medicinski resnosti.

Preglednica 2. Neželeni učinki

Organski sistem in neželeni učinek	Kategorija pogostnosti	Vse stopnje %	Stopnji 3–4 %
Bolezni krvi in limfatičnega sistema anemija	zelo pogosti	19,6	4,4
Presnovne in prehranske motnje hiperholesterolemija ^a hipertrigliceridemija ^b hiperglikemija	zelo pogosti zelo pogosti pogosti	79,0 67,5 9,7	19,2 20,3 3,7
Psihiatrične motnje učinki na razpoloženje ^c psihotični učinki ^d spremembe v duševnem stanju	zelo pogosti pogosti pogosti	21,4 6,9 1,1	1,3 0,9 0,9
Bolezni živčevja učinki na kognitivne funkcije ^e periferna nevropatija ^f glavobol učinki na govor ^g	zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti pogosti	27,4 44,2 18,6 8,2	3,5 2,6 0,7 0,7
Očesne bolezni motnja vida ^h	zelo pogosti	16,1	0,2
Žilne bolezni hipertenzija	zelo pogosti	14,8	6,0
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora pnevmonitis ⁱ	pogosti	2,4	0,7
Bolezni prebavil diareja navzea zaprtje	zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti	22,7 17,6 16,8	1,8 0,9 0,2
Bolezni kože in podkožja izpuščaj ^j	zelo pogosti	14,6	0,2
Bolezni sečil proteinurija	pogosti	3,7	0,4
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva artralgiya mialgiya ^k	zelo pogosti zelo pogosti	27,8 15,0	0,7 0,0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije edem ^l utrujenost ^m	zelo pogosti zelo pogosti	55,4 30,7	2,9 1,1
Preiskave zvečanje telesne mase zvečanje vrednosti lipaze zvečanje vrednosti amilaze podaljšanje intervala PR na elektrokardiogramu	zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti občasni	29,8 12,8 11,3 0,7	11,0 6,8 2,7 0,0

Neželeni učinki, ki predstavljajo isti medicinski koncept ali stanje, so združeni in v zgornji preglednici navedeni kot en neželeni učinek. Izrazi, o katerih so dejansko poročali v študijah in ki so prispevali k ustreznim neželenim učinkom, so navedeni v oklepajih, kot je navedeno spodaj.

^a Hiperholesterolemija (vključno z zvečano vrednostjo holesterola v krvi, hiperholesterolemijo).

^b Hipertrigliceridemija (vključno z zvečano vrednostjo trigliceridov v krvi, hipertrigliceridemijo).

^c Učinki na razpoloženje (vključno z afektivno motnjo, afektivno labilnostjo, agresivnostjo, agitacijo, jezo, anksioznostjo, bipolarno motnjo I, depresivnim razpoloženjem, depresijo, depresivnim simptomom,

- evforičnim razpoloženjem, razdražljivostjo, manijo, spremenjenim razpoloženjem, nihanjem razpoloženja, paničnim napadom, spremembo osebnosti, stresom).
- ^d Psihotični učinki (vključno s slušnimi halucinacijami, halucinacijami, vidnimi halucinacijami).
- ^e Učinki na kognitivne funkcije (vključno z neželenimi učinki iz organskega sistema "Bolezni živčevja": amnezija, kognitivna motnja, demenca, motnja pozornosti, okvara spomina, poslabšanje mentalnih sposobnosti; ter vključno z učinki iz organskega sistema "Psihiatrične motnje": motnja pomanjkljive pozornosti in hiperaktivnosti, zmedenost, delirij, dezorientiranost, motnja branja). V sklopu teh učinkov so pogosteje poročali o izrazih iz organskega sistema "Bolezni živčevja" kot o izrazih iz organskega sistema "Psihiatrične motnje".
- ^f Periferna nevropatija (vključno s pekočim občutkom, disestezijo, mravljinčenjem, motnjo pri hoji, hipestezijo, motorično disfunkcijo, mišično oslabelostjo, nevralgijo, periferno nevropatijo, nevrotoksičnostjo, parestezijo, periferno motorično nevropatijo, periferno senzorično nevropatijo, parezo peronealnega živca, motnjo čutil).
- ^g Učinki na govor (dizartrija, upočasnen govor, motnja govora).
- ^h Motnja vida (vključno z diplopijo, fotofobijo, fotopsijo, zamegljenim vidom, zmanjšano ostrino vida, poslabšanjem vida, motnjavami v steklovin).
- ⁱ Pnevmonitis (vključno z intersticijsko boleznijo pljuč, motnostjo pljuč, pnevmonitisom).
- ^j Izpuščaj (vključno z akneiformnim dermatitisom, makulopapuloznim izpuščajem, srbečim izpuščajem, izpuščajem).
- ^k Mialgija (vključno z mišično-skeletno bolečino, mialgijo).
- ^l Edem (vključno z generaliziranim edemom, edemom, perifernim edemom, perifernim otekanjem, otekanjem).
- ^m Utrujenost (vključno z astenijo, utrujenostjo).

Opis izbranih neželenih učinkov

Hiperholesterolemija/hipertrigliceridemija

O zvečanju vrednosti holesterola ali trigliceridov v serumu kot o neželenih učinkih so poročali pri 79,0 % oziroma 67,5 % bolnikov. Pri teh bolnikih sta se blaga ali zmerna neželena učinka hiperholesterolemije oziroma hipertrigliceridemije pojavila pri 59,8 % oziroma 47,2 % bolnikov (glejte poglavje 4.4). Mediani čas do pojava hiperholesterolemije je bil 15 dni (razpon: od 1 do 1921 dni), do pojava hipertrigliceridemije pa 16 dni (razpon: od 1 do 1921 dni). Mediano trajanje hiperholesterolemije je bilo 526 dni, hipertrigliceridemije pa 519 dni.

Učinki na osrednje živčevje

Neželeni učinki na osrednje živčevje so bili predvsem učinki na kognitivne funkcije (27,4 %), učinki na razpoloženje (21,4 %), učinki na govor (8,2 %) in psihotični učinki (6,9 %) ter so bili na splošno blagi, prehodni in so spontano izzveneli po zakasnitvi odmerka in/ali zmanjšanju odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Najpogostejši učinek na kognitivne funkcije katerekoli stopnje je bila okvara spomina (10,8 %), najpogostejša učinka 3. ali 4. stopnje pa zmedenost in kognitivna motnja (1,6 % oziroma 0,7 %). Najpogostejši učinek na razpoloženje katerekoli stopnje je bila anksioznost (7,3 %), najpogostejši učinki 3. ali 4. stopnje pa razdražljivost (0,7 %), depresija (0,4 %), anksioznost, agitacija in bipolarna motnja I (vse po 0,2 %). Najpogostejši učinek na govor katerekoli stopnje je bila dizartrija (3,8 %), učinki 3. ali 4. stopnje pa dizartrija (0,4 %), upočasnen govor in motnja govora (oboje po 0,2 %). Najpogostejši psihotični učinek katerekoli stopnje so bile halucinacije (2,7 %), najpogostejši učinki 3. ali 4. stopnje pa slušne halucinacije, vidne halucinacije, blodnje, akutna psihoza in shizofrena motnja (vse po 0,2 %). Mediani čas do pojava učinkov na kognitivne funkcije, razpoloženje in govor ter psihotičnih učinkov je bil 129, 57 in 58 oziroma 27 dni. Mediano trajanje učinkov na kognitivne funkcije, razpoloženje in govor ter psihotičnih učinkov je bilo 270, 145 in 147 oziroma 84 dni.

Hipertenzija

O hipertenziji kot o neželenih učinkih so poročali pri 14,8 % bolnikov iz študije A, študije CROWN (B7461006) in študije B (B7461027). Pri teh bolnikih so se blagi ali zmerni neželeni učinki hipertenzije pojavili pri 8,8 % bolnikov (glejte poglavje 4.4). Mediani čas do pojava hipertenzije je bil 295 dni (razpon: od 1 do 1990 dni). Mediano trajanje hipertenzije je bilo 505 dni.

Hiperglikemija

O hiperglikemiji kot o neželenih učinkih so poročali pri 9,7 % bolnikov iz študije A, študije CROWN (B7461006) in študije B (B7461027). Pri teh bolnikih so se blagi ali zmerni neželeni učinki hiperglikemije pojavili pri 6,0 % bolnikov (glejte poglavje 4.4). Mediani čas do pojava hiperglikemije je bil 148 dni (razpon: od 1 do 1637 dni). Mediano trajanje hiperglikemije je bilo 118 dni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila obsega splošne podporne ukrepe. Glede na od odmerka odvisen učinek na interval PR je priporočljivo spremljanje z EKG. Antidota za lorlatinib ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinskih kinaz; oznaka ATC: L01ED05

Mehanizem delovanja

Lorlatinib je selektivni adenosin trifosfat (ATP – adenosine triphosphate)-kompetitivni zaviralec tirozin kinaz ALK in onkogeni c-ros 1 (ROS1).

V predkliničnih študijah je lorlatinib v preskusih z rekombinantnimi encimi in celičnih preskusih zaviral katalitične aktivnosti nemutirane ALK in klinično pomembne mutirane kinaze ALK. Lorlatinib je pokazal izrazito protitumorsko aktivnost pri miših s heterolognimi tumorskimi presadki, ki izražajo fuzije z mikrotubuli povezane beljakovine 4 (EML4 – echinoderm microtubule-associated protein-like 4) iglokožcev z varianto ALK 1 (v1), vključno z mutacijami ALK L1196M, G1269A, G1202R in I1171T. Za dve od navedenih mutiranih ALK, G1202R in I1171T, je znano, da povzročata odpornost proti alektinibu, brigatinibu, ceritinibu in krizotinibu. Lorlatinib je prav tako lahko prehajal skozi krvno-možgansko pregrado. Pri lorlatinibu so dokazali aktivnost pri miših, ki so imele vsajen ortotopični model možganskega tumorja EML4-ALK ali EML4-ALK^{L1196M}.

Klinična učinkovitost

Predhodno nezdravljeni ALK-pozitivni napredovali NSCLC (študija CROWN)

Učinkovitost lorlatiniba pri zdravljenju bolnikov z ALK-pozitivnim NSCLC, ki predhodno niso prejeli sistemskega zdravljenja za metastatsko bolezen, so dokazali v odprti, randomizirani, z zdravilno učinkovino nadzorovani, multicentrični študiji B7461006 (študija CROWN). Bolniki so morali imeti stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 – 2 in ALK-pozitiven NSCLC, potrjen s testom CDx VENTANA ALK (D5F3). Primerni za vključitev v študijo so bili nevrološko stabilni bolniki z zdravljenimi ali nezdravljenimi asimptomatskimi metastazami v osrednjem živčevju, vključno z leptomeningealnimi metastazami. Bolniki so morali zaključiti zdravljenje z obsevanjem, vključno s stereotaktičnim ali delnim obsevanjem možganov v 2 tednih pred randomizacijo in obsevanjem celotnih možganov v 4 tednih pred randomizacijo.

Bolnike so randomizirali v razmerju 1 : 1 na prejetje lorlatiniba 100 mg peroralno enkrat na dan ali krizotiniba 250 mg peroralno dvakrat na dan. Randomizacijo so stratificirali glede na etnično poreklo bolnikov (azijsko v primerjavi z neazijskim) in prisotnost ali odsotnost metastaz v osrednjem živčevju ob izhodišču. Zdravljenje v obeh skupinah se je nadaljevalo do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Glavno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival), kot so ga določili s slepim neodvisnim centralnim preverjanjem (BICR – blinded independent central review) v skladu z merili za ocenjevanje odziva pri

čvrstih tumorjih (RECIST – response evaluation criteria in solid tumours), različica 1.1 (v1.1). Dodatna merila izida učinkovitosti so bila celokupno preživetje (OS – overall survival), PFS po oceni raziskovalca, preživetje brez drugega napredovanja bolezni (PFS2 – second progression free survival) in podatki v zvezi z oceno tumorja glede na BICR, vključno z objektivnim odzivom na zdravljenje (ORR – objective response rate), trajanjem odziva (DOR – duration of response) in časom do napredovanja intrakranialne bolezni (IC-TTP – time to intracranial progression). Pri bolnikih z metastazami v osrednjem živčevju ob izhodišču sta bili dodatni merili izida intrakranialni objektivni odziv na zdravljenje (IC-ORR) in intrakranialno trajanje odziva (IC-DOR), oboje glede na BICR.

Skupno 296 bolnikov so randomizirali na prejemanje bodisi lorlatiniba (n = 149) bodisi krizotiniba (n = 147). Demografske značilnosti celotne študijske populacije so bile: mediana starost 59 let (razpon: od 26 do 90 let), starost ≥ 65 let (35 %), 59 % ženski spol, 49 % belopolti, 44 % azijsko poreklo in 0,3 % temnopolti. Večina bolnikov je imela adenokarcinom (95 %) in ni nikoli kadila (59 %). Metastaze v osrednjem živčevju po presoji nevrologov BICR so bile prisotne pri 26 % (n = 78) bolnikov: med njimi je imelo 30 bolnikov merljive lezije v osrednjem živčevju.

Rezultati študije CROWN so povzeti v preglednici 3. Podatki o OS in PFS2 na datum zaključka zbiranja podatkov niso bili popolni.

Preglednica 3. Rezultati celokupne učinkovitosti v študiji CROWN

Preglednica 5: Rezultati celokupne učinkovitosti v skladu s CRG WFN		
Parameter učinkovitosti	Lorlatinib n = 149	Krizotinib n = 147
Mediano trajanje spremljanja, meseci (95 % IZ) ^a	18 (16; 20)	15 (13; 18)
Preživetje brez napredovanja bolezni glede na BICR		
število bolnikov z dogodkom, n (%)	41 (28 %)	86 (59 %)
napredujoča bolezen, n (%)	32 (22 %)	82 (56 %)
smrt, n (%)	9 (6 %)	4 (3 %)
mediana, meseci (95 % IZ) ^a	NE (NE; NE)	9 (8; 11)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^b	0,28 (0,19; 0,41)	
vrednost p [*]	< 0,0001	
Celokupno preživetje		
število bolnikov z dogodkom, n (%)	23 (15 %)	28 (19 %)
mediana, meseci (95 % IZ) ^a	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^b	0,72 (0,41; 1,25)	
Preživetje brez napredovanja bolezni glede na INV		
število bolnikov z dogodkom, n (%)	40 (27 %)	104 (71 %)
napredujoča bolezen, n (%)	34 (23 %)	99 (67 %)
smrt, n (%)	6 (4 %)	5 (3 %)
mediana, meseci (95 % IZ) ^a	NE (NE; NE)	9 (7; 11)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^b	0,21 (0,14; 0,31)	
vrednost p [*]	< 0,0001	
Celokupni odziv glede na BICR		
celokupni odziv, n (%)	113 (76 %)	85 (58 %)
(95 % IZ) ^c	(68; 83)	(49; 66)
Intrakranialni čas do napredovanja bolezni		
mediana, meseci (95 % IZ) ^a	NE (NE; NE)	16,6 (11; NE)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^b	0,07 (0,03; 0,17)	
Trajanje odziva		
število odzivnih bolnikov	113	85
mediana, meseci (95 % IZ) ^a	NE (NE; NE)	11 (9; 13)

Parameter učinkovitosti	Lorlatinib n = 149	Krizotinib n = 147
Celokupni intrakranialni odziv pri bolnikih z merljivimi lezijami v CNS ob izhodišču	n = 17	n = 13
intrakranialni odziv, n (%)	14 (82 %)	3 (23 %)
(95 % IZ) ^c	(57; 96)	(5; 54)
popolni odziv	71 %	8 %
trajanje odziva		
število odzivnih bolnikov	14	3
mediana, meseci (95 % IZ) ^a	NE (NE; NE)	10 (9; 11)
Celokupni intrakranialni odziv pri bolnikih s kakršnimkoli merljivimi ali nemerljivimi lezijami v CNS ob izhodišču	n = 38	n = 40
intrakranialni odziv, n (%)	25 (66 %)	8 (20 %)
(95 % IZ) ^c	(49; 80)	(9; 36)
popolni odziv	61 %	15 %
trajanje odziva		
število odzivnih bolnikov	25	8
mediana, meseci (95 % IZ) ^a	NE (NE; NE)	9 (6; 11)

Okrajšave: BICR = slepo neodvisno centralno preverjanje (blinded independent central review); IZ = interval zaupanja; CNS = osrednje živčevje (central nervous system); INV = ocena raziskovalca (investigator assessment); n = število bolnikov; NE = ni mogoče oceniti (not estimable).

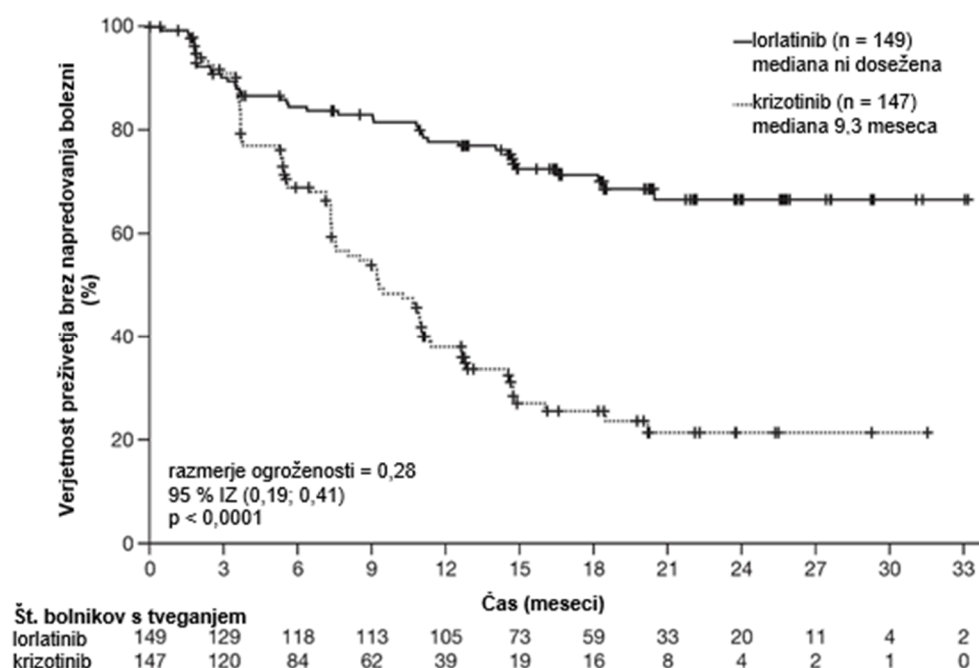
*Vrednost p na osnovi 1-stranskega stratificiranega log-rank testa.

^a Na osnovi Brookmeyerjeve in Crowleyjeve metode.

^b Razmerje ogroženosti na podlagi Coxovega modela sorazmernih tveganj; glede na sorazmerna tveganja razmerje ogroženosti < 1 označuje zmanjšanje stopnje ogroženosti v korist lorlatiniba.

^c Z uporabo eksaktne metode na podlagi binomske porazdelitve.

Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni glede na slepo neodvisno centralno preverjanje v študiji CROWN



Okrajšave: IZ = interval zaupanja; n/št. = število bolnikov.

Korist zdravljenja z lorlatinibom je bila primerljiva med podskupinami izhodiščnih značilnosti bolnikov in bolezni, vključno z bolniki z metastazami v osrednjem živčevju ob izhodišču (n = 38,

razmerje ogroženosti = 0,2; 95 % IZ: 0,10 – 0,43) in bolniki brez metastaz v osrednjem živčevju ob izhodišču (n = 111, razmerje ogroženosti = 0,32; 95 % IZ: 0,20 – 0,49).

ALK-pozitivni napredovali NSCLC, ki so ga predhodno zdravili z zaviralcem kinaze ALK

Uporabo lorlatiniba pri zdravljenju ALK-pozitivnega napredovalega NSCLC po zdravljenju z najmanj 1 ALK TKI druge generacije so preučevali v študiji A, multicentrični študiji 1./2. faze z eno skupino, in v študiji B, multicentrični študiji 4. faze z eno skupino. V študiji A so v del študije, ki je predstavljal 2. fazo, vključili skupno 139 bolnikov z ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC po zdravljenju z najmanj 1 ALK TKI druge generacije. V študijo B so vključili skupno 71 bolnikov z ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC po predhodnem zdravljenju z 1 ALK TKI (alektinib ali ceritinib). V obeh študijah so bolniki neprekinjeno prejemali lorlatinib v priporočenem odmerku 100 mg peroralno enkrat na dan.

V študiji A je bil primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti v delu študije, ki je predstavljal 2. fazo, ORR, vključno z intrakranialnim (IC – intracranial) ORR, glede na neodvisno centralno preverjanje (ICR – independent central review) v skladu z modificiranimi merili RECIST, v 1.1. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali DOR, IC-DOR, čas do odziva tumorja na zdravljenje (TTR – time-to-tumour response) in PFS. V študiji B je bil primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti ORR glede na ICR v skladu z merili RECIST, v 1.1. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali IC-ORR, DOR, IC-DOR, čas do odziva tumorja na zdravljenje (TTR), čas do napredovanja tumorja (TTP – time to tumour progression) in PFS.

Demografske značilnosti 139 bolnikov z ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC po zdravljenju z najmanj 1 ALK TKI druge generacije v študiji A so bile naslednje: 56 % ženski spol, 48 % belopolti, 38 % azijsko poreklo in mediana starost 53 let (razpon: od 29 do 83 let), pri čemer je bilo 16 % bolnikov starih ≥ 65 let. Pri 96 % bolnikov je bilo stanje zmogljivosti po ECOG ob izhodišču 0 ali 1. Možganske metastaze so bile ob izhodišču prisotne pri 67 % bolnikov. Od 139 bolnikov jih je 20 % prejelo 1 predhodni ALK TKI, z izjemo krizotiniba, 47 % bolnikov je prejelo 2 predhodna ALK TKI, 33 % bolnikov pa je prejelo 3 ali več predhodnih ALK TKI.

Demografske značilnosti 71 bolnikov z ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC, ki je napredoval po zdravljenju z 1 predhodnim ALK TKI (alektinibom ali ceritinibom) s kemoterapijo ali brez nje, v študiji B so bile naslednje: 42 % ženski spol, 76 % belopolti, 21 % azijsko poreklo in mediana starost 59 let (razpon: od 26 do 87 let), pri čemer je bilo 32 % bolnikov starih ≥ 65 let. Pri 52 % bolnikov je bilo stanje zmogljivosti po ECOG ob izhodišču 0, pri 48 % pa 1. Možganske metastaze so bile ob izhodišču prisotne pri 42 % bolnikov. Od 71 bolnikov jih je 84 % kot predhodni ALK TKI prejelo alektinib, 16 % pa ceritinib.

Glavni rezultati učinkovitosti za študijo A in študijo B so vključeni v preglednicah 4 in 5.

Preglednica 4. Rezultati celokupne učinkovitosti v študiji A in študiji B glede na predhodno zdravljenje

Parameter učinkovitosti	1 predhodni ALK TKI ^a s predhodno kemoterapijo ali brez nje (n = 99) ^b	2 ali več predhodnih ALK TKI s predhodno kemoterapijo ali brez nje (n = 111) ^c
Objektivni odziv na zdravljenje ^d (95 % IZ) popolni odziv, n delni odziv, n	42,4 % (32,5; 52,8) 5 37	39,6 % (30,5; 49,4) 2 42
Trajanje odziva mediana, meseci (95 % IZ)	NE (7,8; NE)	9,9 (5,7; 24,4)
Preživetje brez napredovanja bolezni mediana, meseci (95 % IZ)	8,3 (6,3; 16,5)	6,9 (5,4; 9,5)

Okrajšave: ALK = anaplastična limfomska kinaza; IZ = interval zaupanja; ICR (independent central review) = neodvisno centralno preverjanje; n = število bolnikov; NE (not estimable) = ni mogoče oceniti; TKI (tyrosine kinase inhibitor) = zaviralec tirozin kinaze.

^a alektinib, brigatinib ali ceritinib

^b združeni rezultati učinkovitosti iz študije A in študije B

^c samo rezultati učinkovitosti iz študije A

^d Glede na ICR.

Preglednica 5. Rezultati intrakranialne učinkovitosti v študiji A* in študiji B glede na predhodno zdravljenje

Parameter učinkovitosti	1 predhodni ALK TKI ^a s predhodno kemoterapijo ali brez nje (n = 19) ^b	2 ali več predhodnih ALK TKI s predhodno kemoterapijo ali brez nje (n = 48) ^c
Objektivni odziv na zdravljenje ^d (95 % IZ) popolni odziv, n delni odziv, n	63,2 % (38,4; 83,7) 4 8	52,1 % (37,2; 66,7) 10 15
Trajanje intrakranialnega odziva mediana, meseci (95 % IZ)	NE (4,2; NE)	12,4 (6,0; NE)

Okrajšave: ALK = anaplastična limfomska kinaza; IZ = interval zaupanja; ICR (independent central review) = neodvisno centralno preverjanje; n = število bolnikov; NE (not estimable) = ni mogoče oceniti;

TKI (tyrosine kinase inhibitor) = zaviralec tirozin kinaze.

* pri bolnikih z vsaj eno merljivo možgansko metastazo ob izhodišču

^a alektinib, brigatinib ali ceritinib

^b združeni rezultati učinkovitosti iz študije A in študije B

^c samo rezultati učinkovitosti iz študije A

^d Glede na ICR.

V populaciji za ocenjevanje celokupne učinkovitosti z 210 bolniki je imelo 86 bolnikov potrjen objektivni odziv po ICR z medianim TTR 1,4 meseca (razpon: od 1,2 do 16,6 meseca). ORR je bil pri osebah azijskega porekla 48,5 % (95 % IZ: 36,2; 61,0), pri osebah neazijskega porekla pa 35,7 % (95 % IZ: 27,4; 44,6). Med 37 bolniki s potrjenim IC objektivnim odzivom tumorja na zdravljenje in vsaj eno merljivo možgansko metastazo ob izhodišču po ICR je bil mediani IC-TTR 1,4 meseca (razpon: od 1,2 do 16,2 meseca). IC-ORR je bil pri osebah azijskega porekla 58,3 % (95 % IZ: 36,6; 77,9), pri osebah neazijskega porekla pa 47,2 % (95 % IZ: 30,4; 64,5).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z lorlatinibom za vse podskupine pediatrične populacije pri karcinomu pljuč (drobnoceličnem in nedrobnoceličnem

karcinomu) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Lorlatinib hitro doseže največje koncentracije v plazmi, z medianim T_{max} 1,2 ure po enkratnem odmerku 100 mg in 2,0 uri po večkratnem odmerjanju 100 mg enkrat na dan.

Po peroralnem dajanju tablet lorlatiniba je povprečna absolutna biološka uporabnost 80,8 % (90 % IZ: 75,7; 86,2) v primerjavi z intravenskim dajanjem.

Po dajanju lorlatiniba skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob in kalorij je bila izpostavljenost 5 % večja v primerjavi z dajanjem na tešče. Lorlatinib se lahko daje s hrano ali brez nje.

Pri odmerku 100 mg enkrat na dan pri bolnikih z rakom je bila geometrična sredina (% koeficienta variance [KV]) največje koncentracije v plazmi 577 (42) ng/ml, vrednost AUC_{24} pa je bila 5650 (39) ng h/ml. Geometrična sredina (% KV) peroralnega očistka je bila 17,7 (39) l/h.

Porazdelitev

Vezava lorlatiniba *in vitro* na beljakovine v plazmi pri človeku je 66 %, z zmerno vezavo na albumin ali α_1 -kisli glikoprotein.

Biotransformacija

Pri ljudeh sta glavni presnovni poti lorlatiniba oksidacija in glukoronidacija. Podatki *in vitro* kažejo, da se lorlatinib presnavlja predvsem preko CYP3A4 in UGT1A4, v manjši meri pa preko CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 in UGT1A3.

V plazmi so kot prevladujoči presnovek lorlatiniba opazili presnovek v obliki benzojske kisline, ki nastane po oksidativni cepitvi amidnih in aromatskih etrskih vezi lorlatiniba in prispeva 21 % radioaktivnosti v obtoku. Presnovek, ki nastane z oksidativno cepitvijo, je farmakološko neaktiven.

Izločanje

Plazemski razpolovni čas lorlatiniba po enkratnem 100 mg odmerku je bil 23,6 ure. Ocenjeni dejanski razpolovni čas lorlatiniba v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja po koncu avtoindukcije je bil 14,83 ure. Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega 100 mg odmerka lorlatiniba so v urinu zaznali povprečno 47,7 % radioaktivnosti, v blatu pa 40,9 %; celokupna povprečna zaznana radioaktivnost je bila 88,6 %.

Lorlatinib v nespremenjeni obliki je bil prevladujoča sestavina plazme in blata pri človeku, kjer je prispeval 44 % oziroma 9,1 % skupne radioaktivnosti. V urinu so zaznali manj kot 1 % nespremenjenega lorlatiniba.

Lorlatinib je tudi induktor, ki deluje preko pregnanskega receptorja X pri človeku (PXR – pregnane-X receptor) in konstitutivnega androstanskega receptorja pri človeku (CAR – constitutive androstane receptor).

Linearnost/nelinearnost

Pri enkratnem odmerku se je sistemska izpostavljenost lorlatinibu (AUC_{inf} in C_{max}) povečevala v odvisnosti od odmerka v razponu odmerkov od 10 do 200 mg. Zunaj razpona odmerkov od 10 do 200 mg je na voljo le malo podatkov, vendar po enkratnem odmerku pri AUC_{inf} in C_{max} niso opazili odstopanj od linearnosti.

Po večkratnem dajanju odmerka enkrat na dan se je vrednost C_{max} lorlatiniba povečevala sorazmerno z odmerkom, vrednost AUC_{tau} pa nekoliko manj kot sorazmerno v razponu odmerkov od 10 do 200 mg enkrat na dan.

Prav tako so bile v stanju dinamičnega ravnovesja izpostavljenosti lorlatinibu v plazmi manjše od pričakovanih glede na farmakokinetiko po enkratnem odmerku, kar kaže na neto časovno odvisni samoindukcijski učinek.

Okvara jeter

Ker se lorlatinib presnavlja v jetrih, je verjetno, da okvara jeter zveča koncentracije lorlatiniba v plazmi. Opravljene klinične študije niso vključevale bolnikov z vrednostjo AST ali ALT $> 2,5 \times ZMN$ oziroma $> 5,0 \times ZMN$ ali vrednostjo celokupnega bilirubina $> 1,5 \times ZMN$ v primeru osnovne maligne bolezni. Populacijske farmakokinetične analize so pokazale, da se izpostavljenost lorlatinibu pri bolnikih z blago okvaro jeter ($n=50$) ne spremeni klinično pomembno. Pri bolnikih z blago okvaro jeter prilagajanje odmerkov ni potrebno. Podatkov pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni na voljo.

Okvara ledvic

V urinu so v obliki nespremenjenega lorlatiniba zaznali manj kot 1 % danega odmerka. Populacijske farmakokinetične analize so pokazale, da se izpostavljenost lorlatinibu v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja in vrednosti C_{max} nekoliko zvišajo s poslabšanjem izhodiščnega delovanja ledvic. Na podlagi študije pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje začetnih odmerkov pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic [vrednost eGFR na podlagi vrednosti eGFR, ki so jo izpeljali iz enačbe iz Študije o prilagoditvi prehrane pri ledvični bolezni (MDRD – modification of diet in renal disease) ($v \text{ ml/min/1,73 m}^2$) $\times$ izmerjena telesna površina/ $1,73 \geq 30 \text{ ml/min}$] ni priporočljivo. V tej študiji se je vrednost AUC_{inf} lorlatiniba pri preskušancih s hudo okvaro ledvic (absolutna vrednost eGFR $< 30 \text{ ml/min}$) zvečala za 41 % v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem ledvic (absolutna vrednost eGFR $\geq 90 \text{ ml/min}$). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je priporočljiv zmanjšan odmerek lorlatiniba, npr. začetni odmerek 75 mg peroralno enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Podatkov pri bolnikih na ledvični dializi ni na voljo.

Starost, spol, rasa, telesna masa in fenotip

Populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih z napredovalim NSCLC in pri zdravih prostovoljcih kažejo, da starost, spol, rasa, telesna masa ter fenotipi CYP3A5 in CYP2C19 nimajo klinično pomembnih vplivov.

Elektrofiziologija srca

V študiji A sta imela 2 bolnika (0,7 %) absolutne vrednosti QTc s popravkom Fridericia (QTcF) $> 500 \text{ ms}$, 5 bolnikov (1,8 %) pa je imelo spremembo vrednosti QTcF od izhodišča $> 60 \text{ ms}$.

Poleg tega so v dvosmerni navzkrižni študiji pri 16 zdravih prostovoljcih ovrednotili učinek enkratnega peroralnega odmerka lorlatiniba (50 mg, 75 mg in 100 mg), danega skupaj z 200 mg itrakonazola enkrat na dan in brez njega. Pri srednjih opaženih koncentracijah lorlatiniba v tej študiji niso opazili zvečanja srednje vrednosti QTc.

Pri 295 bolnikih v študiji A, ki so prejeli lorlatinib v priporočenem odmerku 100 mg enkrat na dan in so jim izmerili EKG, so lorlatinib preučevali v populaciji bolnikov, iz katere so bili izključeni bolniki z intervalom QTc $> 470 \text{ ms}$. V preučevani populaciji je bila največja srednja vrednost spremembe intervala PR od izhodišča 16,4 ms (2-stranski 90 % zgornji IZ 19,4 ms) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8). Med njimi je imelo 7 bolnikov izhodiščni PR $> 200 \text{ ms}$. Med 284 bolniki z intervalom PR $< 200 \text{ ms}$ se je pri 14 % bolnikov interval PR po uvedbi lorlatiniba podaljšal na $\geq 200 \text{ ms}$. Podaljšanje intervala PR je bilo odvisno od koncentracije. Atrioventrikularni blok se je pojavil pri 1,0 % bolnikov.

Pri bolnikih, pri katerih se interval PR podaljša, bo morda treba prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Glavne opažene toksičnosti so bile vnetje različnih tkiv (koža in vrat pri podganah ter pljuča, sapnik, koža, bezgavke in/ali ustna votlina, vključno z mandibularno kostjo, pri psih; povezano z zvečanjem števila belih krvnih celic, vrednosti fibrinogena in/ali globulina ter zmanjšanjem vrednosti albumina) in spremembe trebušne slinavke (z zvečanimi vrednostmi amilaze in lipaze), jeter, žolčnika in žolčevodov (z zvečanimi vrednostmi jetrnih encimov), reproduktivnega sistema pri moških, srčno-žilnega sistema, ledvic in prebavil, perifernih živcev in osrednjega živčevja (potencial za funkcionalno kognitivno okvaro) pri odmerkih, enakovrednih odmerkom pri klinični izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem odmerjanju. Pri živalih so po akutnem odmerjanju (približno 2,6-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku po enkratnem odmerku 100 mg na osnovi vrednosti C_{max}) opazili tudi spremembe krvnega tlaka in srčnega utripa ter kompleksa QRS in intervala PR. Vsa opažanja na tarčnih organih, razen hiperplazije hepatičnega žolčevoda, so bila delno ali popolnoma reverzibilna.

Genotoksičnost

Lorlatinib ni mutagen, vendar je *in vitro* ter *in vivo* aneugen, pri čemer je odmerek brez opaznega učinka za aneugenost približno 16,5-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku pri odmerku 100 mg na osnovi vrednosti AUC.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti z lorlatinibom niso izvedli.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri podganah in psih so opazili degeneracijo semenskih cevk in/ali atrofijo v modih ter spremembe epididimisa (vnetje in/ali vakuolizacija). V prostati psov so pri odmerku, enakovrednemu klinični izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem odmerjanju, opazili minimalno do blago atrofijo žlez. Učinki na moške reproduktivne organe so bili delno do popolnoma reverzibilni.

V študijah embriofetalne toksičnosti na podganah in kuncih so opazili zvečano smrtnost zarodkov ter manjšo telesno maso in malformacije zarodkov. Morfološke nepravilnosti zarodkov so vključevale zasukane okončine, nadštevilne prste, gastrohizo, malformacije ledvic, kupolasto glavo, nebo z visokim lokom in dilatacijo možganskih prekatov. Izpostavljenost pri najmanjših odmerkih z učinki na zarodek in plod pri živalih je bila enakovredna klinični izpostavljenosti pri človeku pri odmerku 100 mg na osnovi vrednosti AUC.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro tablete

mikrokristalna celuloza
kalcijev hidrogenfosfat
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat

filmska obloga

hipromeloza
laktoza monohidrat
makrogol
triacetin
titanov dioksid (E171)
črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz OPA/Al/PVC s prevleko iz aluminijaste folije, ki vsebujejo 10 filmsko obloženih tablet.

Lorviqua 25 mg filmsko obložene tablete

Eno pakiranje vsebuje 90 filmsko obloženih tablet v 9 pretisnih omotih.

Lorviqua 100 mg filmsko obložene tablete

Eno pakiranje vsebuje 30 filmsko obloženih tablet v 3 pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06. maj 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 05. april 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet (DzP) z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES – post-authorisation efficacy study): Za nadaljnjo opredelitev učinkovitosti lorlatiniba pri bolnikih z ALK-pozitivnim napredujočim NSCLC, ki se predhodno niso zdravili z zaviralcem ALK, bo imetnik DzP predložil rezultate, vključno s podatki o celokupnem preživetju (OS) iz študije CROWN 3. faze (B7461006), v kateri so lorlatinib primerjali s krizotinibom v enakem okvirju. Poročilo klinične študije je treba predložiti do:	01. december 2027

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Lorviqua 25 mg filmsko obložene tablete
lorlatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg lorlatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1355/003 90 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lorviqua 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Lorviqua 25 mg tablete
lorlatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer (kot logotip imetnika dovoljenja za promet z zdravilom)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Lorviqua 100 mg filmsko obložene tablete
lorlatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lorlatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1355/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lorviqua 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Lorviqua 100 mg tablete
lorlatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer (kot logotip imetnika dovoljenja za promet z zdravilom)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lorviqua 25 mg filmsko obložene tablete **Lorviqua 100 mg filmsko obložene tablete** lorlatinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lorviqua in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lorviqua
3. Kako jemati zdravilo Lorviqua
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lorviqua
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lorviqua in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Lorviqua

Zdravilo Lorviqua vsebuje učinkovino lorlatinib, zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje odraslih z napredovalimi stadiji oblike pljučnega raka, imenovane "nedrobnocelični rak pljuč" (NSCLC – non-small cell lung cancer). Zdravilo Lorviqua spada v skupino zdravil, ki zavirajo encim, imenovan anaplastična limfomska kinaza (ALK). Zdravilo Lorviqua dajemo le bolnikom, ki imajo spremenjen gen ALK, glejte spodnje poglavje "**Kako deluje zdravilo Lorviqua**".

Za kaj uporabljamo zdravilo Lorviqua

Zdravilo Lorviqua uporabljamo za zdravljenje odraslih z določeno vrsto pljučnega raka, imenovano "nedrobnocelični rak pljuč" (NSCLC). Uporabljamo ga, če je vaš pljučni rak:

- ALK-pozitiven – to pomeni, da imajo vaše rakave celice napako v genu, ki proizvaja encim, imenovan ALK (anaplastična limfomska kinaza), glejte **Kako deluje zdravilo Lorviqua** spodaj; in
- napredoval.

Zdravilo Lorviqua vam lahko predpišejo, če:

- se predhodno še niste zdravili z zaviralcem ALK; ali
- ste se predhodno zdravili z zdravilom, imenovanim alektinib ali ceritinib, ki sta zaviralca ALK; ali
- ste se predhodno zdravili s krizotinibom, ki mu je sledil drug zaviralec ALK.

Kako deluje zdravilo Lorviqua

Zdravilo Lorviqua zavira vrsto encima, imenovanega tirozin kinaza, in sproži odmiranje rakavih celic pri bolnikih s spremenjenimi geni za ALK. Zdravilo Lorviqua dajemo le bolnikom, pri katerih je bolezen posledica spremenjenega gena za ALK tirozin kinazo.

Če imate kakršnakoli vprašanja o tem, kako deluje zdravilo Lorviqua, ali zakaj so vam predpisali to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lorviqua

Ne jemljite zdravila Lorviqua

- če ste alergični na lorlatinib ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete katerokoli izmed naslednjih zdravil:
 - rifampicin (uporablja se za zdravljenje tuberkuloze),
 - karbamazepin, fenitoin (uporabljata se za zdravljenje epilepsije),
 - enzalutamid (uporablja se za zdravljenje raka prostate),
 - mitotan (uporablja se za zdravljenje raka nadledvičnih žlez),
 - zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*, pripravek rastlinskega izvora).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Lorviqua se posvetujte z zdravnikom:

- če imate v krvi visoke ravni holesterola ali trigliceridov,
- če imate v krvi visoke ravni encimov, imenovanih amilaza ali lipaza, ali stanje, kot je "pankreatitis", ki lahko zviša ravni teh encimov,
- če imate težave s srcem, vključno s srčnim popuščanjem, počasnim srčnim utripom, ali če rezultati elektrokardiograma (EKG) pokažejo, da imate nenormalno električno aktivnost srca, imenovano "podaljšan interval PR" ali "AV-blok",
- če kašljate, imate bolečine v prsnem košu, kratko sapo ali poslabšanje dihalnih simptomov ali če ste kadarkoli imeli pljučno bolezen, imenovano pnevmonitis,
- če imate visok krvni tlak,
- če imate visoke vrednosti sladkorja v krvi.

Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Lorviqua posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam pojavi naslednje:

- težave s srcem. Takoj obvestite zdravnika o spremembah srčnega utripa (pospešen ali upočasnen utrip), vrtoglavici, omedlevici, omotici ali kratki sapi. Ti simptomi so lahko znak težav s srcem. Med zdravljenjem z zdravilom Lorviqua bo zdravnik morda preveril, ali imate težave s srcem. V primeru nenormalnih rezultatov se bo zdravnik morda odločil za zmanjšanje odmerka zdravila Lorviqua ali prekinitev zdravljenja.
- težave z govorom, otežen govor, vključno z nerazločnim ali upočasnjnim govorom. Zdravnik bo morda opravil nadaljnje preiskave in se lahko odloči za zmanjšanje odmerka zdravila Lorviqua ali prekinitev zdravljenja.
- spremembe v duševnem stanju, težave z razpoloženjem ali spominom, kot so spremembe razpoloženja (vključno z depresijo, evforijo in nihanjem razpoloženja), razdražljivost, agresivnost, vznemirjenje, tesnoba ali spremembe osebnosti in epizode zmedenosti ali izguba stika z resničnostjo, kot je prepričanje v stvari, ki niso resnične, oziroma videnje ali slišanje stvari, ki jih ni. Zdravnik bo morda stanje nadalje preučil in se lahko odloči za zmanjšanje odmerka zdravila Lorviqua ali prekinitev zdravljenja.
- bolečina v hrbtu ali trebuhu, porumenelost kože in beločnic (zlatenica), občutek siljenja na bruhanje ali bruhanje. Ti simptomi so lahko znak vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa). Zdravnik bo morda stanje nadalje preučil in se lahko odloči za zmanjšanje odmerka zdravila Lorviqua.
- kašelj, bolečine v prsnem košu ali poslabšanje obstoječih dihalnih simptomov. Zdravnik bo morda stanje nadalje preučil in vas zdravil z drugimi zdravili, kot so antibiotiki in steroidi. Zdravnik se lahko odloči za zmanjšanje odmerka zdravila Lorviqua ali prekinitev zdravljenja.
- glavoboli, omotica, zamegljen vid, bolečine v prsnem košu ali kratka sapa. Ti simptomi so lahko znak visokega krvnega tlaka. Zdravnik bo morda stanje nadalje preučil in vas zdravil z zdravili za uravnavanje krvnega tlaka. Zdravnik se lahko odloči za zmanjšanje odmerka zdravila Lorviqua ali prekinitev zdravljenja.
- občutek, da ste zelo žejni, potreba po pogostejšem uriniranju, občutek, da ste zelo lačni, občutek siljenja na bruhanje, splošna oslabelelost ali utrujenost ali zmedenost. Ti simptomi so lahko znak visokih vrednosti sladkorja v krvi. Zdravnik bo morda stanje nadalje preučil in vas zdravil z

zdravili za uravnavanje sladkorja v krvi. Zdravnik se lahko odloči za zmanjšanje odmerka zdravila Lorviqua ali prekinitev zdravljenja.

Zdravnik bo morda opravil nadaljnje preiskave in se lahko odloči za zmanjšanje odmerka zdravila Lorviqua ali prekinitev zdravljenja, če:

- se pri vas pojavijo težave z jetri. Takoj povejte zdravniku, če se počutite bolj utrujeni kot običajno, če se koža in očne beločnice obarvajo rumeno, urin postane temnejši ali rjav (barve čaja), imate občutek siljenja na bruhanje, bruha ali imate pomanjkanje apetita, bolečino na desni strani trebuha, imate srbečico ali se vam hitreje kot običajno pojavijo podplutbe. Zdravnik bo morda opravil krvne preiskave in preveril delovanje jeter.
- imate težave z ledvicami.

Za več informacij glejte razdelek **Možni neželeni učinki** v poglavju 4.

Otroci in mladostniki

To zdravilo je indicirano le pri odraslih in ga ne smemo dajati otrokom in mladostnikom.

Preiskave in pregledi

Pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem vam bodo opravili krvne preiskave. Te preiskave so namenjene preverjanju ravni holesterola, trigliceridov ter encimov amilaze in lipaze v krvi, preden se začnete zdraviti z zdravilom Lorviqua in redno med zdravljenjem.

Druga zdravila in zdravilo Lorviqua

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerikoli drugo zdravilo, vključno z zdravili rastlinskega izvora in zdravili brez recepta. Zdravilo Lorviqua lahko namreč vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Prav tako lahko nekatera zdravila vplivajo na delovanje zdravila Lorviqua.

Zdravila Lorviqua ne smete jemati skupaj z določenimi zdravili. Ta zdravila so navedena v razdelku **Ne jemljite zdravila Lorviqua** na začetku poglavja 2.

Še zlasti obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete katerikoli izmed naslednjih zdravil:

- boceprevir – zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje hepatitisa C,
- bupropion – zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje depresije ali za pomoč pri opustitvi kajenja,
- dihidroergotamin, ergotamin – zdravili, ki ju uporabljamo za zdravljenje migrenskih glavobolov;
- efavirenz, kobicistat, ritonavir, paritaprevir v kombinaciji z ritonaviro in ombitasvirom in/ali dasabuvirom, ter ritonavir v kombinaciji z elvitegravirom, indinavirom, lopinavirom ali tipranavirom – zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje aidsa/HIV,
- ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol – zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje glivičnih okužb. To velja tudi za troleandomicin, zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje določenih vrst bakterijskih okužb.
- kinidin – zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje neenakomernega srčnega utripa in drugih težav s srcem,
- pimoqid – zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje težav z duševnim zdravjem,
- alfentanil in fentanil – zdravili, ki ju uporabljamo za zdravljenje hude bolečine,
- ciklosporin, sirolimus in takrolimus – zdravila, ki jih uporabljamo za preprečevanje zavrnitve organov po presaditvi.

Zdravilo Lorviqua skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom Lorviqua ne smete piti soka grenivke ali uživati grenivke, saj lahko spremenita količino zdravila Lorviqua v vašem telesu.

Nosečnost, dojenje in plodnost

- Kontracepcija – informacije za ženske

Med jemanjem tega zdravila ne smete zanositi. Če lahko zanosite, morate med zdravljenjem in še vsaj 5 tednov po prenehanju zdravljenja uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo (npr. kontracepcijo z dvojno pregrado, kot sta kondom in diafragma). Lorlatinib lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih metod (na primer kontracepcijskih tabletk), zato hormonskih kontraceptivov ne smete šteti za visoko učinkovite. Če se hormonski kontracepciji ni mogoče izogniti, jo je treba kombinirati z uporabo kondomov. Posvetujte se z zdravnikom, katere metode kontracepcije so prave za vas in vašega partnerja.

- Kontracepcija – informacije za moške

Med zdravljenjem z zdravilom Lorviqua ne smete zaploditi otroka, saj bi to zdravilo lahko škodovalo otroku. Če obstaja kakršnakoli možnost, da med jemanjem tega zdravila zaplodite otroka, morate med zdravljenjem in še vsaj 14 tednov po zaključku zdravljenja uporabljati kondom. Posvetujte se z zdravnikom, katere metode kontracepcije so prave za vas in vašo partnerico.

- Nosečnost

- Ne jemljite zdravila Lorviqua, če ste noseči. To zdravilo lahko namreč škoduje vašemu otroku.
- Če se z zdravilom Lorviqua zdravi vaš partner, mora med zdravljenjem in še vsaj 14 tednov po zaključku zdravljenja uporabljati kondom.
- Če zanosite med jemanjem tega zdravila ali v 5 tednih po zadnjem odmerku, takoj obvestite zdravnika.

- Dojenje

Med jemanjem tega zdravila in še 7 dni po zadnjem odmerku ne dojite. Ni namreč znano, ali zdravilo Lorviqua prehaja v materino mleko, s čimer bi lahko škodovalo vašemu otroku.

- Plodnost

Zdravilo Lorviqua lahko vpliva na plodnost pri moških. Pred začetkom jemanja zdravila Lorviqua se posvetujte z zdravnikom glede ohranitve plodnosti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med jemanjem zdravila Lorviqua morate biti zaradi njegovih učinkov na vaše duševno stanje pri vožnji in upravljanju strojev zelo previdni.

Zdravilo Lorviqua vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Lorviqua vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v 25 mg ali 100 mg tableti, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Lorviqua

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Priporočeni odmerek je ena 100 mg tableta, ki jo zaužijete peroralno (pogoltnite) enkrat na dan.
- Odmerek vzemite vsak dan ob približno istem času.
- Tablete lahko vzamete s hrano ali med dvema obrokom, vedno pa se izogibajte grenivki in soku grenivke.
- Tablete pogoltnite cele in jih ne drobite, žvečite ali raztapljajte.
- Občasno vam lahko zdravnik zmanjša odmerek, za krajši čas prekine zdravljenje ali pa ga trajno prekine, če se počutite slabo.

Če po zaužitju zdravila Lorviqua bruhate

Če po zaužitju odmerka zdravila Lorviqua bruhate, ne vzemite dodatnega odmerka, ampak vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lorviqua, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete preveč tablet, takoj obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lorviqua

Kaj storiti, če ste pozabili vzeti tableto, je odvisno od tega, kdaj morate vzeti naslednji odmerek.

- Če morate naslednji odmerek vzeti čez 4 ure ali več, vzemite pozabljeno tableto takoj, ko se spomnite. Nato vzemite naslednjo tableto ob običajnem času.
- Če morate naslednji odmerek vzeti čez manj kot 4 ure, pozabljeno tableto izpusťite. Nato vzemite naslednjo tableto ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Lorviqua

Pomembno je, da zdravilo Lorviqua jemljete vsak dan in tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Če zdravila ne morete jemati tako, kot vam je predpisal zdravnik, ali če se vam zdi, da ga ne potrebujete več, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite kateregakoli od naslednjih neželenih učinkov (glejte tudi poglavje 2 Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lorviqua). Zdravnik lahko zmanjša vaš odmerek, za krajši čas prekine zdravljenje ali pa ga trajno prekine:

- kašelj, kratka sapa, bolečine v prsnem košu ali poslabšanje težav z dihanjem,
- počasen utrip (50 utripov na minuto ali manj), občutek utrujenosti, omotičnosti ali omedlevice ali izguba zavesti,
- bolečina v trebuhu, bolečina v hrbtu, občutek siljenja na bruhanje, bruhanje, srbenje ali porumenelost kože in beločnic,
- spremembe v duševnem stanju, spremembe v kogniciji, vključno z zmedenostjo, izgubo spomina, zmanjšano sposobnostjo koncentracije, spremembe razpoloženja, vključno z razdražljivostjo in nihanjem razpoloženja, spremembe govora, vključno z oteženim govorom, kot je nerazločen ali upočasnen govor, ali izguba stika z resničnostjo, kot je prepričanje v stvari, ki niso resnične, oziroma videnje ali slišanje stvari, ki jih ni.

Drugi neželeni učinki zdravila Lorviqua so lahko:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- zvišanje vrednosti holesterola in trigliceridov (maščob v krvi, ki bi ga odkrili med krvnimi preiskavami)
- otekanje okončin ali kože
- težave z očmi, kot so težave pri gledanju z enim ali obema očesoma, dvojni vid ali zaznavanje svetlobnih bliskov

- težave z živci v rokah in nogah, kot so bolečina, odrevenelost, nenavadni občutki, na primer pekoč občutek ali mravljinčenje, težave pri hoji ali težave pri običajnih vsakodnevnih aktivnostih, kot je pisanje
- zvišana raven encimov, imenovanih lipaza in/ali amilaza, v krvi, ki jo odkrijejo med krvnimi preiskavami
- majhno število rdečih krvnih celic, kar imenujemo slabokrvnost, ki jo odkrijejo med krvnimi preiskavami
- driska
- zaprtje
- bolečine v sklepih
- zvečanje telesne mase
- glavobol
- izpuščaj
- bolečine v mišicah
- zvišan krvni tlak

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- zvišane vrednosti sladkorja v krvi
- presežek beljakovin v urinu

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lorviqua

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na foliji pretisnega omota in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pakiranje poškodovano ali kaže znake odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lorviqua

- Učinkovina je lorlatinib.
Zdravilo Lorviqua 25 mg: ena filmsko obložena tableta (tableta) vsebuje 25 mg lorlatiniba.
Zdravilo Lorviqua 100 mg: ena filmsko obložena tableta (tableta) vsebuje 100 mg lorlatiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, kalcijev hidrogenfosfat, natrijev karboksimetilškrob, magnezijev stearat.
Filmska obloga: hipromeloza, laktoza monohidrat, makrogol, triacetin, titanov dioksid (E171), črni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).

Glejte **Zdravilo Lorviqua vsebuje laktozo** in **Zdravilo Lorviqua vsebuje natrij** v poglavju 2.

Izgled zdravila Lorviqua in vsebina pakiranja

Zdravilo Lorviqua 25 mg je na voljo kot okrogla, svetlo rožnata filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani ter "25" in "LLN" na drugi strani.

Zdravilo Lorviqua 25 mg je na voljo v pretisnih omotih po 10 tablet, ki so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 90 tablet (9 pretisnih omotov).

Zdravilo Lorviqua 100 mg je na voljo kot ovalna, temno rožnata filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "LLN 100" na drugi strani.

Zdravilo Lorviqua 100 mg je na voljo v pretisnih omotih po 10 tablet, ki so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 30 tablet (3 pretisne omote).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.

Τηλ: + 30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.

Tel: + 34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+ 44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: + 357 22 817690

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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