

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Lorviqua 25 mg filmom obložene tablete
Lorviqua 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lorviqua 25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg lorlatiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1,58 mg laktoze hidrata.

Lorviqua 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lorlatiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 4,20 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Lorviqua 25 mg filmom obložene tablete

Okrugla (8 mm) svjetloružičasta filmom obložena tableta s trenutnim otpuštanjem, s utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani te „25“ i „LLN“ na drugoj strani.

Lorviqua 100 mg filmom obložene tablete

Ovalna (8,5 × 17 mm) tamnoružičasta filmom obložena tableta s trenutnim otpuštanjem, s utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani i „LLN 100“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Lorviqua indiciran je kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC), pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) koji nisu prethodno bili liječeni inhibitorom ALK-a.

Lijek Lorviqua indiciran je kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om, pozitivnim na ALK čija je bolest uznapredovala nakon:

- primjene alektiniba ili ceritiniba kao prve terapije inhibitorom tirozin kinaze (engl. *tyrosine kinase inhibitor*, TKI) ALK ili
- primjene krizotiniba i najmanje jednog drugog inhibitora tirozin kinaze ALK.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lorlatinibom treba započeti i nadzirati liječnik iskusan u primjeni lijekova protiv raka.

Potrebna je detekcija NSCLC-a pozitivnog na ALK za odabir bolesnika za liječenje lorlatinibom jer su to jedini bolesnici za koje je dokazana korist. Testiranje za NSCLC pozitivan na ALK trebaju napraviti laboratoriji s dokazanim iskustvom u specifičnoj tehnologiji koja se koristi. Neodgovarajuća izvedba testa može dovesti do nepouzdanih rezultata testiranja.

Doziranje

Preporučena doza lorlatiniba je 100 mg, a uzima se peroralno jednom na dan.

Trajanje liječenja

Liječenje lorlatinibom treba nastaviti do napredovanja bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Odgođene ili propuštene doze

Ako je doza lijeka Lorviqua propuštena, bolesnik je treba uzeti čim se sjeti, osim u slučaju da je preostalo manje od 4 sata do sljedeće doze jer tada bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu. Bolesnici ne smiju uzeti 2 doze istodobno kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

Prilagodbe doze

Privremeni prekid doziranja ili smanjenje doze može biti potrebno ovisno o individualnoj sigurnosti i podnošljivosti. Razine smanjenja doze lorlatiniba sažete su u nastavku:

- prvo smanjenje doze: 75 mg peroralno jednom na dan
- drugo smanjenje doze: 50 mg peroralno jednom na dan.

Potrebno je trajno prekinuti primjenu lorlatiniba ako bolesnik ne podnosi dozu od 50 mg peroralno jednom na dan.

Preporuke za prilagodbu doze zbog toksičnosti i za bolesnike u kojih se razvije atrioventrikularni (AV) blok navedene su u tablici 1.

Tablica 1. Preporučene prilagodbe doze lorlatiniba zbog nuspojava

Nuspojava ^a	Doziranje lorlatiniba
Hiperkolesterolemija ili hipertrigliceridemija	
blaga hiperkolesterolemija (kolesterol između GGN-a i 300 mg/dl ili između GGN-a i 7,75 mmol/l)	Uvedite ili prilagodite terapiju za smanjenje koncentracije lipida ^b u skladu s odgovarajućim uputama o propisivanju; nastavite s primjenom iste doze lorlatiniba.
<u>ILI</u> umjerena hiperkolesterolemija (kolesterol između 301 i 400 mg/dl ili između 7,76 i 10,34 mmol/l)	
<u>ILI</u> blaga hipertrigliceridemija (trigliceridi između 150 i 300 mg/dl ili 1,71 i 3,42 mmol/l)	

Tablica 1. Preporučene prilagodbe doze lorlatiniba zbog nuspojava

Nuspojava^a	Doziranje lorlatiniba
<p><u>ILI</u></p> <p>umjerena hipertrigliceridemija (trigliceridi između 301 i 500 mg/dl ili 3,43 i 5,7 mmol/l)</p>	
<p>teška hiperkolesterolemija (kolesterol između 401 i 500 mg/dl ili između 10,35 i 12,92 mmol/l)</p> <p><u>ILI</u></p> <p>teška hipertrigliceridemija (trigliceridi između 501 i 1000 mg/dl ili 5,71 i 11,4 mmol/l)</p>	<p>Uvedite terapiju za smanjenje koncentracije lipida^b; ako bolesnik već prima terapiju za smanjenje koncentracije lipida, povećajte dozu te terapije^b u skladu s odgovarajućim uputama o propisivanju; ili prijedite na novu terapiju za smanjenje koncentracije lipida^b. Nastavite s primjenom iste doze lorlatiniba bez prekida.</p>
<p>hiperkolesterolemija koja je opasna po život (kolesterol iznad 500 mg/dl ili iznad 12,92 mmol/l)</p> <p><u>ILI</u></p> <p>hipertrigliceridemija koja je opasna po život (trigliceridi iznad 1000 mg/dl ili iznad 11,4 mmol/l)</p>	<p>Uvedite terapiju za smanjenje koncentracije lipida^b ili povećajte dozu ove terapije^b u skladu s odgovarajućim uputama o propisivanju ili prijedite na novu terapiju za smanjenje koncentracije lipida^b. Ne primjenjujte lorlatinib dok se hiperkolesterolemija i/ili hipertrigliceridemija ne vrate na umjereni ili blagi stupanj težine.</p> <p>Ponovno primijenite istu dozu lorlatiniba i maksimalno povećajte terapiju za smanjenje koncentracije lipida^b u skladu s odgovarajućim uputama o propisivanju.</p> <p>Ako se teška hiperkolesterolemija i/ili hipertrigliceridemija vrate unatoč maksimalno povećanoj terapiji za smanjenje koncentracije lipida^b u skladu s odgovarajućim uputama o propisivanju, smanjite dozu lorlatiniba za 1 razinu.</p>
<p>Učinci na središnji živčani sustav (SŽS) (obuhvaća psihotične učinke i promjene u kognitivnim funkcijama, raspoloženju, mentalnom stanju ili govoru)</p>	
<p>2. stupanj: umjereni</p> <p><u>ILI</u></p> <p>3. stupanj: teški</p>	<p>Ne primjenjujte dozu dok toksičnost ne bude niža od ili jednaka 1. stupnju. Potom nastavite primjenjivati dozu lorlatiniba smanjenu za 1 razinu.</p>
<p>4. stupanj: opasni po život/indicirana je hitna intervencija</p>	<p>Trajno prekinite primjenu lorlatiniba.</p>
<p>Povećane razine lipaze/amilaze</p>	
<p>3. stupanj: teške</p> <p><u>ILI</u></p> <p>4. stupanj: opasne po život/indicirana je hitna intervencija</p>	<p>Ne primjenjujte lorlatinib dok se lipaze ili amilaze ne vrate na početne vrijednosti. Potom nastavite primjenjivati dozu lorlatiniba smanjenu za 1 razinu.</p>

Tablica 1. Preporučene prilagodbe doze lorlatiniba zbog nuspojava

Nuspojava ^a	Doziranje lorlatiniba
Intersticijska plućna bolest/pneumonitis	
1. stupanj: blagi <u>ILI</u> 2. stupanj: umjereni	Ne primjenjujte lorlatinib dok se simptomi ne vrata na početne vrijednosti i razmotrite uvođenje kortikosteroida. Nastavite primjenjivati dozu lorlatiniba smanjenu za 1 razinu. Trajno prekinite primjenu lorlatiniba ako su se intersticijska plućna bolest/pneumonitis vratili ili nema oporavka nakon 6 tjedana od prekida liječenja lorlatinibom i početka liječenja steroidima.
3. stupanj: teški <u>ILI</u> 4. stupanj: opasni po život/indicirana je hitna intervencija	Trajno prekinite primjenu lorlatiniba.
Produljenje PR-interval/a/atrioventrikularni (AV) blok	
AV blok prvog stupnja: asimptomatski	Nastavite s primjenom iste doze lorlatiniba bez prekida. Uzmite u obzir učinke istodobno primijenjenih lijekova te procijenite i korigirajte poremećaj ravnoteže elektrolita koji može produljiti PR-interval. Pomno pratite EKG/simptome potencijalno povezane s AV blokom.
AV blok prvog stupnja: simptomatski	Ne primjenjujte lorlatinib. Uzmite u obzir učinke istodobno primijenjenih lijekova te procijenite i korigirajte poremećaj ravnoteže elektrolita koji može produljiti PR-interval. Pomno pratite EKG/simptome potencijalno povezane s AV blokom. Ako se simptomi povuku, nastavite primjenjivati dozu lorlatiniba smanjenu za 1 razinu.
AV blok drugog stupnja asimptomatski	Ne primjenjujte lorlatinib. Uzmite u obzir učinke istodobno primijenjenih lijekova te procijenite i korigirajte poremećaj ravnoteže elektrolita koji može produljiti PR-interval. Pomno pratite EKG/simptome potencijalno povezane s AV blokom. Ako sljedeći EKG ne pokazuje AV blok drugog stupnja, nastavite primjenjivati dozu lorlatiniba smanjenu za 1 razinu.
AV blok drugog stupnja simptomatski	Ne primjenjujte lorlatinib. Uzmite u obzir učinke istodobno primijenjenih lijekova te procijenite i korigirajte poremećaj ravnoteže elektrolita koji može produljiti PR-interval. Uputite na promatranje i praćenje srca. Razmotrite ugradnju elektrostimulatora srca (engl. <i>pacemaker</i>) u slučaju dugotrajnog simptomatskog AV bloka. Ako se simptomi i AV blok drugog stupnja povuku ili ako se bolesnik vrati na asimptomatski AV blok prvog stupnja, nastavite primjenjivati dozu lorlatiniba smanjenu za 1 razinu.

Tablica 1. Preporučene prilagodbe doze lorlatiniba zbog nuspojava

Nuspojava ^a	Doziranje lorlatiniba
Potpuni AV blok	<p>Ne primjenjujte lorlatinib. Uzmite u obzir učinke istodobno primijenjenih lijekova te procijenite i korigirajte poremećaj ravnoteže elektrolita koji može produžiti PR-interval. Uputite na promatranje i praćenje srca. Ugradnja elektrostimulatora srca može biti indicirana za teške simptome povezane s AV blokom. Ako se AV blok ne povuče, potrebno je razmotriti ugradnju trajnog elektrostimulatora srca.</p> <p>Ako je elektrostimulator srca ugrađen, nastavite primjenjivati punu dozu lorlatiniba. Ako nije ugrađen elektrostimulator srca, nastavite s dozom lorlatiniba smanjenom za 1 razinu tek kada se simptomi povuku, a PR-interval bude manji od 200 ms.</p>
Hipertenzija	
3. stupanj (sistolčki krvni tlak veći od ili jednak 160 mmHg ili dijastolički krvni tlak veći od ili jednak 100 mmHg; indicirana medicinska intervencija; više od jednog antihipertenziva ili indicirana intenzivnija terapija od prethodno primijenjene)	<p>Ne primjenjujte lorlatinib dok se hipertenzija ne oporavi na 1. stupanj ili manje (sistolčki krvni tlak manji od 140 mmHg i dijastolički krvni tlak manji od 90 mmHg), zatim nastavite primjenjivati istu dozu lorlatiniba.</p> <p>Ako se ponovno pojavi hipertenzija 3. stupnja, ne primjenjujte lorlatinib do oporavka na 1. stupanj ili manje te nastavite primjenjivati smanjenu dozu. Ako se optimalnim medicinskim liječenjem ne može postići odgovarajuća kontrola hipertenzije, trajno prekinite primjenu lorlatiniba.</p>
4. stupanj (posljedice koje mogu ugroziti život, indicirana hitna intervencija)	<p>Ne primjenjujte lorlatinib do oporavka na 1. stupanj ili manje te zatim nastavite primjenjivati smanjenu dozu ili trajno prekinite primjenu lorlatiniba.</p> <p>Ako se ponovno pojavi hipertenzija 4. stupnja, trajno prekinite primjenu lorlatiniba.</p>
Hiperglikemija	
<p>3. stupanj</p> <p><u>III</u></p> <p>4. stupanj (perzistirajuća hiperglikemija veća od 250 mg/dl usprkos optimalnoj terapiji za liječenje hiperglikemije)</p>	<p>Ne primjenjujte lorlatinib dok hiperglikemija ne bude pod odgovarajućom kontrolom te zatim nastavite primjenjivati sljedeću nižu dozu lorlatiniba.</p> <p>Ako se optimalnim medicinskim liječenjem ne može postići odgovarajuća kontrola hiperglikemije, trajno prekinite primjenu lorlatiniba.</p>
Druge nuspojave	
<p>1. stupanj: blage</p> <p><u>II</u></p> <p>2. stupanj: umjerene</p>	<p>Razmislite o tome da ne mijenjate dozu ili je smanjite za 1 razinu doze, prema kliničkoj potrebi.</p>
Veće od ili jednake 3. stupnju: teške	<p>Ne primjenjujte lorlatinib dok se simptomi ne povuku na one manje od ili jednake 2. stupnju ili početnoj vrijednosti. Potom nastavite primjenjivati dozu lorlatiniba smanjenu za 1 razinu.</p>

Kratice: SZS=središnji živčani sustav; CTCAE=Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); EKG=elektrokardiogram; HMG CoA=3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A; NCI=Nacionalni institut za rak (engl. *National Cancer Institute*); GGN=gornja granica normale.

^a Kategorije stupnjeva temelje se na NCI CTCAE klasifikacijama.

^b Terapija za smanjenje koncentracije lipida može uključivati: inhibitor HMG CoA reduktaze, nikotinsku kiselinu, derivate fibratne kiseline ili etilne estere omega-3 masnih kiselina.

Snažni inhibitori citokroma P-450 (CYP) 3A4/5

Istodobna primjena lorlatiniba s lijekovima koji su snažni inhibitori CYP3A4/5 i proizvodima koji sadrže sok od grejpfruta može povećati koncentracije lorlatiniba u plazmi. Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu nekog drugog lijeka koji ima manji potencijal za inhibiciju CYP3A4/5 (vidjeti dio 4.5). Ako je potrebno istodobno primijeniti snažan inhibitor CYP3A4/5, mora se sniziti početna doza lorlatiniba od 100 mg jednom na dan na dozu od 75 mg jednom na dan (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2). Ako se prekine istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A4/5, potrebno je nastaviti s lorlatinibom u dozi koja se primjenjivala prije uvođenja snažnog inhibitora CYP3A4/5 te nakon razdoblja potpune eliminacije lijeka iz organizma (engl. *washout period*) od 3 do 5 poluvjekova snažnog inhibitora CYP3A4/5.

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

Zbog ograničenih podataka o ovoj populaciji ne može se dati preporuka za doziranje u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega [apsolutna procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR): ≥ 30 ml/min]. Preporučuje se primjena smanjene doze lorlatiniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (apsolutna vrijednost eGFR < 30 ml/min), npr. početna doza od 75 mg primijenjena peroralno jednom na dan (vidjeti dio 5.2). Nema podataka za bolesnike na bubrežnoj dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuju se prilagodbe doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Nema podataka o primjeni lorlatiniba u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga se primjena lorlatiniba ne preporučuje u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lorlatiniba u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Lorviqua namijenjen je za peroralnu primjenu.

Bolesnike treba potaknuti da uzimaju svoju dozu lorlatiniba u približno isto vrijeme svaki dan s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tablete treba progutati cijele (ne smiju se žvakati, lomiti ili dijeliti prije gutanja). Tableta se ne smije uzeti ako je slomljena, napuknuta ili oštećena na neki drugi način.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na lorlatinib ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena snažnih induktora CYP3A4/5 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hiperlipidemija

Primjena lorlatiniba povezana je s povišenim kolesterolom i trigliceridima u serumu (vidjeti dio 4.8).

Medijan vremena pojave jakog povećanja kolesterola i triglicerida u serumu iznosi 104 dana (raspon: od 29 do 518 dana), odnosno 120 dana (raspon: od 15 do 780 dana). Potrebno je pratiti kolesterol i trigliceride u serumu prije početka liječenja lorlatinibom; 2, 4 i 8 tjedana nakon početka liječenja lorlatinibom te nakon toga redovito. Ako je indicirano, uvedite ili povećajte dozu lijekova za smanjenje koncentracije lipida (vidjeti dio 4.2).

Učinci na središnji živčani sustav

U bolesnika koji su primali lorlatinib opaženi su učinci na središnji živčani sustav, uključujući psihotične učinke i promjene u kognitivnoj funkciji, raspoloženju, mentalnom stanju ili govoru (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima u kojih se pojave učinci na središnji živčani sustav može biti potrebno prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu (vidjeti dio 4.2).

Atrioventrikularni blok

Lorlatinib je ispitivan u populaciji bolesnika koja nije uključivala one bolesnike koji su imali AV blok drugog ili trećeg stupnja (osim ako su imali elektrostimulator) ili bilo koji AV blok s PR-intervalom > 220 ms. Zabilježeno je produljenje PR-intervalu i AV blok u bolesnika koji primaju lorlatinib (vidjeti dio 5.2). Pratite EKG prije početka liječenja lorlatinibom i mjesečno nakon toga, osobito u bolesnika sklonih stanjima koja dovode do pojave klinički značajnih srčanih događaja. U bolesnika koji razviju AV blok može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke

Smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke zabilježeno je u bolesnika koji primaju lorlatinib i koji su imali početnu procjenu i najmanje jednu kontrolnu procjenu istisne frakcije lijeve klijetke. Nije moguće odrediti uzročni odnos između učinaka na promjene u srčanoj kontraktilnosti i lorlatiniba na temelju dostupnih podataka iz kliničkog ispitivanja. U bolesnika s čimbenicima srčanog rizika i bolesnika sa stanjima koja mogu utjecati na istisnu frakciju lijeve klijetke, potrebno je razmotriti praćenje srčane aktivnosti, uključujući procjenu istisne frakcije lijeve klijetke prije početka i tijekom liječenja. U bolesnika u kojih se tijekom liječenja razviju značajni znakovi/simptomi srčanih bolesti, potrebno je razmotriti praćenje srčane aktivnosti, uključujući procjenu istisne frakcije lijeve klijetke.

Povećane razine lipaze i amilaze

U bolesnika koji su primali lorlatinib pojavile su se povećane razine lipaze i/ili amilaze (vidjeti dio 4.8). Medijan vremena do pojave povećanja razine lipaze i amilaze u serumu iznosi 141 dana (raspon: od 1 do 1091 dana), odnosno 138 dana (raspon: od 1 do 1112 dana). Potrebno je uzeti u obzir rizik od pankreatitisa u bolesnika koji primaju lorlatinib zbog istodobne hipertrigliceridemije i/ili potencijalnog intrinzičnog mehanizma. Zbog mogućeg povećanja razina lipaza i amilaza, bolesnike je potrebno pratiti prije početka liječenja lorlatinibom i redovito nakon toga prema kliničkoj potrebi (vidjeti dio 4.2).

Intersticijska plućna bolest/pneumonitis

Uz primjenu lorlatiniba pojavile su se teške plućne nuspojave ili plućne nuspojave opasne po život, koje se podudaraju s intersticijskom plućnom bolesti/pneumonitisom (vidjeti dio 4.8). U svakog bolesnika u kojeg se pogoršavaju respiratorni simptomi koji ukazuju na intersticijsku plućnu bolest/pneumonitis (npr. dispneja, kašalj i vrućica) treba odmah provesti pretrage na intersticijsku plućnu bolest/pneumonitis. Ovisno o težini stanja, potrebno je privremeno obustaviti i/ili trajno prekinuti primjenu lorlatiniba (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija

U bolesnika koji su primali lorlatinib prijavljena je hipertenzija (vidjeti dio 4.8). Potrebno je kontrolirati krvni tlak prije početka primjene lorlatiniba. Tijekom liječenja lorlatinibom treba pratiti krvni tlak nakon 2 tjedna i poslije toga najmanje jednom mjesečno. Ovisno o težini stanja, potrebno je

privremeno prekinuti primjenu lorlatiniba i nastaviti s primjenom smanjene doze ili trajno prekinuti primjenu lorlatiniba (vidjeti dio 4.2).

Hiperglikemija

U bolesnika koji su primali lorlatinib pojavila se hiperglikemija (vidjeti dio 4.8). Potrebno je procijeniti razinu glukoze u serumu natašte prije početka primjene lorlatiniba i nakon toga je pratiti periodično prema nacionalnim smjernicama. Ovisno o težini stanja, potrebno je privremeno prekinuti primjenu lorlatiniba i nastaviti s primjenom smanjene doze ili trajno prekinuti primjenu lorlatiniba (vidjeti dio 4.2).

Interakcije lijekova

U ispitivanju provedenom na zdravim dobrovoljcima istodobna primjena lorlatiniba i rifampicina, snažnog induktora CYP3A4/5, bila je povezana s povišenim vrijednostima alanin aminotransferaze (ALT-a) i aspartat aminotransferaze (AST-a) bez povećanja ukupnog bilirubina i alkalne fosfataze (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena snažnog induktora CYP3A4/5 je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Nisu zabilježene klinički značajne promjene u rezultatima pretraga jetrene funkcije u zdravih ispitanika nakon što su primili kombinaciju lorlatiniba i umjerenog induktora enzima CYP3A4/5 modafinila (vidjeti dio 4.5).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lorlatiniba sa supstratima CYP3A4/5 uskog terapijskog indeksa, uključujući između ostalog alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonalna kontracepcijska sredstva, pimoziid, kinidin, sirolimus i takrolimus, budući da lorlatinib može smanjiti koncentraciju tih lijekova (vidjeti dio 4.5).

Plodnost i trudnoća

Muški bolesnici sa ženskim partnericama reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju, uključujući prezervativ, dok muški bolesnici s trudnim partnericama moraju koristiti prezervative tijekom liječenja lorlatinibom i još najmanje 14 tjedana nakon posljednje doze (vidjeti dio 4.6). Plodnost muškarca može biti smanjena tijekom liječenja lorlatinibom (vidjeti dio 5.3). Muškarci trebaju prije liječenja potražiti savjet o učinkovitom očuvanju plodnosti. Potrebno je savjetovati žene reproduktivne dobi da izbjegavaju trudnoću dok uzimaju lorlatinib. Tijekom liječenja lorlatinibom potrebna je visokoučinkovita nehormonalna metoda kontracepcije za bolesnice jer hormonalna kontracepcijska sredstva mogu postati neučinkovita zbog djelovanja lorlatiniba (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). Ako se ne može izbjeći hormonalna metoda kontracepcije, mora se koristiti prezervativ u kombinaciji s hormonalnom metodom. Potrebno je nastaviti s primjenom učinkovite kontracepcije najmanje 35 dana nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.6). Nije poznato utječe li lorlatinib na plodnost žena.

Nepodnošenje laktoze

Ovaj lijek sadrži laktozu kao pomoćnu tvar. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti od 25 mg ili 100 mg. Bolesnici na prehrani s niskim udjelom natrija trebaju znati da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

In vitro podaci pokazuju da se lorlatinib primarno metabolizira putem CYP3A4 i

uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT)1A4 s manjim doprinosima CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 i UGT1A3.

Učinak drugih lijekova na lorlatinib

Induktori CYP3A4/5

Rifampicin, snažan induktor CYP3A4/5, primijenjen peroralno u dozama od 600 mg jednom na dan tijekom 12 dana, smanjio je u zdravih dobrovoljaca za 85 % srednju vrijednost površine ispod krivulje lorlatiniba uz vremenski profil ekstrapoliran od nule do beskonačnog vremena (engl. *area under the curve from time zero to infinity*, AUC_{inf}) i C_{max} za 76 % kod pojedinačne peroralno primijenjene doze lorlatiniba od 100 mg, te su opažena i povećanja AST-a i ALT-a. Istodobna primjena lorlatiniba sa snažnim induktorima CYP3A4/5 (npr. rifampicinom, karbamazepinom, enzalutamidom, mitotanom, fenitoinom i gospinom travom) može smanjiti koncentracije lorlatiniba u plazmi. Primjena snažnog induktora CYP3A4/5 s lorlatinibom je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Nisu zabilježene klinički značajne promjene u rezultatima pretraga jetrene funkcije nakon primjene kombinacije pojedinačne peroralne doze lorlatiniba od 100 mg i umjerenog induktora enzima CYP3A4/5 modafinila (400 mg jednom na dan tijekom 19 dana) u zdravih dobrovoljaca. Istodobna primjena modafinila nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku lorlatiniba.

Inhibitori CYP3A4/5

Itrakonazol, snažan inhibitor CYP3A4/5, primijenjen peroralno u dozama od 200 mg jednom na dan tijekom 5 dana povećao je u zdravih dobrovoljaca srednju vrijednost AUC_{inf} lorlatiniba za 42 % i C_{max} za 24 % kod pojedinačne peroralne doze lorlatiniba od 100 mg. Istodobna primjena lorlatiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4/5 (npr. boceprevirom, kobicistatom, itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, troleandomicinom, vorikonazolom, ritonaviro, paritaprevirom u kombinaciji s ritonaviro i ombitasvirom i/ili dasabuvirom te ritonaviro u kombinaciji bilo s elvitegravirom, indinavirom, lopinavirom ili tipranavirom) može povećati koncentracije lorlatiniba u plazmi. Proizvodi koji sadrže grejpfrut također mogu povećati koncentracije lorlatiniba u plazmi te ih je potrebno izbjegavati. Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu nekog drugog lijeka koji ima manji potencijal za inhibiciju CYP3A4/5. Ako se istodobno mora primijeniti snažan inhibitor CYP3A4/5, preporučuje se smanjenje doze lorlatiniba (vidjeti dio 4.2).

Učinak lorlatiniba na druge lijekove

Supstrati CYP3A4/5

In vitro ispitivanja pokazala su da je lorlatinib o vremenu ovisan inhibitor, a također i induktor CYP3A4/5. Lorlatinib primijenjen u dozi od 150 mg peroralno jednom na dan tijekom 15 dana smanjio je AUC_{inf} i C_{max} pojedinačne peroralno primijenjene doze od 2 mg midazolama (supstrat osjetljiv na CYP3A) za 61 % odnosno 50 %; dakle, lorlatinib je umjereni induktor CYP3A. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu lorlatiniba sa supstratima CYP3A4/5 uskog terapijskog indeksa, uključujući između ostalog alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonalna kontracepcijska sredstva, pimozi, kinidin, sirolimus i takrolimus, budući da lorlatinib može smanjiti koncentraciju tih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Supstrati enzima CYP2B6

Lorlatinib primijenjen u dozi od 100 mg jednom na dan tijekom 15 dana smanjio je AUC_{inf} i C_{max} pojedinačne peroralno primijenjene doze od 100 mg bupropiona (kombinirani supstrat enzima CYP2B6 i CYP3A4) za 49,5 % odnosno 53 %. Prema tome, lorlatinib je slab induktor enzima CYP2B6 i nije potrebna prilagodba doze kada se lorlatinib primjenjuje u kombinaciji s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju putem enzima CYP2B6.

Supstrati enzima CYP2C9

Lorlatinib primijenjen u dozi od 100 mg jednom na dan tijekom 15 dana smanjio je AUC_{inf} i C_{max} pojedinačne peroralno primijenjene doze od 500 mg tolbutamida (supstrat osjetljiv na enzim CYP2C9) za 43 % odnosno 15 %. Prema tome, lorlatinib je slab induktor enzima CYP2C9 i nije potrebna prilagodba doze lijekova koji se uglavnom metaboliziraju putem enzima CYP2C9. Međutim, u slučaju istodobnog liječenja lijekovima s uskim terapijskim indeksom koji se metaboliziraju putem enzima CYP2C9 (npr. kumarinski antikoagulansi) bolesnike je potrebno pratiti.

Supstrati UGT-a

Lorlatinib primijenjen u dozi od 100 mg jednom na dan tijekom 15 dana smanjio je AUC_{inf} i C_{max} pojedinačne peroralno primijenjene doze od 500 mg acetaminofena (supstrata UGT-a, SULT-a te enzima CYP1A2, 2A6, 2D6 i 3A4) za 45 % odnosno 28 %. Prema tome, lorlatinib je slab induktor UGT-a i nije potrebna prilagodba doze lijekova koji se uglavnom metaboliziraju putem UGT-a. Međutim, u slučaju istodobnog liječenja lijekovima s uskim terapijskim indeksom koji se metaboliziraju putem UGT-a bolesnike je potrebno pratiti.

Supstrati P-glikoproteina

Lorlatinib primijenjen u dozi od 100 mg jednom na dan tijekom 15 dana smanjio je AUC_{inf} i C_{max} pojedinačne peroralno primijenjene doze od 60 mg feksofenadina [supstrat osjetljiv na P-glikoprotein (P-gp)] za 67 % odnosno 63 %. Prema tome, lorlatinib je umjeren induktor P-gp-a. Potrebno je oprez kada se lijekovi s uskim terapijskim indeksom koji su supstrati P-gp-a (npr. digoksin, dabigatraneteksilat) primjenjuju u kombinaciji s lorlatinibom zbog mogućih smanjenih koncentracija navedenih supstrata u plazmi.

In vitro ispitivanja inhibicija i indukcija drugih enzima CYP

In vitro lorlatinib ima mali potencijal za uzrokovanje interakcija lijekova indukcijom CYP1A2.

In vitro ispitivanja s prijenosnicima lijekova, isključujući P-gp

In vitro ispitivanja pokazala su da lorlatinib može imati potencijal za inhibiciju proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP, u probavnom traktu), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 i OAT3 pri klinički značajnim koncentracijama. Lorlatinib se u kombinaciji sa supstratima BCRP-a, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 i OAT3 mora primjenjivati uz oprez, jer se klinički značajne promjene u izloženosti navedenim supstratima u plazmi ne mogu isključiti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok primaju lorlatinib. Bolesnice moraju koristiti visokoučinkovitu nehormonalnu kontracepciju tijekom liječenja lorlatinibom jer hormonalna kontracepcijska sredstva mogu postati neučinkovita zbog djelovanja lorlatiniba (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Ako se ne može izbjeći hormonalna metoda kontracepcije, mora se koristiti prezervativ u kombinaciji s hormonalnom metodom. Potrebno je nastaviti s primjenom učinkovite kontracepcije još najmanje 35 dana nakon završetka terapije.

Muški bolesnici sa ženskim partnericama reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju, uključujući prezervativ, dok muški bolesnici s trudnim partnericama moraju koristiti prezervative tijekom liječenja lorlatinibom i još najmanje 14 tjedana nakon posljednje doze.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su embriofetalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nema podataka o primjeni lorlatiniba u trudnica. Lorlatinib može naštetiti fetusu ako se primjenjuje u trudnica.

Ne preporučuje se koristiti lorlatinib tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se lorlatinib i njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Lorlatinib se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lorlatinibom i tijekom 7 dana nakon posljednje doze.

Plodnost

Na temelju nekliničkih rezultata o sigurnosti primjene, plodnost muškarca može biti smanjena tijekom liječenja lorlatinibom (vidjeti dio 5.3). Nije poznato utječe li lorlatinib na plodnost žena. Muškarci trebaju prije liječenja potražiti savjet o učinkovitom očuvanju plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lorlatinib umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nužan je oprez pri upravljanju vozilima ili strojevima budući da se u bolesnika mogu pojaviti učinci na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave bile su hiperkolesterolemija (81,1 %), hipertrigliceridemija (67,2 %), edem (55,7 %), periferna neuropatija (43,7 %), povećana tjelesna težina (30,9 %), učinci na kognitivne funkcije (27,7 %), umor (27,3 %), artralgiya (23,5 %), proljev (22,9 %) i učinci na raspoloženje (21,0 %).

Ozbiljne nuspojave prijavljene su u 7,4 % bolesnika koji su primali lorlatinib. Najčešće ozbiljne nuspojave bile su učinci na kognitivne funkcije i pneumonitis.

Smanjenja doze zbog nuspojava provedena su u 20,0 % bolesnika koji su primali lorlatinib. Najčešće nuspojave koje su dovele do smanjenja doze bile su edem i periferna neuropatija. Trajni prekid liječenja povezan s nuspojavama dogodio se u 3,2 % bolesnika koji su primali lorlatinib. Najučestalije nuspojave koje su dovele do trajnih prekida liječenja bili su učinci na kognitivne funkcije, periferna neuropatija, pneumonitis i psihotični učinci.

Tablični popis nuspojava

Tablica 2 prikazuje nuspojave koje su se pojavile u 476 odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC), liječenih lorlatinibom u dozi od 100 mg jednom na dan, iz ispitivanja A (N=327) i ispitivanja CROWN (N=149).

Nuspojave navedene u tablici 2 prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti na temelju sljedeće podjele: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema medicinskoj ozbiljnosti.

Tablica 2. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava i nuspojave	Kategorija učestalosti	Svi stupnjevi %	3.-4. stupanj %
Poremećaji krvi i limfnog sustava Anemija	Vrlo često	18,5	4,2
Poremećaji metabolizma i prehrane Hiperkolesterolemija ^a Hipertrigliceridemija ^b Hiperglikemija	Vrlo često Vrlo često Često	81,1 67,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Psihijatrijski poremećaji Učinci na raspoloženje ^c Psihotični učinci ^d Promjene mentalnog stanja	Vrlo često Često Često	21,0 6,5 2,0	1,5 0,4 1,7
Poremećaji živčanog sustava Učinci na kognitivne funkcije ^e Periferna neuropatija ^f Glavobolja Učinci na govor ^g	Vrlo često Vrlo često Vrlo često Često	27,7 43,7 17,9 8,2	2,9 2,7 0,6 0,6
Poremećaji oka Poremećaj vida ^h	Vrlo često	17,2	0,2
Krvožilni poremećaji Hipertenzija	Vrlo često	13,0	6,1
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja Pneumonitis ⁱ	Često	1,9	0,6
Poremećaji probavnog sustava Proljev Mučnina Zatvor	Vrlo često Vrlo često Vrlo često	22,9 17,6 17,4	1,5 0,6 0,2
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Osip ^j	Vrlo često	13,7	0,2
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava Proteinurija	Često	3,4	0,4
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva Artralgija Mialgija ^k	Vrlo često Vrlo često	23,5 19,3	0,8 0,2
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene Edem ^l Umor ^m	Vrlo često Vrlo često	55,7 27,3	2,7 1,3
Pretrage Povećana tjelesna težina Povećane razine lipaze Povećane razine amilaze Produljenje PR intervala na EKG-u	Vrlo često Vrlo često Vrlo često Manje često	30,9 12,4 11,3 0,8	10,1 6,9 2,7 0

U tablici iznad, nuspojave koje predstavljaju isti medicinski pojam ili stanje svrstane su u istu skupinu i prijavljene kao jedna nuspojava. Nazivi koji su zapravo zabilježeni u ispitivanjima i koji pridonose određenoj nuspojavi navedeni su u zagradama, kao što je prikazano u nastavku.

^a Hiperkolesterolemija (uključuje povećane razine kolesterola u krvi, hiperkolesterolemiju).

^b Hipertrigliceridemija (uključuje povećane razine triglicerida u krvi, hipertrigliceridemiju).

^c Učinci na raspoloženje (uključuju afektivni poremećaj, afektivnu labilnost, agresivnost, agitaciju, bijes, anksioznost, bipolarni poremećaj I, depresivno raspoloženje, depresiju, simptom depresije, euforično raspoloženje, razdražljivost, maniju, promijenjeno raspoloženje, promjene raspoloženja, napadaj panike, promjenu osobnosti, stres).

^d Psihotični učinci (uključuju slušnu halucinaciju, halucinaciju, vidnu halucinaciju).

- e Učinci na kognitivne funkcije (uključuju događaje iz klasifikacije organskih sustava navedene u dijelu „Poremećaji živčanog sustava“: amneziju, kognitivni poremećaj, demenciju, poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, mentalno oštećenje i također uključuju događaje iz klasifikacije organskih sustava navedene u dijelu „Psihijatrijski poremećaji“: deficit pažnje/hiperaktivni poremećaj, stanje konfuzije, delirij, dezorijentiranost, poremećaj čitanja). U sklopu ovih učinaka pojmovi iz klasifikacije organskih sustava navedeni u dijelu „Poremećaji živčanog sustava“ bili su češće zabilježeni od pojmova iz klasifikacije organskih sustava navedenih u dijelu „Psihijatrijski poremećaji“.
- f Periferna neuropatija (uključujući osjećaj žarenja, disesteziju, mravinjanje, poremećaj hoda, hipoesteziju, motoričku disfunkciju, mišićnu slabost, neuralgiju, perifernu neuropatiju, neurotoksičnost, paresteziju, perifernu motoričku neuropatiju, perifernu senzornu neuropatiju, paralizu peronealnog živca, senzorni poremećaj).
- g Učinci na govor (dizartrija, spori govor, poremećaj govora).
- h Poremećaj vida (uključujući diplopiju, fotofobiju, fotopsiju, zamućeni vid, smanjenu oštrinu vida, oštećenje vida, zamućenja u vidnom polju).
- i Pneumonitis (uključujući intersticijsku plućnu bolest, zasjenjenje na plućima, pneumonitis).
- j Osip (uključujući akneiformni dermatitis, makulopapularni osip, pruritični osip, osip).
- k Mialgija (uključujući bol u mišićno-koštanom sustavu, mialgiju).
- l Edem (uključujući generalizirani edem, edem, periferni edem, periferno oticanje, oticanje).
- m Umor (uključujući asteniju, umor).

Opis odabranih nuspojava

Hiperkolesterolemija/hipertrigliceridemija

Nuspojave povećanih razina kolesterola ili triglicerida u serumu zabilježene su u 81,1 % odnosno 67,2 % bolesnika. Među njima, blage ili umjerene nuspojave hiperkolesterolemije ili hipertrigliceridemije pojavile su se u 62,8 %, odnosno 47,9 % bolesnika (vidjeti dio 4.4). Medijan vremena do pojave hiperkolesterolemije iznosio je 15 dana, jednako kao i do pojave hipertrigliceridemije (hiperkolesterolemija raspon: od 1 do 784 dana; hipertrigliceridemija raspon: od 1 do 796 dana). Medijan trajanja hiperkolesterolemije i hipertrigliceridemije iznosio je 451 dan, odnosno 427 dana.

Učinci na središnji živčani sustav

Nuspojave u središnjem živčanom sustavu bile su prvenstveno učinci na kognitivne funkcije (27,7 %), učinci na raspoloženje (21,0 %), učinci na govor (8,2 %) i psihotični učinci (6,5 %) te su uglavnom bile blage, prolazne i povukle su se spontano pri odgodi u primjeni doze i/ili smanjenju doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Najčešći učinak na kognitivnu funkciju bilo kojeg stupnja bio je poremećaj pamćenja (11,3 %), a najčešće nuspojave 3. ili 4. stupnja bile su stanje konfuzije i kognitivni poremećaj (1,7 % odnosno 0,8 %). Najčešći učinak na raspoloženje bilo kojeg stupnja bila je anksioznost (6,5 %), dok su najčešće nuspojave 3. i 4. stupnja bile razdražljivost i depresija (0,8 % odnosno 0,4 %). Najčešći učinak na govor bilo kojeg stupnja bila je dizartrija (4,0 %), a nuspojave 3. ili 4. stupnja bile su dizartrija, spori govor i poremećaj govora (0,2 % svaki). Najčešći psihotični učinak bilo kojeg stupnja bila je halucinacija (3,7 %), dok su najčešće nuspojave 3. ili 4. stupnja bile halucinacija, slušna halucinacija i vidna halucinacija (svaka 0,3 %). Medijan vremena do pojave učinka na kognitivnu funkciju, učinka na raspoloženje, učinka na govor i psihotičnog učinka iznosio je 109, 43, 49 odnosno 23 dana. Medijan trajanja učinka na kognitivnu funkciju, učinka na raspoloženje, učinka na govor i psihotičnog učinka iznosio je 223, 143, 147 odnosno 74 dana.

Hipertenzija

Nuspojave hipertenzije prijavljene su u 13 % bolesnika uključenih u ispitivanje A i CROWN (B7461006). Među njima su se blage ili umjerene nuspojave hipertenzije pojavile u 6,9 % bolesnika (vidjeti dio 4.4). Medijan vremena do pojave hipertenzije iznosio je 208 dana (raspon: 1 do 1028 dana). Medijan trajanja hipertenzije iznosio je 219 dana.

Hiperglikemija

Nuspojave hiperglikemije prijavljene su u 9,2 % bolesnika uključenih u ispitivanje A i CROWN (B7461006). Među njima su se blage ili umjerene nuspojave hiperglikemije pojavile u 6,1% bolesnika (vidjeti dio 4.4). Medijan vremena do pojave hiperglikemije iznosio je 145 dana (raspon: 1 do 1058 dana). Medijan trajanja hiperglikemije iznosio je 113 dana.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Liječenje predoziranja sastoji se od općih potpornih mjera. S obzirom na učinak na PR-interval ovisan o dozi, preporučuje se praćenje EKG-a. Ne postoji antidot za lorlatinib.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01ED05

Mehanizam djelovanja

Lorlatinib je selektivan, adenozin trifosfat (ATP)-kompetitivan inhibitor ALK i c-ros onkogen 1 (ROS1) tirozin kinaza.

U nekliničkim ispitivanjima lorlatinib je inhibirao katalitičke aktivnosti nemutiranog ALK-a i klinički značajnih mutiranih ALK kinaza u testovima temeljenim na rekombinantnim enzimima i stanicama. Lorlatinib je pokazao izrazitu antitumorsku aktivnost u miševa koji nose tumorske ksenografe koji izražavaju EML4 (engl. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) fuzije s ALK-inačicom 1 (v1), uključujući mutacije ALK-a L1196M, G1269A, G1202R i I1171T. Za dvije od navedenih mutacija ALK-a, G1202R i I1171T, poznato je da omogućuju rezistenciju na alektinib, brigatinib, ceritinib i krizotinib. Lorlatinib je ujedno pokazao sposobnost prolaska kroz krvno-moždanu barijeru. Lorlatinib je pokazao aktivnost u miševa koji nose ortotopne implantate tumora na mozgu EML4-ALK ili EML4-ALK^{L1196M}.

Klinička djelotvornost

Prethodno neliječeni uznapredovali NSCLC pozitivan na ALK (ispitivanje CROWN)

Djelotvornost lorlatiniba u liječenju bolesnika s NSCLC-om pozitivnim na ALK koji prethodno nisu primili sistemsku terapiju za metastatsku bolest dokazana je u otvorenom, randomiziranom, aktivnim komparatorom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju B7461006 (ispitivanje CROWN). Bolesnici su morali imati funkcionalni status od 0-2 prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) i NSCLC pozitivan na ALK utvrđen testom VENTANA ALK (D5F3) CDx. Uvjete za uključivanje u ispitivanje ispunjavali su neurološki stabilni bolesnici s liječenim ili neliječenim asimptomatskim metastazama u središnjem živčanom sustavu, uključujući leptomeningealne metastaze. Bolesnici su morali završiti s terapijom zračenjem, uključujući stereotaktičko ili djelomično zračenje mozga unutar 2 tjedna prije randomizacije; zračenje cijelog mozga unutar 4 tjedna prije randomizacije.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali lorlatinib u dozi od 100 mg peroralno jednom na dan ili krizotinib u dozi od 250 mg peroralno dva puta na dan. Randomizacija bolesnika bila je raslojena prema etničkom porijeklu (azijsko naspram neazijskog) i prisutnosti ili odsutnosti metastaza u središnjem živčanom sustavu na početku ispitivanja. Liječenje obiju skupina nastavilo se do napredovanja bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Glavna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez napredovanja bolesti utvrđeno slijepom neovisnom centralnom procjenom prema

Kriterijima za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST) verzije 1.1 (v1.1). Dodatne mjere ishoda za djelotvornost bile su ukupno preživljenje, preživljenje bez napredovanja bolesti prema procjeni ispitivača, drugo preživljenje bez napredovanja bolesti i podaci povezani s procjenom tumora prema slijepoj neovisnoj centralnoj procjeni, uključujući stopu objektivnog odgovora, trajanje odgovora i vrijeme do intrakranijalne progresije. U bolesnika s metastazama u središnjem živčanom sustavu na početku ispitivanja, dodatne mjere ishoda bile su stopa objektivnog intrakranijalnog odgovora i trajanje intrakranijalnog odgovora, sve prema slijepoj neovisnoj centralnoj procjeni.

Ukupno je 296 bolesnika bilo randomizirano u skupinu koja je primala lorlatinib (n=149) ili krizotinib (n=147). Demografske značajke cjelokupne ispitivane populacije bile su: medijan dobi 59 godina (raspon: 26 do 90 godina), dob \geq 65 godina (35 %), 59 % žena te 49 % bolesnika bijele, 44 % bolesnika azijske i 0,3 % bolesnika crne rase. Većina bolesnika je imala adenokarcinom (95 %) i nikad nisu pušili (59 %). Metastaze u središnjem živčanom sustavu utvrđene slijepom neovisnom centralnom procjenom neuroradiologa bile su prisutne u 26 % (n=78) bolesnika: među njima je 30 bolesnika imalo mjerljive lezije u središnjem živčanom sustavu.

Rezultati iz ispitivanja CROWN sažeto su prikazani u tablici 3. Do datuma završetka prikupljanja podataka podaci o ukupnom preživljenju i drugom preživljenju bez napredovanja bolesti nisu bili spremni.

Tablica 3. Ukupni rezultati djelotvornosti u ispitivanju CROWN

Parametar djelotvornosti	Lorlatinib N=149	Krizotinib N=147
Medijan trajanja praćenja, mjeseci (95 % CI)^a	18 (16, 20)	15 (13, 18)
Preživljenje bez napredovanja bolesti prema slijepoj neovisnoj centralnoj procjeni		
Broj bolesnika s događajem, n (%)	41 (28 %)	86 (59 %)
Progresivna bolest, n (%)	32 (22 %)	82 (56 %)
Smrtni slučajevi, n (%)	9 (6 %)	4 (3 %)
Medijan, mjeseci (95 % CI) ^a	NP (NP, NP)	9 (8, 11)
Omjer hazarda (95 % CI) ^b	0,28 (0,19; 0,41)	
p-vrijednost*	< 0,0001	
Ukupno preživljenje		
Broj bolesnika s događajem, n (%)	23 (15 %)	28 (19 %)
Medijan, mjeseci (95 % CI) ^a	NP (NP, NP)	NP (NP, NP)
Omjer hazarda (95 % CI) ^b	0,72 (0,41; 1,25)	
Preživljenje bez napredovanja bolesti prema procjeni ispitivača		
Broj bolesnika s događajem, n (%)	40 (27 %)	104 (71 %)
Progresivna bolest, n (%)	34 (23 %)	99 (67 %)
Smrtni slučajevi, n (%)	6 (4 %)	5 (3 %)
Medijan, mjeseci (95 % CI) ^a	NP (NP, NP)	9 (7, 11)
Omjer hazarda (95 % CI) ^b	0,21 (0,14; 0,31)	
p-vrijednost*	< 0,0001	
Ukupan odgovor prema slijepoj neovisnoj centralnoj procjeni		
Stopa ukupnog odgovora, n (%) (95% CI) ^c	113 (76 %) (68, 83)	85 (58 %) (49, 66)
Vrijeme do intrakranijalne progresije		
Medijan, mjeseci (95 % CI) ^a	NP (NP, NP)	16,6 (11, NP)
Omjer hazarda (95 % CI) ^b	0,07 (0,03; 0,17)	
Trajanje odgovora		
Broj bolesnika s odgovorom, n	113	85
Medijan, mjeseci (95 % CI) ^a	NP (NP, NP)	11 (9, 13)

Parametar djelotvornosti	Lorlatinib N=149	Krizotinib N=147
Ukupni intrakranijalni odgovor u bolesnika s mjerljivim lezijama u središnjem živčanom sustavu na početku ispitivanja	N=17	N=13
Stopa intrakranijalnog odgovora, n (%)	14 (82 %)	3 (23 %)
(95 % CI) ^c	(57, 96)	(5, 54)
Potpuni odgovor	71 %	8 %
Trajanje odgovora		
Broj bolesnika s odgovorom	14	3
Medijan, mjeseci (95 % CI) ^a	NP (NP, NP)	10 (9, 11)
Ukupni intrakranijalni odgovor u bolesnika s bilo kakvim mjerljivim ili nemjerljivim lezijama u središnjem živčanom sustavu na početku ispitivanja	N=38	N=40
Stopa intrakranijalnog odgovora, n (%)	25 (66 %)	8 (20 %)
(95 % CI) ^c	(49, 80)	(9, 36)
Potpuni odgovor	61 %	15 %
Trajanje odgovora		
Broj bolesnika s odgovorom	25	8
Medijan, mjeseci (95 % CI) ^a	NP (NP, NP)	9 (6, 11)

Kratice: CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); N/n=broj bolesnika; NP=nije procjenjivo.

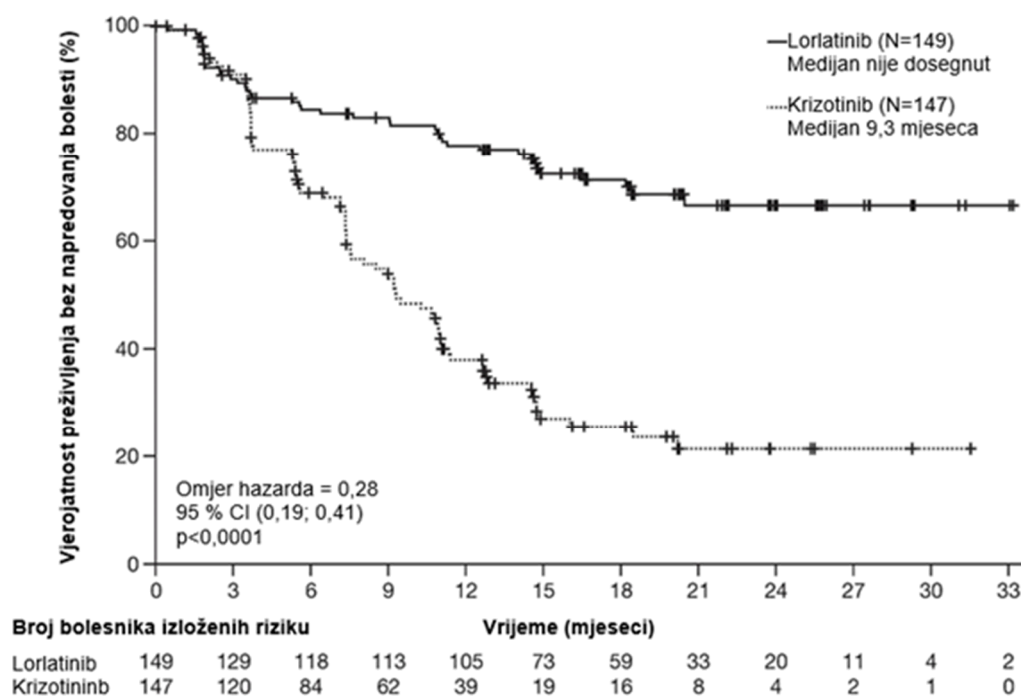
* p-vrijednost na temelju jednostranog stratificiranog log-rang testa.

^a Na temelju metode Brookmeyera i Crowleya.

^b Omjer hazarda temelji se na Coxovom modelu proporcionalnih hazarda; pod proporcionalnim hazardima, omjer hazarda < 1 ukazuje na smanjenje stope hazarda u korist lorlatiniba.

^c Primjenom egzaktno metode na temelju binomske distribucije.

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez napredovanja bolesti prema slijepoj neovisnoj centralnoj procjeni u ispitivanju CROWN



Kratice: CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); N=broj bolesnika.

Korist od liječenja lorlatinibom bila je usporediva među podskupinama početnih značajki bolesnika i bolesti, uključujući bolesnike s metastazama u središnjem živčanom sustavu na početku ispitivanja (n=38, omjer hazarda=0,2; 95 % CI: 0,10-0,43) i bolesnike bez metastaza u središnjem živčanom sustavu na početku ispitivanja (n=111, omjer hazarda=0,32; 95 % CI: 0,20-0,49).

Uznapredovali NSCLC pozitivan na ALK prethodno liječen s inhibitorom kinaze ALK

Primjena lorlatiniba u liječenju uznapredovalog NSCLC-a pozitivnog na ALK nakon liječenja najmanje jednim inhibitorom tirozin kinaze ALK druge generacije, ispitivana je u ispitivanju A, multicentričnom ispitivanju faze 1/2 s jednom skupinom. Ukupno 139 bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om pozitivnim na ALK nakon liječenja najmanje jednim inhibitorom tirozin kinaze ALK druge generacije bilo je uključeno u dio ispitivanja faze 2. Bolesnici su neprekidno primali lorlatinib u preporučenoj dozi od 100 mg peroralno jednom na dan.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u dijelu ispitivanja faze 2 bila je stopa objektivnog odgovora, uključujući intrakranijalnu (IK) stopu objektivnog odgovora, prema neovisnoj središnjoj procjeni u skladu s modificiranim RECIST-om, v1.1. Sekundarne mjere ishoda uključivale su trajanje odgovora, trajanje IK odgovora, vrijeme do prvog tumorskog odgovora i preživljenje bez napredovanja bolesti.

Demografski podaci za 139 bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om pozitivnim na ALK nakon liječenja najmanje jednim inhibitorom tirozin kinaze ALK druge generacije pokazuju da je među bolesnicima bilo 56 % žena, 48 % bijelaca, 38 % osoba azijskog porijekla, medijan dobi bio je 53 godine (u rasponu od 29 do 83 godine) dok je 16 % bolesnika imalo ≥ 65 godina. U 96 % bolesnika funkcionalni status prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) na početku ispitivanja iznosio je 0 ili 1. Na početku ispitivanja metastaze u mozgu bile su prisutne u 67 % bolesnika. Od 139 bolesnika, 20 % prethodno je primilo 1 inhibitor tirozin kinaze ALK, ne uključujući krizotinib, 47 % prethodno je primilo 2 inhibitora tirozin kinaze ALK, a 33% je prethodno primilo 3 ili više inhibitora tirozin kinaze ALK.

Glavni rezultati djelotvornosti za ispitivanje A navedeni su u tablicama 4 i 5.

Tablica 4. Ukupni rezultati djelotvornosti u ispitivanju A prema prethodnom liječenju

Parametar djelotvornosti	Jedan prethodan TKI ALK^a s prethodnom kemoterapijom ili bez nje (N = 28)	Dva ili više prethodnih TKI ALK s prethodnom kemoterapijom ili bez nje (N = 111)
Stopa objektivnog odgovora ^b (95 % CI)	42,9 % (24,5; 62,8)	39,6 % (30,5; 49,4)
potpuni odgovor, n	1	2
djelomični odgovor, n	11	42
Trajanje odgovora medijan, mjeseci (95 % CI)	5,6 (4,2; ND)	9,9 (5,7; 24,4)
Preživljenje bez napredovanja bolesti medijan, mjeseci (95 % CI)	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)

Kratice: ALK=kinaza anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*); CI=interval pouzdanosti; ICR=neovisna središnja procjena (engl. *Independent Central Review*); N/n=broj bolesnika; ND=nije dostignuto; TKI=inhibitor tirozin kinaze.

^a Alektinib, brigatinib ili ceritinib.

^b Prema ICR-u.

Tablica 5. Rezultati intrakranijalne* djelotvornosti u ispitivanju A prema prethodnom liječenju

Parametar djelotvornosti	Jedan prethodan TKI ALK ^a s prethodnom kemoterapijom ili bez nje	Dva ili više prethodnih TKI ALK s prethodnom kemoterapijom ili bez nje
	(N = 9)	(N = 48)
Stopa objektivnog odgovora ^b (95 % CI)	66,7 % (29,9; 92,5)	52,1 % (37,2; 66,7)
potpuni odgovor, n	2	10
djelomični odgovor, n	4	15
Trajanje intrakranijalnog odgovora medijan, mjeseci (95 % CI)	ND (4,1; ND)	12,4 (6,0; ND)

Kratice: ALK=kinaza anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*); CI=interval pouzdanosti; ICR=neovisna središnja procjena (engl. *Independent Central Review*); N/n=broj bolesnika; ND=nije dostignuto; TKI=inhibitor tirozin kinaze.

* U bolesnika s najmanje jednom mjerljivom metastazom u mozgu na početku ispitivanja.

^a Alektinib, brigatinib ili ceritinib.

^b Prema ICR-u.

Što se tiče ukupne djelotvornosti u populaciji od 139 bolesnika, 56 bolesnika imalo je objektivni odgovor potvrđen neovisnom središnjom procjenom s medijanom vremena do prvog tumorskog odgovora od 1,4 mjeseca (u rasponu od 1,2 do 16,6 mjeseci). Stopa objektivnog odgovora za osobe azijskog porijekla iznosila je 49,1 % (95 % CI: 35,1; 63,2) i 31,5 % za osobe koje nisu azijskog porijekla (95 % CI: 21,1; 43,4). Među 31 bolesnikom s objektivnim IK tumorskim odgovorom i najmanje jednom mjerljivom metastazom u mozgu na početku ispitivanja potvrđenom neovisnom središnjom procjenom, medijan vremena do prvog IK tumorskog odgovora iznosio je 1,4 mjeseca (u rasponu od 1,2 do 16,2 mjeseca). Stopa IK objektivnog odgovora iznosila je 54,5 % za osobe azijskog porijekla (95 % CI: 32,2; 75,6) i 46,4 % za osobe koje nisu azijskog porijekla (95 % CI: 27,5; 66,1).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lorlatiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije za karcinom pluća (karcinom malih i nemalih stanica) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”.

To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vršne koncentracije lorlatiniba u plazmi dosegnute su brzo, s medijanom T_{max} od 1,2 sata nakon primjene pojedinačne doze od 100 mg i 2,0 sata nakon višestrukog doziranja od 100 mg jednom na dan.

Nakon peroralne primjene tableta lorlatiniba srednja vrijednost apsolutne bioraspodivnosti iznosi 80,8 % (90 % CI: 75,7; 86,2) u usporedbi s intravenskom primjenom.

Primjena lorlatiniba s visokokaloričnim obrokom s visokim udjelom masti rezultirala je 5 % većom izloženosti u usporedbi s primjenom natašte. Lorlatinib se može primijeniti s hranom ili bez hrane.

Pri dozi od 100 mg primijenjenoj jednom na dan geometrijska sredina (% koeficijent varijacije) vršne koncentracije u plazmi iznosila je 577 (42) ng/ml, dok je AUC_{24} iznosio 5650 (39) ng h/ml u bolesnika s rakom. Geometrijska sredina (% koeficijent varijacije) klirensa nakon peroralne primjene iznosila je 17,7 (39) l/h.

Distribucija

In vitro vezanje lorlatiniba na proteine ljudske plazme iznosi 66 % s umjerenim vezanjem na albumin ili na α_1 -kiselu glikoprotein.

Biotransformacija

U ljudi lorlatinib podliježe oksidaciji i glukuronidaciji kao primarnim metaboličkim putevima. *In vitro* podaci pokazuju da se lorlatinib prvenstveno metabolizira putem CYP3A4 i UGT1A4 s manjim doprinosima CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 i UGT1A3.

U plazmi je metabolit benzoatne kiseline, dobiven oksidativnim cijepanjem amidnih i aromatskih eterskih veza lorlatiniba, opažen kao glavni metabolit odgovoran za 21 % cirkulirajuće radioaktivnosti. Metabolit oksidativnog cijepanja farmakološki je neaktivan.

Eliminacija

Nakon pojedinačne doze od 100 mg poluvijek lorlatiniba u plazmi bio je 23,6 sati. Procijenjeni efektivni poluvijek lorlatiniba u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže nakon završetka samoindukcije bio je 14,83 sati. Nakon peroralne primjene radioaktivno obilježene doze lorlatiniba od 100 mg, srednja vrijednost radioaktivnosti nađene u mokraći bila je 47,7 %, a u stolici 40,9 % te je srednja vrijednost ukupno nađene radioaktivnosti iznosila 88,6 %.

Nepromijenjeni lorlatinib bio je glavna komponenta u ljudskoj plazmi i stolici, te je činio 44 % odnosno 9,1 % ukupne radioaktivnosti. U mokraći je nađeno manje od 1 % nepromijenjenog lorlatiniba.

Nadalje, lorlatinib je induktor putem ljudskog receptora za pregnan X i ljudskog konstitutivnog receptora za androstan.

Linearnost/nelinearnost

Pri primjeni pojedinačne doze u rasponu doza od 10 do 200 mg, sistemska izloženost (AUC_{inf} i C_{max}) lorlatinibu povećavala se ovisno o dozi. Malo je podataka dostupno o primjeni doze u rasponu od 10 do 200 mg, no nije opaženo odstupanje od linearnosti za AUC_{inf} i C_{max} nakon pojedinačne doze.

Nakon višestruke primjene doze jednom na dan, C_{max} lorlatiniba povećavao se razmjerno primijenjenoj dozi, dok se AUC_{tau} povećao neznatno manje nego razmjerno kod primjene doze u rasponu od 10 do 200 mg jednom na dan.

Isto tako, izloženosti lorlatinibu u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže niže su od onih očekivanih kod farmakokinetike pojedinačne doze, što ukazuje na neto učinak autoindukcije ovisne o vremenu.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da se lorlatinib metabolizira u jetri, vjerojatno je da će oštećenje funkcije jetre povećati koncentracije lorlatiniba u plazmi. Provedena klinička ispitivanja isključila su bolesnike s AST-om ili ALT-om $> 2,5 \times GGN$, odnosno $> 5,0 \times GGN$ ako je to uzrokovano osnovnom malignom bolešću, ili s ukupnim bilirubinom $> 1,5 \times GGN$. Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da se izloženost lorlatinibu nije klinički značajno promijenila u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre

(n = 50). Ne preporučuju se prilagodbe doze za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre. Nisu dostupni podaci za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Manje od 1 % primijenjene doze nađeno je u obliku nepromijenjenog lorlatiniba u mokraći. Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da se izloženost lorlatinibu u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i vrijednosti C_{max} blago povećavaju kod pogoršanja funkcije bubrega na početku ispitivanja. Na temelju ispitivanja oštećenja funkcije bubrega ne preporučuju se prilagodbe početne doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega [eGFR temeljen na vrijednosti eGFR -a izvedenoj prema jednadžbi iz ispitivanja izmjene prehrane kod bubrežne bolesti (u ml/min/1,73 m²) × izmjerena površina tijela/1,73 ≥ 30 ml/min]. U ovom se ispitivanju vrijednost AUC_{inf} lorlatiniba povećala za 41 % u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (apsolutna vrijednost eGFR < 30 ml/min), u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega (apsolutna vrijednost eGFR ≥ 90 ml/min). Preporučuje se primjena smanjene doze lorlatiniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, npr. početna doza od 75 mg primijenjena peroralno jednom na dan (vidjeti dio 4.2). Nema podataka za bolesnike na bubrežnoj dijalizi.

Dob, spol, rasa, tjelesna težina i fenotip

Populacijske farmakokinetičke analize u bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om i u zdravih dobrovoljaca pokazuju da nema klinički značajnih učinaka dobi, spola, rase, tjelesne težine i fenotipova CYP3A5 i CYP2C19.

Elektrofiziologija srca

U ispitivanju A, 2 su bolesnika (0,7 %) imala apsolutne vrijednosti QT intervala korigiranog prema Fridericiji (QTcF) > 500 ms, dok je u 5 bolesnika (1,8 %) bila zabilježena promjena u QTcF intervalu od početne vrijednosti > 60 ms.

Nadalje, učinak pojedinačne peroralno primijenjene doze lorlatiniba (50 mg, 75 mg i 100 mg), uz primjenu 200 mg itrakonazola jednom na dan i bez te primjene, procijenjen je u dvosmjernom ukriženom ispitivanju na 16 zdravih dobrovoljaca. U ovom ispitivanju nisu opažena povećanja srednje vrijednosti korigiranog QT intervala pri srednjim vrijednostima zabilježenih koncentracija lorlatiniba.

U 295 bolesnika, koji su primali lorlatinib u preporučenoj dozi od 100 mg jednom na dan i obavili mjerenje EKG-om tijekom ispitivanja A, lorlatinib je ispitivan u populaciji bolesnika gdje nisu bili uključeni oni bolesnici koji su imali korigirani QT interval > 470 ms. U ispitivanoj populaciji, maksimalna srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti za PR interval iznosila je 16,4 ms (gornja granica dvostranog 90 %-tnog CI-a iznosila je 19,4 ms) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8). Od svih bolesnika njih 7 imalo je početnu vrijednost PR-a > 200 ms. Među 284 bolesnika s PR intervalom < 200 ms, 14% je imalo produljenje PR intervala ≥ 200 ms nakon početka uzimanja lorlatiniba. Produljenje PR intervala pokazalo je ovisnost o koncentraciji. Atrioventrikularni blok se pojavio u 1,0 % bolesnika.

U bolesnika koji razviju produljenje PR intervala može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

Glavne opažene toksičnosti bile su upale različitih tkiva (kože i vrata maternice u štakora te pluća, dušnika, kože, limfnih čvorova i/ili usne šupljine, uključujući mandibularnu kost u pasa; povezane s povišenim vrijednostima bijelih krvnih stanica, fibrinogena i/ili globulina te smanjenim vrijednostima albumina) i promjene u gušterači (s povišenim vrijednostima amilaza i lipaza), hepatobilijarnom sustavu (s povišenim vrijednostima jetrenih enzima), muškom reproduktivnom sustavu, kardiovaskularnom sustavu, bubrežima i probavnom traktu, perifernim živcima i središnjem živčanom

sustavu (potencijal za oštećenje kognitivnih funkcija) pri dozi koja odgovara kliničkoj izloženosti ljudi pri preporučenom doziranju. Promjene u krvnom tlaku i srčanoj frekvenciji te QRS-kompleksu i PR-intervalu bile su opažene i u životinja nakon akutnog doziranja (na temelju C_{max} pri izloženosti približno 2,6 puta većoj od kliničke izloženosti ljudi pri dozi od 100 mg nakon pojedinačne doze). Svi nalazi ciljnih organa s iznimkom hiperplazije žučovoda bili su djelomično do potpuno reverzibilni.

Genotoksičnost

Lorlatinib nije mutagen, ali je aneugeničan *in vitro* i *in vivo* s razinom pri kojoj nije uočen učinak za aneugeničnost koja je približno 16,5 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi pri dozi od 100 mg na temelju AUC-a.

Kancerogenost

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s lorlatinibom.

Reproduktivna toksičnost

U štakora i pasa opažene su degeneracija seminiferne tubula i/ili atrofija u testisima te epididimalne promjene (upala i/ili vakuolizacija). U pasa je opažena minimalna do blaga žljezdana atrofija u prostati pri dozi koja odgovara kliničkoj izloženosti ljudi pri preporučenom doziranju). Učinci na muške reproduktivne organe bili su djelomično do potpuno reverzibilni.

U ispitivanjima embriofetalne toksičnosti provedenim na štakorima i kunićima, opažene su povećana smrtnost embrija, smanjena tjelesna težina fetusa i malformacije. Morfološke abnormalnosti fetusa uključivale su zaokrenute udove, polidaktiliju, gastroshizu, malformaciju bubrega, kupolastu glavu, visoko nepce i dilataciju ventrikula mozga. Izloženost pri najnižim dozama koja je dovela do embriofetalnih učinaka u životinja odgovarala je, na temelju AUC-a, kliničkoj izloženosti ljudi pri dozi od 100 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
kalcijev hidrogenfosfat
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat

Film-ovojnica

hipromeloza
laktoza hidrat
makrogol
triacetin
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od OPA/Al/PVC-a s pokrovom od aluminijske folije sadrže 10 filmom obloženih tableta.

Lorviqua 25 mg filmom obložene tablete

Jedno pakiranje sadrži 90 filmom obloženih tableta u 9 blistera.

Lorviqua 100 mg filmom obložene tablete

Jedno pakiranje sadrži 30 filmom obloženih tableta u 3 blistera.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 6. svibnja 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 4. travnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti nakon stavljanja lijeka u promet (PAES): kako bi se dodatno utvrdila djelotvornost lorlatiniba u bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om pozitivnim na ALK koji nije prethodno liječen inhibitorom ALK-a, nositelj odobrenja će dostaviti rezultate, uključujući podatke o ukupnom preživljenju, ispitivanja CROWN faze III (B7461006) koje je usporedilo lorlatinib i krizotinib u istom okruženju prve linije liječenja. Izvješće kliničkog ispitivanja bit će dostavljeno do:	30. lipnja 2025.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdila djelotvornost lorlatiniba u bolesnika čija je bolest uznapredovala nakon alektiniba ili ceritiniba kao prve terapije TKI ALK, nositelj odobrenja treba provesti ispitivanje s jednom skupinom bolesnika u tom istom okruženju (B7461027) i dostaviti izvješće kliničkog ispitivanja do:	1 studenog 2024. .

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Lorviqua 25 mg filmom obložene tablete
lorlatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg lorlatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu (za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1355/003 90 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lorviqua 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lorviqua 25 mg tablete
lorlatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Lorviqua 100 mg filmom obložene tablete
lorlatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lorlatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu (za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1355/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lorviqua 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lorviqua 100 mg tablete
lorlatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Lorviqua 25 mg filmom obložene tablete Lorviqua 100 mg filmom obložene tablete lorlatinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lorviqua i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Lorviqua
3. Kako uzimati lijek Lorviqua
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Lorviqua
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lorviqua i za što se koristi

Što je Lorviqua

Lorviqua sadrži djelatnu tvar lorlatinib, lijek koji se koristi za liječenje odraslih osoba s uznapredovalim stadijima oblika raka pluća koji se zove „rak pluća nemalih stanica“ (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC). Lorviqua pripada skupini lijekova koji koče enzim koji se zove kinaza anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK). Lorviqua se isključivo daje bolesnicima s promjenom u genu za ALK, vidjeti „**Kako djeluje lijek Lorviqua**“ u nastavku.

Za što se Lorviqua koristi

Lijek Lorviqua se koristi za liječenje odraslih osoba s vrstom raka pluća koji se naziva rak pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC). Koristi se za liječenje Vašeg raka pluća ako je:

- pozitivan na ALK – to znači da Vaše stanice raka imaju pogrešku u genu koji stvara enzim koji se zove ALK (kinaza anaplastičnog limfoma), pogledajte „**Kako djeluje lijek Lorviqua**“ u nastavku, i
- uznapredovao.

Lijek Lorviqua Vam može biti propisan ako:

- niste prethodno bili liječeni inhibitorom ALK-a ili
- ako ste bili prethodno liječeni lijekom koji se zove alektinib ili ceritinib, koji su inhibitori ALK-a; ili
- ako ste bili prethodno liječeni krizotinibom nakon kojeg je bio primijenjen neki drugi inhibitor ALK-a.

Kako djeluje lijek Lorviqua

Lijek Lorviqua koči vrstu enzima koji se zove tirozin kinaza i potiče smrt stanica raka u bolesnika s promjenama u genima za ALK. Lorviqua se isključivo daje bolesnicima čija je bolest nastala zbog

promjene u genu za tirozin kinazu ALK.

Ako imate dodatnih pitanja u vezi s djelovanjem lijeka Lorviqua ili razlogom zašto Vam je ovaj lijek propisan, obratite se liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Lorviqua

Nemojte uzimati lijek Lorviqua

- ako ste alergični na lorlatinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate neki od sljedećih lijekova:
 - rifampicin (koristi se za liječenje tuberkuloze)
 - karbamazepin, fenitoin (koriste se za liječenje epilepsije)
 - enzalutamid (koristi se za liječenje raka prostate)
 - mitotan (koristi se za liječenje raka nadbubrežne žlijezde)
 - lijekove koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni pripravak).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Lorviqua:

- ako imate visoke razine kolesterola ili triglicerida u krvi
- ako imate visoke razine enzima poznatih kao amilaze ili lipaze u krvi ili stanje poput upale gušterače (pankreatitis) koje može povećati razine navedenih enzima
- ako imate problema sa srcem, uključujući zatajenje srca, sporu brzinu srčanih otkucaja ili ako rezultati elektrokardiograma (EKG-a) pokazuju da imate abnormalnu električnu aktivnost srca poznatu kao produljeni PR-interval ili AV blok
- ako kašljete, osjećate bol u prsnom košu, nedostatak zraka, pogoršanje dišnih simptoma ili ste prije imali plućnu bolest koja se zove pneumonitis
- ako imate visok krvni tlak
- ako imate visoku razinu šećera u krvi.

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Lorviqua.

Odmah se obratite svom liječniku ako se u Vas pojave sljedeći simptomi:

- problemi sa srcem. Odmah se obratite svom liječniku i obavijestite ga o promjenama u otkucajima srca (brzi ili spori), ako osjetite ošamućenost, nesvjesticu, omaglicu ili nedostatak zraka. Ovi simptomi mogu biti znakovi srčanih problema. Liječnik će možda provjeriti jesu li se u Vas pojavili srčani problemi tijekom liječenja lijekom Lorviqua. Ako rezultati odstupaju, liječnik će Vam možda smanjiti dozu lijeka Lorviqua ili prekinuti liječenje.
- problemi s govorom, otežan govor, uključujući nerazgovijetan ili spor govor. Liječnik će možda provesti dodatne preglede i smanjiti Vam dozu lijeka Lorviqua ili prekinuti liječenje.
- promjene mentalnog stanja, problemi s raspoloženjem ili pamćenjem, kao što su: promjena raspoloženja (uključujući depresiju, euforiju i nagle promjene raspoloženja), razdražljivost, agresivnost, uznemirenost, tjeskoba ili promjena u Vašoj osobnosti i epizode smetenosti ili gubitak kontakta sa stvarnošću, primjerice, ako vjerujete u nešto što nije stvarno, vidite ili čujete stvari koje ne postoje. Liječnik će možda provesti dodatne preglede i smanjiti Vam dozu lijeka Lorviqua ili prekinuti liječenje.
- bol u leđima ili abdomenu (trbuhu), žutilo kože i bjeloočnica (žutica), mučnina ili povraćanje. Ovi simptomi mogu biti znakovi upale gušterače (pankreatitisa). Liječnik će možda provesti dodatne preglede i možda će Vam smanjiti dozu lijeka Lorviqua.
- kašalj, bol u prsnom košu ili pogoršanje postojećih simptoma povezanih s disanjem. Liječnik će možda provesti dodatne preglede i liječiti Vas drugim lijekovima poput antibiotika i steroida. Liječnik će možda odlučiti smanjiti Vašu dozu lijeka Lorviqua ili prekinuti liječenje.
- glavobolje, omaglica, zamagljen vid, bol u prsnom košu ili nedostatak zraka. Ti simptomi mogu biti znakovi visokog krvnog tlaka. Liječnik će možda dalje ispitati Vaše stanje i liječiti Vas lijekovima za kontrolu krvnog tlaka. Liječnik će možda odlučiti smanjiti Vašu dozu lijeka Lorviqua ili prekinuti liječenje.

- osjećaj velike žeđi, veća potreba za mokrenjem nego što je to uobičajeno, osjećaj velike gladi, osjećaj mučnine, slabost ili umor, odnosno smetenost. Ti simptomi mogu biti znakovi visoke razine šećera u krvi. Liječnik će možda dalje ispitati Vaše stanje i liječiti Vas lijekovima za kontrolu šećera u krvi. Liječnik će možda odlučiti smanjiti Vašu dozu lijeka Lorviqua ili prekinuti liječenje.

Liječnik će možda obaviti dodatne procjene i odlučiti smanjiti dozu lijeka Lorviqua ili prekinuti liječenje ako:

- se u Vas pojave problemi s jetrom. Odmah obavijestite svog liječnika ako se osjećate neuobičajeno umorni, požute Vam koža i bjeloočnice, mokraća postane tamna ili smeđa (boje čaja), osjećate mučninu, povraćate ili Vam se apetit smanjio, imate bolove na desnoj strani trbuha, imate svrbež ili ako Vam modrice nastaju lakše nego obično. Liječnik će Vas možda poslati na krvne pretrage kako bi provjerio funkciju jetre.
- imate tegobe s bubrezima.

Za dodatne informacije pogledajte „**Moguće nuspojave**“ u dijelu 4.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se primjenjuje samo u odraslih osoba i ne smije se dati djeci i adolescentima.

Pretrage i pregledi

Obavit ćete krvne pretrage prije početka liječenja i tijekom liječenja. Te pretrage trebaju provjeriti razine kolesterola, triglicerida i enzima amilaze ili lipaze u krvi prije početka liječenja lijekom Lorviqua i redovito tijekom liječenja.

Drugi lijekovi i Lorviqua

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove i bezreceptne lijekove. To je potrebno jer Lorviqua može utjecati na način djelovanja nekih lijekova. Ujedno neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Lorviqua.

Ne smijete uzimati lijek Lorviqua s određenim lijekovima. Oni su navedeni na početku dijela 2 pod naslovom **Nemojte uzimati lijek Lorviqua**.

Posebice, obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- boceprevir – lijek koji se koristi za liječenje hepatitisa C
- bupropion – lijek koji se koristi za liječenje depresije ili pri odvikavanju od pušenja
- dihidroergotamin, ergotamin – lijekove koji se koriste za liječenje migrenskih glavobolja
- efavirenz, kobicistat, ritonavir, paritaprevir u kombinaciji s ritonavirovom i ombitasvirom i/ili dasabuvirom te ritonavir u kombinaciji bilo s elvitegravirom, indinavirom, lopinavirom ili tipranavirom – lijekovima koji se koriste za liječenje AIDS-a/HIV-a
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol – lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija, a također i troleandomicin, lijek koji se koristi za liječenje određenih vrsta bakterijskih infekcija
- kinidin – lijek koji se koristi za liječenje nepravilnih otkucaja srca i drugih problema sa srcem
- pimoizid – lijek koji se koristi za liječenje mentalnih zdravstvenih problema
- alfentanil i fentanil – lijekove koji se koriste za liječenje jake boli
- ciklosporin, sirolimus i takrolimus – lijekove koji se koriste kod transplantacije organa kako bi se spriječilo odbacivanje organa.

Lorviqua s hranom i pićem

Ne smijete piti sok od grejpfruta ili jesti grejpfrut za vrijeme liječenja lijekom Lorviqua jer oni mogu promijeniti količinu lijeka Lorviqua u Vašem tijelu.

Trudnoća, dojenje i plodnost

- Kontracepcija – informacije za žene

Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek. Ako možete imati djecu, morate koristiti visokoučinkovitu kontracepciju (na primjer kontracepciju dvostrukom barijerom kao što je kombinacija prezervativa i dijafragme) tijekom trajanja liječenja i najmanje 5 tjedana nakon prekida liječenja. Lorlatinib može smanjiti učinkovitost hormonalnih metoda kontracepcije (na primjer kontracepcijske tablete) i zato hormonalna kontracepcijska sredstva možda neće biti visokoučinkovita. Ako se hormonalna kontracepcija ne može izbjeći, mora se koristiti u kombinaciji s prezervativom. Posavjetujte se sa svojim liječnikom o odgovarajućim metodama kontracepcije za Vas i Vašeg partnera.

- Kontracepcija – informacije za muškarce

Tijekom liječenja lijekom Lorviqua Vaša partnerica ne smije zatrudnjeti jer ovaj lijek može naškoditi djetetu. Ako postoji mogućnost da Vaša partnerica zatrudni dok uzimate ovaj lijek, morate koristiti prezervativ tijekom liječenja i najmanje 14 tjedana nakon završetka terapije. Posavjetujte se sa svojim liječnikom o odgovarajućim metodama kontracepcije za Vas i Vašu partnericu.

- Trudnoća

- Ne smijete uzimati lijek Lorviqua ako ste trudni. To je zato jer taj lijek može naškoditi Vašem djetetu.
- Ako se Vaš partner liječi lijekom Lorviqua, mora koristiti prezervativ tijekom liječenja i najmanje 14 tjedana nakon završetka terapije.
- Ako zatrudnite dok uzimate lijek ili tijekom 5 tjedana nakon što ste uzeli svoju zadnju dozu, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

- Dojenje

Ne smijete dojiti dok uzimate ovaj lijek i tijekom 7 dana nakon zadnje doze. To je zato jer nije poznato može li lijek Lorviqua prijeći u majčino mlijeko i na taj način naškoditi Vašem djetetu.

- Plodnost

Lorviqua može utjecati na plodnost muškarca. Posavjetujte se sa svojim liječnikom o očuvanju plodnosti prije nego što uzmete lijek Lorviqua.

Upravljanje vozilima i strojevima

Trebate biti posebno oprezni pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima kada uzimate lijek Lorviqua zbog njegovog učinka na Vaše mentalno stanje.

Lorviqua sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Lorviqua sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti od 25 mg ili 100 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Lorviqua

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

- Preporučena doza je jedna tableta od 100 mg koja se uzima kroz usta jednom na dan.
- Uzimajte dozu u otprilike isto vrijeme svaki dan.
- Tablete možete uzeti s hranom ili između obroka s tim da uvijek izbjegavate grejpfrut i sok od grejpfruta.
- Progutajte tablete cijele i nemojte ih lomiti, žvakati ili rastopiti.

- S vremena na vrijeme liječnik Vam može smanjiti dozu, prekinuti liječenje na kraće vrijeme ili potpuno prekinuti liječenje ako se osjećate loše.

Ako povraćate nakon uzimanja lijeka Lorviqua

Ako povratite nakon uzimanja doze lijeka Lorviqua, nemojte uzeti dodatnu dozu, samo uzmite svoju sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako uzmete više lijeka Lorviqua nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah obavijestite o tome svog liječnika ili ljekarnika. Možda će Vam biti potrebna medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Lorviqua

Što trebate učiniti ako ste zaboravili uzeti tabletu ovisi o tome koliko vremena ima do Vaše sljedeće doze.

- Ako trebate uzeti svoju sljedeću dozu za 4 sata ili više, uzmite propuštenu tabletu čim se sjetite. Nakon toga uzmite sljedeću tabletu u uobičajeno vrijeme.
- Ako trebate uzeti svoju sljedeću dozu za manje od 4 sata, preskočite propuštenu tabletu. Nakon toga uzmite sljedeću tabletu u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Lorviqua

Važno je da uzimate lijek Lorviqua svaki dan dok god liječnik to traži od Vas. Ako ne možete uzeti lijek kako je liječnik propisao ili osjećate da ga više ne trebate, odmah razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava (pogledajte također dio 2 „**Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Lorviqua**“). Liječnik Vam može smanjiti dozu, prekinuti liječenje na kraće vrijeme ili potpuno prekinuti liječenje:

- kašalj, nedostatak zraka, bol u prsnoj koži ili pogoršanje problema s disanjem
- spor puls, (50 ili manje otkucaja u minuti), osjećaj umora, omaglice, nesvjestice ili gubljenje svijesti
- bol u trbuhu, bol u leđima, mučnina, povraćanje, svrbež ili žutilo kože i bjeloočnica
- promjene mentalnog stanja; promjene u umnoj aktivnosti uključujući smetenost, gubitak pamćenja, smanjenu mogućnost koncentracije; promjene u raspoloženju uključujući razdražljivost i nagle promjene raspoloženja; promjene u govoru uključujući otežan govor, kao što je nerazgovijetan ili spor govor; ili gubitak kontakta sa stvarnošću, primjerice, ako vjerujete u nešto što nije stvarno, vidite ili čujete stvari koje ne postoje

Druge nuspojave lijeka Lorviqua mogu uključivati:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- povećanje kolesterola i triglicerida (masnoće u Vašoj krvi koje se pokazuju tijekom krvnih pretraga)
- oticanje udova ili kože
- problemi s očima, poput poteškoće gledanja na jedno ili oba oka, dvostruke slike ili bljeskovi svjetla pred očima

- problemi sa živcima u rukama i nogama, kao što je bol, utrnulost, neuobičajeni osjeti poput žarenja ili bockanja, otežano hodanje ili poteškoće kod uobičajenih aktivnosti svakodnevnog života poput pisanja
- povećana razina enzima koji se zovu lipaze i/ili amilaze u krvi koja se pokazuje tijekom krvnih pretraga
- nizak broj crvenih krvnih stanica poznat pod nazivom anemija koji se pokazuje tijekom krvnih pretraga
- proljev
- zatvor
- bol u zglobovima
- dobivanje na težini
- glavobolja
- osip
- bol u mišićima
- povećanje krvnog tlaka

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- povećanje razine šećera u krvi
- višak bjelančevina u mokraći

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Lorviqua

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na foliji blistera i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili ima znakove neovlaštene uporabe.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lorviqua sadrži

- Djelatna tvar je lorlatinib.
Lorviqua 25 mg: jedna filmom obložena tableta (tableta) sadrži 25 mg lorlatiniba.
Lorviqua 100 mg: jedna filmom obložena tableta (tableta) sadrži 100 mg lorlatiniba.
- Pomoćne tvari su:
Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, kalcijev hidrogenfosfat, natrijev škroboglikolat, magnezijev stearat.
Film ovojnica: hipromeloza, laktoza hidrat, makrogol, triacetin, titanijev dioksid (E171), crni željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

Vidjeti „Lorviqua sadrži laktozu“ i „Lorviqua sadrži natrij“ u dijelu 2.

Kako Lorviqua izgleda i sadržaj pakiranja

Lorviqua 25 mg dostupna je u obliku okruglih svjetloružičastih filmom obloženih tableta s utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani te „25“ i „LLN“ na drugoj strani.

Lorviqua 25 mg dostupna je u blisterima s po 10 tableta koji se nalaze u pakiranjima od 90 tableta (9 blistera).

Lorviqua 100 mg dostupna je u obliku ovalnih tamnoružičastih filmom obloženih tableta s utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani i „LLN 100“ na drugoj strani.

Lorviqua 100 mg dostupna je u blisterima s po 10 tableta koji se nalaze u pakiranjima od 30 tableta (3 blistera).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 A.E.
Τηλ: + 30 210 6785800

España

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

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
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

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 4300 40

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.