

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lorviqua 25 mg plėvele dengtos tabletės
Lorviqua 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Lorviqua 25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg lorlatinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1,58 mg laktozės monohidrato.

Lorviqua 100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lorlatinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 4,20 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Lorviqua 25 mg plėvele dengtos tabletės

Apvali (8 mm) šviesiai rožinė greito atpalaidavimo plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje pusėje – „25“ ir „LLN“.

Lorviqua 100 mg plėvele dengtos tabletės

Ovali (8,5 × 17 mm) tamsiai rožinė greito atpalaidavimo plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje pusėje – „LLN 100“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lorviqua monoterapija skirta anksčiau ALK inhibitorių neįvartojusių suaugusių pacientų, sergančių anaplastinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu teigiamu išplitusiu nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu (NSLPV, angl. *non-small cell lung cancer [NSCLC]*), gydymui.

Lorviqua monoterapija skirta suaugusiems pacientams, sergantiems ALK atžvilgiu teigiamu pažengusiu NSLPV, gydyti, kai liga progresavo po terapijos:

- alektinibu arba ceritinibu kaip pirminiu ALK tirozinkinazės inhibitoriumi (TKI), arba
- krizotinibu ir bent vienu kitu ALK TKI.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą lorlatinibu pradėti ir prižiūrėti turi gydytojas, turintis vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties.

Atrenkant pacientus gydyti lorlatinibu reikia nustatyti, ar jie serga ALK teigiamu NSLPV, nes tik tokiems pacientams stebėta gydymo nauda. Vertinimą dėl ALK teigiamo NSLPV turi atlikti laboratorija, kurioje profesionaliai taikoma speciali technologija, kurią reikia naudoti. Netinkamai atliekant tyrimą galima gauti klaidingus rezultatus.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė – 100 mg lorlatinibo vartojant per burną vieną kartą per parą.

Gydymo trukmė

Gydymą lorlatinibu reikia tęsti, iki ligos progresavimo arba kol nepasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Uždelstos arba praleistos dozės

Praleistą Lorviqua dozę pacientas turi suvartoti iškart, kai prisimena, jeigu iki kitos dozės vartojimo liko ne mažiau kaip 4 valandos. Kitu atveju pamirštosios dozės vartoti nereikia. Pacientams negalima vartoti 2 dozių norint kompensuoti praleistą dozę.

Dozės keitimas

Gali reikėti sustabdyti vartojimą arba sumažinti dozę, atsižvelgiant į saugumą ir toleravimą konkrečiam asmeniui. Lorlatinibo dozės mažinimo lygių santrauka pateikta toliau:

- Pirmasis dozės mažinimas: 75 mg vartojant per burną vieną kartą per parą
- Antrasis dozės mažinimas: 50 mg vartojant per burną vieną kartą per parą

Jeigu pacientas netoleruoja 50 mg dozės, vartojamos per burną vieną kartą per parą, lorlatinibo skyrimą jam reikia visiškai nutraukti.

Dozės modifikavimo rekomendacijos pasireiškus toksiniam poveikiui ir pacientams, kuriems išsivysto atrioventrikulinė (AV) blokada, pateiktos 1 lentelėje.

1 lentelė. Lorlatinibo dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamų reakcijų

| Nepageidaujama reakcija ^a | Lorlatinibo dozavimas |
|---|--|
| Hipercholesterolemija arba hipertrigliceridemija | |
| Lengva hipercholesterolemija (cholesterolio koncentracija nuo VNR iki 300 mg/dl arba nuo VNR iki 7,75 mmol/l) | Pradėkite arba koreguokite lipidų kiekio mažinimo terapiją ^b pagal atitinkamą vaistų skyrimo informaciją; tęskite gydymą ta pačia lorlatinibo doze. |
| <u>ARBA</u> | |
| Vidutinio sunkumo hipercholesterolemija (cholesterolio koncentracija nuo 301 iki 400 mg/dl arba nuo 7,76 iki 10,34 mmol/l) | |
| <u>ARBA</u> | |
| Lengva hipertrigliceridemija (trigliceridų koncentracija nuo 150 iki 300 mg/dl arba nuo 1,71 iki 3,42 mmol/l) | |

1 lentelė. Lorlatinibo dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamų reakcijų

| Nepageidaujama reakcija^a | Lorlatinibo dozavimas |
|---|---|
| <p><u>ARBA</u></p> <p>Vidutinio sunkumo hipertrigliceridemija (trigliceridų koncentracija nuo 301 iki 500 mg/dl arba nuo 3,43 iki 5,7 mmol/l)</p> | |
| <p>Sunki hipercholesterolemija (cholesterolio koncentracija nuo 401 iki 500 mg/dl arba nuo 10,35 iki 12,92 mmol/l)</p> <p><u>ARBA</u></p> <p>Sunki hipertrigliceridemija (trigliceridų koncentracija nuo 501 iki 1 000 mg/dl arba nuo 5,71 iki 11,4 mmol/l)</p> | <p>Pradėkite lipidų kiekio mažinimo terapiją^b; jeigu lipidų kiekio mažinimo terapija jau taikoma, padidinkite taikomos terapijos vaistų dozę^b, atsižvelgdami į atitinkamą jų skyrimo informaciją, arba pakeiskite gydymą skirdami kitą lipidų kiekį mažinančią terapiją^b. Tęskite tos pačios lorlatinibo dozės skyrimą be pertraukos.</p> |
| <p>Gyvybei pavojinga hipercholesterolemija (cholesterolio koncentracija didesnė kaip 500 mg/dl arba 12,92 mmol/l)</p> <p><u>ARBA</u></p> <p>Gyvybei pavojinga hipertrigliceridemija (trigliceridų koncentracija didesnė kaip 1 000 mg/dl arba 11,4 mmol/l)</p> | <p>Pradėkite lipidų kiekio mažinimo terapiją^b arba padidinkite taikomos terapijos vaistų dozę^b pagal atitinkamą jų skyrimo informaciją, arba pakeiskite gydymą skirdami kitą lipidų kiekį mažinančią terapiją^b. Sustabdykite lorlatinibo skyrimą, kol hipercholesterolemija ir (arba) hipertrigliceridemija sumažės iki vidutinio arba lengvo laipsnio.</p> <p>Vėl atnaujinkite tos pačios lorlatinibo dozės skyrimą, kartu padidindami lipidų kiekio mažinimo terapijos vaistų dozę iki maksimalios^b pagal atitinkamą jų skyrimo informaciją.</p> <p>Jeigu nepaisant maksimalios lipidų kiekio mažinimo terapijos vaistų dozės^b pagal atitinkamą vaistų skyrimo informaciją vis tiek atsinaujina sunki hipercholesterolemija ir (arba) hipertrigliceridemija, sumažinkite lorlatinibo dozę 1 lygiu.</p> |
| <p>Poveikis centrinei nervų sistemai (CNS) (apima psichozinį poveikį ir pažinimo funkcijų, nuotaikos, psichinės būklės arba kalbėjimo pokyčius)</p> | |
| <p>2 laipsnio: vidutinis</p> <p><u>ARBA</u></p> <p>3 laipsnio: sunkus</p> | <p>Sustabdykite vaisto skyrimą, kol toksinis poveikis sumažės iki 1-ojo laipsnio arba mažesnio. Paskui atnaujinkite lorlatinibo skyrimą sumažinę dozę 1 lygiu.</p> |
| <p>4 laipsnio: pavojingas gyvybei / reikalaujantis staigios intervencijos</p> | <p>Visam laikui nutraukite lorlatinibo vartojimą.</p> |
| <p>Lipazės / amilazės aktyvumo padidėjimas</p> | |
| <p>3 laipsnio: sunkus</p> <p><u>ARBA</u></p> <p>4 laipsnio: pavojingas gyvybei / reikalaujantis staigios intervencijos</p> | <p>Sustabdykite lorlatinibo skyrimą, kol lipazės arba amilazės aktyvumas atsistatys iki pradinio rodmens. Paskui atnaujinkite lorlatinibo skyrimą sumažinę dozę 1 lygiu.</p> |

1 lentelė. Lorlatinibo dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamų reakcijų

| Nepageidaujama reakcija ^a | Lorlatinibo dozavimas |
|--|--|
| Intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas | |
| <p>1 laipsnio: lengvas</p> <p><u>ARBA</u></p> <p>2 laipsnio: vidutinis</p> | <p>Sustabdykite lorlatinibo skyrimą, kol atsistatys pradinio vertinimo metu buvę simptomai, ir apsvarstykite gydymo kortikosteroidais galimybę. Atnaujinkite lorlatinibo skyrimą sumažinę dozę 1 lygiu.</p> <p>Jeigu IPL / pneumonitas atsinaujina arba nepraeina po 6 savaičių lorlatinibo vartojimo sustabdymo ir gydymo steroidais, visam laikui nutraukite lorlatinibo skyrimą.</p> |
| <p>3 laipsnio: sunkus</p> <p><u>ARBA</u></p> <p>4 laipsnio: pavojingas gyvybei / reikalaujantis staigios intervencijos</p> | <p>Visiškai nutraukite lorlatinibo vartojimą.</p> |
| PR intervalo pailgėjimas / atrioventrikulinė (AV) blokada | |
| <p>Pirmojo laipsnio AV blokada: nesimptominė</p> | <p>Tęskite tos pačios lorlatinibo dozės skyrimą be pertraukos. Atsižvelkite į kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikį ir įvertinkite bei koreguokite elektrolitų pusiausvyros sutrikimą, dėl kurio gali pailgėti PR intervalas. Atidžiai stebėkite EKG / simptomus, kurie gali būti susiję su AV blokada.</p> |
| <p>Pirmojo laipsnio AV blokada: simptominė</p> | <p>Sustabdykite lorlatinibo skyrimą. Atsižvelkite į kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikį ir įvertinkite bei koreguokite elektrolitų pusiausvyros sutrikimą, dėl kurio gali pailgėti PR intervalas. Atidžiai stebėkite EKG / simptomus, kurie gali būti susiję su AV blokada. Jeigu simptomai dinga, atnaujinkite lorlatinibo skyrimą sumažinę dozę sumažinę 1 lygiu.</p> |
| <p>Antrojo laipsnio AV blokada: nesimptominė</p> | <p>Sustabdykite lorlatinibo skyrimą. Atsižvelkite į kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikį ir įvertinkite bei koreguokite elektrolitų pusiausvyros sutrikimą, dėl kurio gali pailgėti PR intervalas. Atidžiai stebėkite EKG / simptomus, kurie gali būti susiję su AV blokada. Jeigu tolesnė EKG antrojo laipsnio AV blokados nerodo, atnaujinkite lorlatinibo skyrimą sumažinę dozę 1 lygiu.</p> |
| <p>Antrojo laipsnio AV blokada: simptominė</p> | <p>Sustabdykite lorlatinibo skyrimą. Atsižvelkite į kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikį ir įvertinkite bei koreguokite elektrolitų pusiausvyros sutrikimą, dėl kurio gali pailgėti PR intervalas. Nukreipkite pacientą širdies tyrimams ir stebėjimui. Jeigu simptominė AV blokada išlieka, apsvarstykite kardiostimuliatoriaus įsodinimo galimybę. Jeigu pacientams simptomai ir antrojo laipsnio AV blokada išnyksta arba pagerėja iki pirmojo laipsnio nesimptominės AV blokados, atnaujinkite lorlatinibo skyrimą sumažinę dozę 1 lygiu.</p> |

1 lentelė. Lorlatinibo dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamų reakcijų

| Nepageidaujama reakcija ^a | Lorlatinibo dozavimas |
|---|--|
| Visiška AV blokada | <p>Sustabdykite lorlatinibo skyrimą. Atsižvelkite į kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikį ir įvertinkite bei koreguokite elektrolitų pusiausvyros sutrikimą, dėl kurio gali pailgėti PR intervalas. Nukreipkite pacientą širdies tyrimams ir stebėjimui. Esant sunkių su AV blokada susijusių simptomų gali reikėti įsodinti kardiostimuliatorių. Jeigu AV blokada neišnyksta, gali reikėti apsvarstyti nuolatinio stimulatoriaus įsodinimo galimybę.</p> <p>Jeigu įsodintas stimulatorius, atnaujinkite visos lorlatinibo dozės skyrimą. Jeigu stimulatorius neįsodintas, atnaujinkite lorlatinibo skyrimą sumažinę dozę 1 lygiu, tik kai išnyksta simptomai, o PR intervalas tampa mažesniu kaip 200 ms.</p> |
| Hipertenzija | |
| 3 laipsnio (SKS lygus 160 mmHg arba aukštesnis, arba DKS lygus 100 mmHg arba aukštesnis; indikuojama medicininė intervencija; vartojamas daugiau kaip vienas antihipertenzinis vaistas arba reikia intensyvesnės terapijos už taikytą anksčiau) | <p>Sustabdykite lorlatinibo skyrimą, kol hipertenzija sumažės iki 1 laipsnio arba mažesnės (SKS mažesnis kaip 140 mmHg, o DKS mažesnis kaip 90 mmHg), tada atnaujinkite lorlatinibo skyrimą ta pačia doze.</p> <p>Vėl pasireiškus 3 laipsnio hipertenzijai, sustabdykite lorlatinibo vartojimą, kol hipertenzija sumažės iki 1 laipsnio arba mažesnės, tada atnaujinkite lorlatinibo skyrimą mažesne doze.</p> <p>Jeigu skyrus optimalų medikamentinį gydymą nepavyksta tinkamai suvaldyti hipertenzijos, visam laikui nutraukite lorlatinibo vartojimą.</p> |
| 4 laipsnio (gyvybei pavojingos pasekmės, reikia skubios intervencijos) | <p>Sustabdykite lorlatinibo vartojimą, kol hipertenzija sumažės iki 1 laipsnio arba mažesnės, tada atnaujinkite lorlatinibo skyrimą mažesne doze arba visam laikui nutraukite lorlatinibo vartojimą.</p> <p>Vėl pasireiškus 4 laipsnio hipertenzijai, visam laikui nutraukite lorlatinibo vartojimą.</p> |
| Hiperglikemija | |
| <p>3 laipsnio</p> <p><u>ARBA</u></p> <p>4 laipsnio (persistuojanti hiperglikemija, aukštesnė nei 250 mg/dl, nepaisant optimalios antihiperglikeminės terapijos)</p> | <p>Sustabdykite lorlatinibo skyrimą, kol bus tinkamai valdoma hiperglikemija, tada atnaujinkite lorlatinibo skyrimą artimiausia mažesne doze.</p> <p>Jeigu skyrus optimalų medikamentinį gydymą nepavyksta tinkamai suvaldyti hiperglikemijos, visam laikui nutraukite lorlatinibo vartojimą.</p> |
| Kitos nepageidaujamos reakcijos | |
| <p>1 laipsnio: lengvas</p> <p><u>ARBA</u></p> <p>2 laipsnio: vidutinis</p> | <p>Apsvarstykite galimybę nekeisti dozės arba sumažinkite dozę 1 lygiu, atsižvelgdami į klinikinę situaciją.</p> |
| 3 arba didesnio laipsnio: sunkus | <p>Sustabdykite lorlatinibo skyrimą, kol simptomai sumažės iki 2-ojo arba mažesnio laipsnio, arba iki buvusių pradinio vertinimo metu. Paskui atnaujinkite lorlatinibo skyrimą sumažinę dozę 1 lygiu.</p> |

Santrumpos: CNS = centrinė nervų sistema; CTCAE = angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijai; DKS = diastolinis kraujospūdis; EKG = elektrokardiograma; HMG KoA = 3-hidroksi-3-metilgliutarilkofermentas A; NCI = angl. *National Cancer Institute*, JAV nacionalinis vėžio institutas; SKS = sistolinis kraujospūdis; VNR = viršutinė normos riba.

^a Skirstymas laipsniais paremtas NCI CTCAE klasifikacijomis.

^b Galima taikyti šią lipidų kiekį mažinančią terapiją: HMG KoA reduktazės inhibitoriumi, nikotino rūgštimi, fibro rūgšties derivatais arba omega 3 riebalų rūgščių etilo esteriais.

Stiprūs citochromo P-450 (CYP) 3A4/5 inhibitoriai

Lorlatinibą vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A4/5 inhibitoriai, ir greipfrutų sulčių produktais gali padidėti lorlatinibo koncentracija plazmoje. Reikia apsvarstyti galimybę kartu su lorlatinibu skirti kitą vaistinį preparatą, mažiau slopinantį CYP3A4/5 (žr. 4.5 skyrių). Jeigu reikia kartu skirti stiprų CYP3A4/5 inhibitorių, pradinę 100 mg vieną kartą per parą lorlatinibo dozę reikia sumažinti iki 75 mg vieną kartą per parą dozės (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius). Nutraukus stipraus CYP3A4/5 inhibitoriaus vartojimą kartu ir praėjus vaisto pašalinimo periodui, atitinkančiam 3–5 stipraus CYP3A4/5 inhibitoriaus pusėjimo laikotarpius, reikia tęsti lorlatinibo skyrimą doze, vartota prieš pradėdant gydymą stiprių CYP3A4/5 inhibitoriumi.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai (≥65 metų)

Dėl ribotų šios populiacijos duomenų, 65 metų ir vyresniems pacientams dozės rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Inkštų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkštų funkcija normali ir lengvai arba vidutiniškai sutrikusi [absoliutus apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG): ≥30 ml/min], dozės koreguoti nereikia. Sumažintą lorlatinibo dozę rekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkštų funkcijos sutrikimas (absoliutus aGFG < 30 ml/min), pvz., pradinę dozę gali būti 75 mg per burną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių). Apie skyrimą pacientams, kuriems atliekama inkštų dializė, duomenų nėra.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai sutrikusi, dozės koreguoti nerekomenduojama. Apie lorlatinibo skyrimą pacientams, turintiems vidutinį arba sunkų kepenų veiklos sutrikimą, duomenų nėra, todėl pacientams, turintiems vidutinį arba sunkų kepenų veiklos sutrikimą, lorlatinibo skirti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Lorlatinibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Lorviqua skirtas vartoti per burną.

Pacientus reikia paskatinti lorlatinibo dozę vartoti maždaug tuo pačiu paros metu kartu su maistu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių). Tabletes reikia nuryti nepažeistas (prieš nuryjant tablečių nekramtyti, netrinti ir neskaldyti). Jeigu tabletė lūžusi, skilusi arba kitaip pažeista, jos nuryti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas lorlatinibui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su stipriais CYP3A4/5 induktoriais (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hiperlipidemija

Lorlatinibo vartojimas susijęs su cholesterolio ir trigliceridų koncentracijos padidėjimu serume (žr. 4.8 skyrių). Laiko mediana iki sunkaus serumo cholesterolio ir trigliceridų kiekio padidėjimo yra atitinkamai 104 dienos (intervalas nuo 29 iki 518 dienų) ir 120 dienų (intervalas nuo 15 iki 780 dienų). Prieš pradėdant gydyti lorlatinibu reikia nustatyti cholesterolio ir trigliceridų koncentraciją serume, ją stebėti po 2, 4 ir 8 savaičių po gydymo lorlatinibu pradžios ir reguliariai vėliau. Prireikus reikia pradėti gydymą lipidų kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais arba padidinti jų dozę (žr. 4.2 skyrių).

Poveikis centrinei nervų sistemai

Pacientams, vartojantiems lorlatinibą, pastebėtas poveikis centrinei nervų sistemai (CNS), pvz., psichozinis poveikis ir pažinimo funkcijų, nuotaikos, psichinės būklės arba kalbėjimo pokyčiai (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia poveikis CNS, gali reikėti keisti dozę arba nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Atrioventrikulinė blokada

Lorlatinibas tirtas populiacijoje, kai nebuvo įtraukti antrojo ar trečiojo laipsnių AV blokadą turintys pacientai (išskyrus tuos, kuriems taikyta kardiostimuliacija) arba pacientai, turintys bet kurio laipsnio AV blokadą, kai PR intervalas > 220 ms. Gauta pranešimų apie lorlatinibą vartojusiems pacientams pasireiškusių PR intervalo pailgėjimą ir AV blokadą (žr. 5.2 skyrių). Prieš pradėdant gydymą lorlatinibu reikia užrašyti elektrokardiogramą (EKG) ir vėliau stebėti ją kas mėnesį, ypač pacientams, turintiems kliniškai reikšmingų širdies sutrikimų predispozicijos veiksnių. Pacientams, kuriems pasireiškia AV blokada, gali reikėti keisti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas

Gauta pranešimų apie kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimą pacientams, vartojusiems lorlatinibą, kuriems buvo nustatytas pradinis ir bent vienas vėlesnis KSIF įvertinimas. Remiantis turimais klinikinių tyrimų duomenimis, negalima nustatyti priežastinio ryšio tarp lorlatinibo ir poveikio širdies susitraukimams. Pacientams, turintiems širdies sutrikimų rizikos veiksnių ir kurių būklę gali įtakoti KSIF, reikia apsvarstyti širdies veiklos stebėjimą, įskaitant KSIF įvertinimą gydymo pradžioje ir eigoje. Pacientams, kuriems gydymo metu atsiranda širdies sutrikimų požymių ar simptomų, reikia apsvarstyti širdies veiklos stebėjimo priemones, įskaitant KSIF vertinimą.

Lipazės ir amilazės aktyvumo padidėjimas

Lorlatinibą vartojusiems pacientams padidėjo lipazės ir (arba) amilazės aktyvumas (žr. 4.8 skyrių). Serumo lipazės ir amilazės aktyvumo padidėjimo laiko mediana yra atitinkamai 141 diena (intervalas nuo 1 iki 1091 dienos) ir 138 dienos (intervalas: nuo 1 iki 1112 dienų). Lorlatinibu gydomiems pacientams turėtų būti apsvarstyta pankreatito rizika, keliamą hipertrigliceridemijos ir/arba galimų viduląstelių mechanizmų. Pacientus reikia stebėti dėl lipazės ir amilazės aktyvumo padidėjimo prieš pradėdant gydyti lorlatinibu ir reguliariai vėliau, jei yra klinikinių indikacijų (žr. 4.2 skyrių).

Intersticinė plaučių liga / pneumonitas

Gydant lorlatinibu pasireiškė sunkių arba pavojingų gyvybei plaučių nepageidaujamų reakcijų, atitinkančių IPL / pneumonito pobūdį (žr. 4.8 skyrių). Visus pacientus, kuriems pablogėja kvėpavimo sistemos simptomai, rodantys IPL / pneumonitą (pvz., pasireiškia dispnėja, kosulys ir karščiavimas), reikia nedelsiant ištirti dėl IPL / pneumonito. Priklausomai nuo sunkumo, lorlatinibo vartojimą reikia sustabdyti ir (arba) visiškai nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Hipertenzija

Gauta pranešimų apie lorlatinibą vartojusiems pacientams išsivysčiusią hipertenziją (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant vartoti lorlatinibą būtina suvaldyti kraujospūdį. Gydant lorlatinibu kraujospūdį reikia stebėti po 2 savaitių ir bent vieną kartą per mėnesį vėliau. Priklausomai nuo sunkumo, lorlatinibo vartojimą reikia sustabdyti ir vėl pradėti mažesne doze arba visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Hiperglikemija

Gauta pranešimų apie lorlatinibą vartojusiems pacientams išsivysčiusią hiperglikemiją (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant vartoti lorlatinibą reikia nustatyti gliukozės kiekį serume nevalgius ir po to periodiškai stebėti jį pagal nacionalines gaires. Priklausomai nuo sunkumo, lorlatinibo vartojimą reikia sustabdyti ir vėl pradėti mažesne doze arba visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Vaistinių preparatų sąveika

Tyrimu, atliktu su sveikais savanoriais, nustatyta, kad lorlatinibo vartojimas kartu su rifampinu (stipriu CYP3A4/5 induktoriumi) susijęs su alaninaminotransferazės (ALT) ir aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimu nesant bendrojo bilirubino kiekio ir šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimo (žr. 4.5 skyrių). Vartoti kartu su stipriais CYP3A4/5 induktoriais kontraindikuotina (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Sveikiems tiriamiesiems skyrus lorlatinibo ir vidutinio stiprumo CYP3A4/5 induktoriaus modafinilo derinį, kepenų funkcijos tyrimai kliniškai reikšmingų pokyčių neparodė (žr. 4.5 skyrių).

Reikia vengti lorlatinibą skirti kartu su CYP3A4/5 substratais, kuriems būdingas siauras terapinis indeksas (be kita ko įskaitant alfentanilį, ciklosporiną, dihidroergotaminą, ergotaminą, fentanilį, hormoninius kontraceptikus, pimozidą, chinidiną, sirolimužą ir takrolimužą), nes lorlatinibas gali mažinti šių vaistinių preparatų koncentraciją (žr. 4.5 skyrių).

Vaisingumas ir nėštumas

Gydydamiesi lorlatinibu ir ne trumpiau kaip 14 savaitių po paskutinės dozės vartojimo pacientai vyrai, turintys vaisingo amžiaus partneres, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, įskaitant prezervatyvą, o pacientai vyrai, kurių partnerės nėščios, turi naudoti prezervatyvą (žr. 4.6 skyrių). Gydydamiesi lorlatinibu gali paveikti vyrų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Prieš gydymą vyrams reikia kreiptis patarimo dėl veiksmingo vaisingumo išsaugojimo. Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti vengti pastoti lorlatinibo vartojimo metu. Besigydančios lorlatinibu pacientės turi naudoti ypač veiksmingą nehormoninės kontracepcijos metodą, nes dėl lorlatinibo poveikio hormoniniai kontraceptikai gali būti neveiksmingi (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Jeigu neišvengiamai būtina taikyti hormoninės kontracepcijos metodą, kartu reikia naudoti prezervatyvą. Veiksmingą kontracepcijos metodą taip pat reikia taikyti ne trumpiau kaip 35 paras baigus gydymą (žr. 4.6 skyrių). Nežinoma, ar lorlatinibas veikia moterų vaisingumą.

Laktozės netoleravimas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra pagalbinės medžiagos laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Maistinis natrij

Šio vaistinio preparato 25 mg arba 100 mg tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio. Pacientus, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste, reikia informuoti, kad natrij šiame vaistiniame preparate beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinė sąveika

In vitro duomenys rodo, kad didžiąją lorlatinibo dalį metabolizuoja CYP3A4 ir uridindifosfato gliukuronoziltransferazė (UGT)1A4, ir šiek tiek – CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 bei UGT1A3.

Vaistinių preparatų poveikis lorlatinibui

CYP3A4/5 induktoriai

Sveikiems savanoriams skiriant 600 mg stipraus CYP3A4/5 induktoriaus rifampino geriamųjų dozių, kartą per parą vartojamą 12 parų, po vienos 100 mg lorlatinibo geriamosios dozės vidutinis lorlatinibo plotas po kreive (AUC_{inf}) sumažėjo 85 %, o C_{max} – 76 %; taip pat pastebėtas AST ir ALT aktyvumo padidėjimas. Lorlatinibą skiriant kartu su stipriais CYP3A4/5 induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, enzalutamidu, mitotanu, fenitoinu ir paprastąja jonažole) gali sumažėti lorlatinibo koncentracija plazmoje. Stiprų CYP3A4/5 induktorių skirti kartu lorlatinibu kontraindikuotina (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Sveikiems savanoriams skyrus vienkartinę geriamąją 100 mg lorlatinibo dozę kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4/5 induktoriumi modafinilu (400 mg kartą per parą 19 parų), kepenų funkcijos tyrimai kliniškai reikšmingų pokyčių neparodė. Kartu vartojamas modafinilas neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos lorlatinibo farmakokinetikai.

CYP3A4/5 inhibitoriai

Sveikiems savanoriams skiriant 200 mg stipraus CYP3A4/5 inhibitoriaus itraconazolo geriamąsias dozes, kartą per parą vartojamas 5 paras, po vienos 100 mg per burną vartojamo lorlatinibo dozės vidutinis lorlatinibo AUC_{inf} padidėjo iki 42 %, o C_{max} – iki 24 %. Lorlatinibą skiriant kartu su stipriais CYP3A4/5 inhibitoriais (pvz., bocepreviru, kobicistatu, itraconazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, troleandomicinu, vorikonazolu, ritonaviru, paritapreviru kartu su ritonaviru ir ombitasviru bei (arba) dasabuviru, ir ritonaviru kartu su vienu iš šių vaistų: elvitegraviru, indinaviru, lopinaviru arba tipranaviru) gali padidėti lorlatinibo koncentracija plazmoje. Greipfrutų produktai taip pat gali padidinti lorlatinibo koncentraciją plazmoje, todėl reikia jų vengti. Reikia apsvarstyti galimybę kartu su lorlatinibu skirti kitą vaistinį preparatą, mažiau slopinantį CYP3A4/5. Jeigu reikia kartu skirti stiprų CYP3A4/5 inhibitorių, rekomenduojama sumažinti lorlatinibo dozę (žr. 4.2 skyrių).

Lorlatinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP3A4/5 substratai

In vitro tyrimai parodė, kad lorlatinibas turi nuo laiko priklausomą slopinamąjį ir sužadinamąjį poveikį CYP3A4/5. 150 mg lorlatinibo kartą per parą skiriant 15 parų, vienos per burną suvartotos 2 mg midazolamo (jautraus CYP3A substrato) dozės AUC_{inf} ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 61 % ir 50 %; tad lorlatinibas yra vidutinio stiprumo CYP3A induktorius. Taigi, reikia vengti lorlatinibą skirti kartu su CYP3A4/5 substratais, kuriems būdingas siauras terapinis indeksas (be kita ko įskaitant alfentanilį, ciklosporiną, dihidroergotaminą, ergotaminą, fentanilį, hormoninius kontraceptikus, pimozidą, chinidiną, sirolimužą ir takrolimužą), nes lorlatinibas gali mažinti šių vaistinių preparatų koncentraciją (žr. 4.4 skyrių).

CYP2B6 substratai

100 mg lorlatinibo kartą per parą skiriant 15 parų, vienos per burną suvartotos 100 mg bupropiono (jungtinio CYP2B6 ir CYP3A4 substrato) dozės AUC_{inf} ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 49,5 % ir 53 %. Tad lorlatinibas yra silpnas CYP2B6 induktorius ir lorlatinibą skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą daugiausia lemia CYP2B6, dozės koreguoti nereikia.

CYP2C9 substratai

100 mg lorlatinibo kartą per parą skiriant 15 parų, vienos per burną suvartotos 500 mg tolbutamido (jautraus CYP2C9 substrato) dozės AUC_{inf} ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 43 % ir 15 %. Tad lorlatinibas yra silpnas CYP2C9 induktorius ir vaistinių preparatų, kurių metabolizmą daugiausia lemia CYP2C9, dozės koreguoti nereikia. Visgi pacientus reikia stebėti, jeigu kartu gydoma siauro terapinio indekso vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą lemia CYP2C9 (pvz., kumarino grupės antikoagulantais).

UGT substratai

100 mg lorlatinibo kartą per parą skiriant 15 parų, vienos per burną suvartotos 500 mg acetaminofeno (UGT, SULT ir CYP 1A2, 2A6, 2D6 bei 3A4 substrato) dozės AUC_{inf} ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 45 % ir 28 %. Tad lorlatinibas yra silpnas UGT induktorius ir vaistinių preparatų, kurių metabolizmą daugiausia lemia UGT, dozės koreguoti nereikia. Visgi pacientus reikia stebėti, jeigu kartu gydoma siauro terapinio indekso vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą lemia UGT.

P-glikoproteino substratai

100 mg lorlatinibo kartą per parą skiriant 15 parų, vienos per burną suvartotos 60 mg feksofenadino [jautraus P-glikoproteino (P-gp) substrato] dozės AUC_{inf} ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 67 % ir 63 %. Tad lorlatinibas yra vidutinio stiprumo P-gp induktorius. Vaistinius preparatus, kurie yra P-gp substratai ir kuriems būdingas siauras terapinis indeksas (pvz., digoksiną, dabigatraną eteksilatą), kartu su lorlatinibu reikia skirti atsargiai, nes gali sumažėti šių substratų koncentracija plazmoje.

Kitų CYP fermentų slopinimo ir sužadinimo tyrimai *in vitro*

In vitro nustatyta, kad lorlatinibas sukelia silpną vaistų sąveiką veikdamas kaip CYP1A2 induktorius.

In vitro tyrimai su kitais vaistų nešikliais nei P-gp

In vitro tyrimai parodė, kad esant kliniškai reikšmingai koncentracijai lorlatinibas gali slopinti BCRP (virškinimo trakte), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 ir OAT3. Lorlatinibą kartu su BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 ir OAT3 substratais reikia skirti atsargiai, nes negalima atmesti galimybių, kad kliniškai reikšmingai pakis šių substratų ekspozicija plazmoje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti vengti pastoti lorlatinibo vartojimo metu. Gydymo lorlatinibu metu pacientėms reikia naudoti ypač veiksmingą nehormoninės kontracepcijos metodą, nes dėl lorlatinibo poveikio hormoniniai kontraceptikai gali būti neveiksmingi (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Jeigu neišvengiamai būtina taikyti hormoninės kontracepcijos metodą, kartu su juo reikia naudoti prezervatyvą. Veiksmingą kontracepcijos metodą taip pat reikia taikyti ne trumpiau kaip 35 paras baigus gydymą.

Gydydamiesi lorlatinibu ir ne trumpiau kaip 14 savaičių po paskutinės dozės vartojimo pacientai vyrai, turintys vaisingo amžiaus partneres, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, įskaitant prezervatyvą, o pacientai vyrai, kurių partnerės nėščios, turi naudoti prezervatyvą.

Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie lorlatinibo skyrimą nėštumo metu nėra. Lorlatinibas gali pakenkti vaisiui, jeigu jo skiriama nėščiajai.

Lorlatinibo nepatartina skirti nėštumo metu arba vaisingo amžiaus moterims, nenaudojančioms kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar lorlatinibas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Lorlatinibas neturi būti vartojamas žindymo metu. Žindymą reikia nutraukti gydantis lorlatinibu ir bent 7 paras po paskutinės dozės vartojimo.

Vaisingumas

Remiantis ikiklinikiniais saugumo radiniais, vyrų vaisingumas gydantis lorlatinibu gali sutrikti (žr. 5.3 skyrių). Nežinoma, ar lorlatinibas veikia moterų vaisingumą. Prieš gydymą vyrams reikia kreiptis patarimo dėl veiksmingo vaisingumo išsaugojimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lorlatinibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Vairuoti arba valdyti mechanizmus reikia atsargiai, nes gali pasireikšti poveikis pacientų CNS (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai gauta pranešimų apie šias nepageidaujamas reakcijas: hipercholesterolemiją (81,1 %), hipertrigliceridemiją (67,2 %), edemą (55,7 %), periferinę neuropatiją (43,7 %), kūno masės padidėjimą (30,9 %), poveikį pažinimo funkcijoms (27,7 %), nuovargį (27,3 %), artralgią (23,5 %), viduriavimą (22,9 %) ir poveikį nuotaikai (21,0 %).

Sunkių nepageidaujamų reakcijų patyrė 7,4 % lorlatinibą vartojusių pacientų. Dažniausiai pasireiškusios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo poveikis pažinimo funkcijoms ir pneumonitas.

Dozę dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų sumažinti reikėjo 20,0 % lorlatinibą vartojusių pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo sumažinti dozę, buvo edema ir periferinė neuropatija. Visiškai nutraukti gydymą dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų reikėjo 3,2 % lorlatinibą vartojusių pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo visiškai nutraukti gydymą, buvo poveikis pažinimo funkcijoms, periferinė neuropatija, pneumonitas ir psichozinis poveikis.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Remiantis A tyrimo (N = 327) ir tyrimo CROWN (N = 149) duomenimis, 2 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios 100 mg lorlatinibo vieną kartą per parą vartojusiems 476 suaugusiems pacientams, sergantiems pažengusiu NSLPV.

Nepageidaujamos reakcijos 2 lentelėje išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnio kategorijas, apibūdintas šiais sutartiniais terminais: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) ir labai retas ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateiktas mažėjančio klinikinio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

| Organų sistemų klasė ir nepageidaujama reakcija | Dažnio kategorija | Visų laipsnių % | 3 arba 4 laipsnio % |
|--|--|-----------------------------|----------------------------|
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Anemija | Labai dažnas | 18,5 | 4,2 |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Hipercholesterolemija ^a Hipertrigliceridemija ^b Hiperglikemija | Labai dažnas Labai dažnas Dažnas | 81,1 67,2 9,2 | 18,3 19,3 3,2 |
| Psichikos sutrikimai Poveikis nuotaikai ^c Psichozinis poveikis ^d Psichinės būklės pokyčiai | Labai dažnas Dažnas Dažnas | 21,0 6,5 2,0 | 1,5 0,4 1,7 |
| Nervų sistemos sutrikimai Poveikis pažinimo funkcijoms ^e Periferinė neuropatija ^f Galvos skausmas Poveikis kalbėjimui ^g | Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Dažnas | 27,7 43,7 17,9 8,2 | 2,9 2,7 0,6 0,6 |
| Akių sutrikimai Regėjimo sutrikimas ^h | Labai dažnas | 17,2 | 0,2 |
| Kraujagyslių sutrikimai Hipertenzija | Labai dažnas | 13,0 | 6,1 |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Pneumonitas ⁱ | Dažnas | 1,9 | 0,6 |
| Virškinimo trakto sutrikimai Viduriavimas Pykinimas Vidurių užkietėjimas | Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas | 22,9 17,6 17,4 | 1,5 0,6 0,2 |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai Išbėrimai ^j | Labai dažnas | 13,7 | 0,2 |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Proteinurija | Dažnas | 3,4 | 0,4 |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Artralgija Mialgija ^k | Labai dažnas Labai dažnas | 23,5 19,3 | 0,8 0,2 |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Edema ^l Nuovargis ^m | Labai dažnas Labai dažnas | 55,7 27,3 | 2,7 1,3 |
| Tyrimai Kūno masės padidėjimas Lipazės suaktyvėjimas Amilazės suaktyvėjimas PR intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje | Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Nedažnas | 30,9 12,4 11,3 0,8 | 10,1 6,9 2,7 0 |

Nepageidaujamos reakcijos, reiškiančios tą pačią medicininę sąvoką arba būklę, sugrupuotos ir ankstesnėje lentelėje pateiktos kaip viena nepageidaujama reakcija. Apibūdinimai, apie kurios gauta pranešimų tyrimų metu ir kurie susiję su atitinkama nepageidaujama reakcija, pateikti skliaustuose, kaip išvardyta toliau.

^a Hipercholesterolemija (įskaitant cholesterolio koncentracijos kraujyje padidėjimą, hipercholesterolemiją).

^b Hipertrigliceridemija (įskaitant trigliceridų koncentracijos kraujyje padidėjimą, hipertrigliceridemiją).

^c Poveikis nuotaikai (įskaitant afektinį sutrikimą, emocinį labilumą, agresiją, ažitaciją, pyktį, nerimą, 1 tipo bipolinį sutrikimą, prislėgtą nuotaiką, depresiją, depresijos simptomą, euforinę nuotaiką, dirglumą, maniją, nuotaikos pasikeitimą, nuotaikos svyravimus, panikos ataką, asmenybės pasikeitimus, įtampą).

^d Psichozinis poveikis (įskaitant klausos haliucinacijas, haliucinacijas, regos haliucinacijas).

- ^e Poveikis pažinimo funkcijoms (įskaitant reiškinius, priklausančius OSK „Nervų sistemos sutrikimai“: amnezija, pažinimo funkcijų sutrikimas, demencija, dėmesingumo sutrikimai, atminties susilpnėjimas, protinių funkcijų sutrikimas; taip pat įskaitant reiškinius, priklausančius OSK „Psichikos sutrikimai“: dėmesingumo stoka / padidėjusio aktyvumo sutrikimas, sumišimo būseną, delirus, dezorientacija, skaitymo sutrikimas). Iš šio poveikio, pranešimų, susijusių su OSK „Nervų sistemos sutrikimai“, gauta dažniau nei pranešimų, susijusių su OSK „Psichikos sutrikimai“.
- ^f Periferinė neuropatija (įskaitant deginimo pojūtį, dizestezią, formikaciją, eisenos sutrikimą, hipestezią, motorinę disfunkciją, raumenų silpnumą, neuralgiją, periferinę neuropatiją, neurotoksiškumą, parestezią, motorinę periferinę neuropatiją, jutiminę periferinę neuropatiją, šėvinio nervo paralyžių, jutimo sutrikimus).
- ^g Poveikis kalbėjimui (dizartrija, lėtas kalbėjimas, kalbėjimo sutrikimas).
- ^h Regėjimo sutrikimas (įskaitant diplopiją, fotofobiją, fotopsiją, neryškų matymą, sumažėjusį regos aštrumą, regos sutrikimą, stiklakūnio drumstis).
- ⁱ Pneumonitas (įskaitant intersticinę plaučių ligą, plaučių patamsėjimą, pneumonitą).
- ^j Bėrimas (įskaitant akneforminį dermatitą, makulopapulinį bėrimą, niežtintį bėrimą, bėrimą).
- ^k Mialgija (įskaitant raumenų ir griaučių skausmą, mialgiją).
- ^l Edema (įskaitant generalizuotą edemą, edemą, periferinę edemą, periferinį tinimą, tinimą).
- ^m Nuovargis (įskaitant asteniją, nuovargį).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipercholesterolemija / hipertrigliceridemija

Gauta pranešimų, kad 81,1 % pacientų padidėjo cholesterolio koncentracija serume, o 67,2 % – trigliceridų. Iš jų, lengvų arba vidutinio sunkumo nepageidaujamų hipercholesterolemijos ir hipertrigliceridemijos reakcijų pasireiškė atitinkamai 62,8 % ir 47,9 % pacientų (žr. 4.4 skyrių). Laikotarpio iki hipercholesterolemijos ir hipertrigliceridemijos pasireiškimo pradžios mediana buvo 15 parų (hipercholesterolemijos intervalas nuo 1 iki 784 parų; hipertrigliceridemijos intervalas nuo 1 iki 796 parų). Hipercholesterolemijos ir hipertrigliceridemijos trukmės mediana atitinkamai siekė 451 ir 427 paras.

Poveikis centrinei nervų sistemai

Nepageidaujamos CNS reakcijos buvo daugiausiai poveikis pažinimo funkcijoms (27,7 %), poveikis nuotaikai (21,0 %), poveikis kalbėjimui (8,2 %) ir psichozinis poveikis (6,5 %), kurie paprastai būdavo lengvi, praeinantys ir savaime atsistatantys atidėjus dozės skyrimą ir (arba) ją sumažinus (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Dažniausiai pasireiškiantis poveikis pažinimo funkcijoms buvo įvairių laipsnių atminties sutrikimas (11,3 %), o dažniausiai pasireiškiančios 3-iojo arba 4-ojo laipsnių reakcijos buvo sumišimo būseną ir pažinimo funkcijų sutrikimas (atitinkamai 1,7 % ir 0,8 %). Dažniausiai pasireiškiantis poveikis nuotaikai buvo įvairių laipsnių nerimas (6,5 %), o dažniausiai pasireiškiančios 3-iojo arba 4-ojo laipsnių reakcijos buvo dirglumas ir depresija (atitinkamai 0,8 % ir 0,4 %). Dažniausiai pasireiškiantis poveikis kalbėjimui buvo įvairių laipsnių dizartrija (4,0 %), o 3-iojo arba 4-ojo laipsnių reakcijos buvo dizartrija, lėtas kalbėjimas ir kalbėjimo sutrikimas (visos po 0,2 %). Dažniausiai pasireiškiantis bet kurio laipsnio psichozinis poveikis buvo haliucinacijos (3,7 %), o dažniausiai pasireiškiančios 3-iojo arba 4-ojo laipsnių reakcijos – haliucinacijos, klausos haliucinacijos ir regos haliucinacijos (visos po 0,3 %). Laikotarpio iki poveikio pažinimo funkcijoms, nuotaikoms, kalbėjimui ir psichozės pradžios mediana buvo atitinkamai 109, 43, 49 ir 23 paras. Poveikio pažinimo funkcijoms, nuotaikai, kalbėjimui ir psichozės trukmės mediana buvo atitinkamai 223, 143, 147 ir 74 paras.

Hipertenzija

Pranešta, kad tyrimų A ir CROWN (B7461006) metu hipertenzija pasireiškė 13 % pacientų. Iš jų, lengvų arba vidutinio sunkumo nepageidaujamų hipertenzijos reakcijų pasireiškė 6,9 % pacientų (žr. 4.4 skyrių). Laiko iki hipertenzijos pradžios mediana buvo 208 paras (intervalas: nuo 1 iki 1 028 parų). Hipertenzijos trukmės mediana buvo 219 parų.

Hiperglikemija

Pranešta, kad tyrimų A ir CROWN (B7461006) metu hiperglikemija pasireiškė 9,2 % pacientų. Iš jų, lengvų arba vidutinio sunkumo nepageidaujamų hiperglikemijos reakcijų pasireiškė 6,1 % pacientų (žr. 4.4 skyrių). Laiko iki hiperglikemijos pradžios mediana buvo 145 paras (intervalas: nuo 1 iki 1 058 parų). Hiperglikemijos trukmės mediana buvo 113 parų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vaistinio preparato perdozavimo atveju taikomas bendrasis palaikomasis gydymas. Dėl nuo dozės priklausomo poveikio PR intervalui rekomenduojama stebėti EKG. Lorlatinibo priešnuodžio nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01ED05

Veikimo mechanizmas

Lorlatinibas – tai selektyvusis su adenozintrifosfatu (ATF) konkuruojantis ALK ir c-ros onkogeno 1 (ROS1) tirozinkinazių inhibitorius.

Ikiklinikiniuose tyrimuose lorlatinibas slopino katalizinę nemutavusių ALK ir kliniškai svarbių mutavusių ALK veiklą atliekant rekombinacinius fermentinius ir ląstelinius tyrimus. Nustatytas ženklus antinavikinis lorlatinibo poveikis tiriant peles, turinčias ksenogeninių navikų, ekspresuojančių su dygiaodžių mikrokanalėliais susijusio 4-ojo chimerinio baltymo (angl. *Echinoderm Microtubule-associated protein-Like 4*, EML4) sąlajas su 1 varianto (v1) ALK, įskaitant ALK mutacijas L1196M, G1269A, G1202R ir I1171T. Žinoma, kad dvi šių ALK mutančių (G1202R ir I1171T) sukelia atsparumą alektinibui, brigatinibui, ceritinibui ir krizotinibui. Lorlatinibas taip pat galėjo pereiti per kraujo ir smegenų barjerą. Lorlatinibas buvo veiksmingas pelėms, turinčioms ortotopinių EML4-ALK arba EML4-ALK^{L1196M} smegenų navikų implantų.

Klinikinis veiksmingumas

Anksčiau negydytas ALK teigiamas NSLPV (tyrimas CROWN)

Lorlatinibo veiksmingumas gydant ALK teigiamu NSLPV sergančius pacientus, kuriems anksčiau netaikyta sisteminė metastazavusios ligos terapija, nustatytas atvirajame atsitiktinių imčių, veikliąja medžiaga kontroliuojamame daugiacentriame tyrime B7461006 (tyrime CROWN). Pagal reikalavimus pacientams turėjo būti nustatyta 0–2 balų funkcinė būklė pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę ir ALK teigiamas NSLPV atlikus laboratorinį tyrimą „VENTANA ALK (D5F3) CDx“. Tinkamai dalyvauti tyrime laikyti stabilios neurologinės būklės pacientai, turintys gydytų arba negydytų nesimptominių CNS metastazių, įskaitant leptomeningines metastazes. Pagal reikalavimus pacientai per 2 savaites prieš skirstymą atsitiktinių imčių būdu turėjo būti baigę spindulinę terapiją, įskaitant stereotaktinį arba dalinį galvos smegenų švitinimą; visų galvos smegenų švitinimas turėjo būti baigtas per 4 savaites prieš skirstymą atsitiktinių imčių būdu.

Pacientai santykiu 1:1 atsitiktinių imčių būdu suskirstyti vartoti 100 mg lorlatinibo per burną vieną kartą per parą arba 250 mg krizotinibo per burną du kartus per parą. Skirstymas atsitiktinių imčių būdu sluoksniuotas pagal etninę kilmę (azijiečiai arba ne azijiečiai) ir CNS metastazių buvimą arba nebuvimą pradinio vertinimo metu. Gydymas abiejose grupėse tęstas, kol nepradėjo progresuoti liga arba kol nepasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. Pagrindinis veiksmingumo baigčių rodmuo buvo

išgyvenamumas be ligos progresavimo (IbLP), nustatytas atlikus nepriklausomą centrinę peržiūrą pagal koduotus duomenis (NCPpKD) pagal 1.1 versijos (v1.1) atsako solidiniuose navikuose vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST). Papildomi veiksmingumo baigčių rodmenys buvo bendrasis išgyvenamumas (BI), tyrėjo nustatytas IbLP, IbLP2 ir NCPpKD pateikti navikų vertinimo duomenys, įskaitant objektyvaus atsako rodiklį (OAR), atsako trukmę (AT) ir laikotarpį iki intrakranijinio progresavimo (IK-LiP). Papildomas baigčių rodmuo pacientams, turėjusiems CNS metastazių pradinio vertinimo metu, buvo intrakranijinio objektyvaus atsako rodiklis (IK-OAR) ir intrakranijinio atsako trukmė (IKC-AT); visus šiuos duomenis teikė NCPpKD.

Iš viso 296 pacientai atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į lorlatinibo (n = 149) arba krizotinibo (n = 147) grupes. Visos tyrimo populiacijos demografiniai duomenys buvo šie: amžiaus mediana 59 metai (diapazonas: 26–90 metų), ≥65 metų (35 %), 59 % moterų, 49 % baltaodžių, 44 % azijiečių ir 0,3 % juodaodžių. Dauguma pacientų sirgo adenokarcinoma (95 %) ir niekada nerūkė (59 %). Centrinės nervų sistemos metastazių, nustatytų NCPpKD neuroradiologų, rasta 26 % (n = 78) pacientų; iš jų 30 pacientų turėjo išmatuojamų CNS pažaidų.

Tyrimo CROWN rezultatų santrauka pateikta 3 lentelėje. Duomenų rinkimo pabaigos datą BI ir IbLP2 duomenys buvo ne galutiniai.

3 lentelė. Tyrimo CROWN bendrieji veiksmingumo rezultatai

| Veiksmingumo parametras | Lorlatinibas N = 149 | Krizotinibas N = 147 |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| Stebėjimo trukmės mediana, mėn. (95 % PI)^a | 18 (16; 20) | 15 (13; 18) |
| Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal NCPpKD | | |
| Pacientų, patyrusių reiškinį, skaičius, n (%) | 41 (28 %) | 86 (59 %) |
| Progresuojanti liga, n (%) | 32 (22 %) | 82 (56 %) |
| Mirtys, n (%) | 9 (6 %) | 4 (3 %) |
| Mediana, mėn. (95 % PI) ^a | NA (NA, NA) | 9 (8; 11) |
| Santykinė rizika (95 % PI) ^b | 0,28 (0,19; 0,41) | |
| p rodmuo [*] | <0,0001 | |
| Bendrasis išgyvenamumas | | |
| Pacientų, patyrusių reiškinį, skaičius, n (%) | 23 (15 %) | 28 (19 %) |
| Mediana, mėn. (95 % PI) ^a | NA (NA, NA) | NA (NA, NA) |
| Santykinė rizika (95 % PI) ^b | 0,72 (0,41; 1,25) | |
| Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal TYR | | |
| Pacientų, patyrusių reiškinį, skaičius, n (%) | 40 (27 %) | 104 (71 %) |
| Progresuojanti liga, n (%) | 34 (23 %) | 99 (67 %) |
| Mirtys, n (%) | 6 (4 %) | 5 (3 %) |
| Mediana, mėn. (95 % PI) ^a | NA (NA, NA) | 9 (7; 11) |
| Santykinė rizika (95 % PI) ^b | 0,21 (0,14; 0,31) | |
| p rodmuo [*] | <0,0001 | |
| Bendrasis atsakas pagal NCPpKD | | |
| Bendrasis atsako rodiklis, n (%) | 113 (76 %) | 85 (58 %) |
| (95 % PI) ^c | (68; 83) | (49; 66) |
| Laikotarpis iki intrakranijinio progresavimo | | |
| Mediana, mėn. (95 % PI) | NA (NA, NA) | 16,6 (11; NA) |
| Santykinė rizika (95 % PI) ^b | 0,07 (0,03; 0,17) | |
| Atsako trukmė | | |
| Reagavusiųjų skaičius | 113 | 85 |
| Mediana, mėn. (95 % PI) ^a | NA (NA, NA) | 11 (9; 13) |

| Veiksmingumo parametras | Lorlatinibas N = 149 | Krizotinibas N = 147 |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Bendrasis intrakranijinis atsakas pacientams, turėjusiems išmatuojamų CNS pažaidų pradinio vertinimo metu | N = 17 | N = 13 |
| Intarkranijinio atsako rodiklis, n (%) | 14 (82 %) | 3 (23 %) |
| (95 % PI) ^c | (57; 96) | (5; 54) |
| Visiško atsako dažnis | 71 % | 8 % |
| Atsako trukmė | | |
| Reagavusiųjų skaičius | 14 | 3 |
| Mediana, mėn. (95 % PI) ^a | NA (NA, NA) | 10 (9; 11) |
| Bendrasis intrakranijinis atsakas pacientams, turėjusiems bet kokių išmatuojamų arba neišmatuojamų CNS pažaidų pradinio vertinimo metu | N = 38 | N = 40 |
| Intrakranijinio atsako rodiklis, n (%) | 25 (66 %) | 8 (20 %) |
| (95 % PI) ^c | (49; 80) | (9; 36) |
| Visiško atsako dažnis | 61 % | 15 % |
| Atsako trukmė | | |
| Reagavusiųjų skaičius | 25 | 8 |
| Mediana, mėn. (95 % PI) ^a | NA (NA, NA) | 9 (6; 11) |

Santrumpos: NCPpKD = nepriklausoma centrinė matmenų peržiūra pagal koduotus duomenis; PI = pasikliautinis intervalas; CNS = centrinė nervų sistema; TYR = tyrėjas; N / n = pacientų skaičius; NA = neapskaičiuojama.

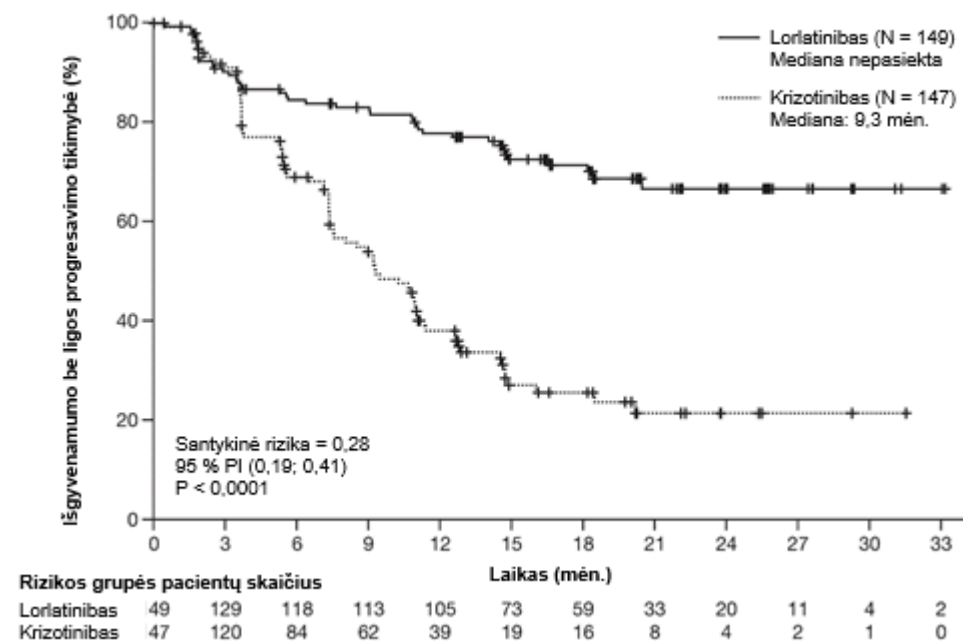
* p vertė apskaičiuota viepusio kriterijaus stratifikuoto logranginio testo metodu.

^a Apskaičiuota Brukmejerio-Kroulio (*Brookmeyer-Crowley*) metodu.

^b Santykinė rizika apskaičiuota pagal Kokso (*Cox*) proporcinio pavojingumo modelį; vertinant proporcinį pavojingumą, jeigu santykinė rizika < 1, tai rodo mažesnę santykinę riziką vartojant lorlatinibą.

^c Taikant tikslųjį metodą pagal binominį skirstinį.

1 pav. Kaplano ir Mejerio (*Kaplan-Meier*) išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivė, remiantis nepriklausoma centrine peržiūra pagal koduotus duomenis, tyrimo CROWN metu



Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; N / Nr. = pacientų skaičius.

Gydymo lorlatinibu nauda buvo panaši visuose pradinio vertinimo metu sudarytuose pacientų pogrupiuose ir pagal ligos savybes, įskaitant pacientus, kuriems pradinio vertinimo metu

CNS metastazių nustatyta (n = 38; SR = 0,2; 95 % PI: 0,10–0,43), ir pacientus, kuriems pradinio vertinimo metu CNS metastazių nenustatyta (n = 111; SR = 0,32; 95 % PI: 0,20–0,49).

ALK teigiamas išplitęs NSLPV, anksčiau gydytas ALK kinazės inhibitoriumi

Lorlatinibo vartojimas gydant ALK teigiamą pažengusį NSLPV pacientams po terapijos bent vienu antrosios kartos ALK TKI tirtas tyrime A – daugiacentriame vienos grupės, I/II fazių tyrime. Į II fazės tyrimo dalį įtraukti 139 pacientai, sergantys ALK teigiamu pažengusiu NSLPV po terapijos bent vienu antrosios kartos ALK TKI. II fazės tyrimo dalyje tiriamieji per burną nuolat vartojo rekomenduojamą 100 mg kartą per parą lorlatinibo dozę.

Pirminė II fazės tyrimo dalies veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OAR, įskaitant intrakranijinį (IK) OAR, įvertinti atliekant nepriklausomą centrinę peržiūrą (NCP) pagal modifikuotuosius RECIST v1.1. Antrinės vertinamosios baigtys buvo AT, IK AT, laikas iki naviko atsako (LNA) ir IbLP.

139 pacientų, sergančių ALK teigiamu pažengusiu NSLPV po terapijos bent vienu antrosios kartos ALK TKI, demografiniai duomenys: 56 % moterų, 48 % baltaodžių, 38 % azijiečių, o amžiaus mediana – 53 metai (diapazonas: 29–83 metai), kai 16 % pacientų amžius buvo ≥ 65 metų. 96 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę pradinio vertinimo metu buvo 0 arba 1. Metastazių galvos smegenyse pradinio vertinimo metu turėjo 67 % pacientų. Iš 139 pacientų, 20 % buvo anksčiau vartoję 1 ALK TKI, išskyrus krizotinibą, 47 % – 2 ALK TKI, o 33 % – 3 arba daugiau ALK TKI.

Pagrindiniai tyrimo A veiksmingumo rezultatai pateikti 4 ir 5 lentelėse.

4 lentelė. Tyrimo A bendrieji veiksmingumo rezultatai pagal ankstesnį gydymą

| Veiksmingumo rodmuo | 1 ALK TKI^a su ar be ankstesnės chemoterapijos (N = 28) | Du ar daugiau ALK TKI su ar be ankstesnės chemoterapijos (N = 111) |
|--|--|---|
| Objektyvaus atsako rodiklis ^b (95 % PI) | 42,9% (24,5, 62,8) | 39,6% (30,5, 49,4) |
| Visiškas atsakas, n | 1 | 2 |
| Dalinis atsakas, n | 11 | 42 |
| Atsako trukmė | | |
| Mediana, mėnesiai (95 % PI) | 5,6 (4,2, np) | 9,9 (5,7, 24,4) |
| Išgyvenamumas be ligos progresavimo | | |
| Mediana, mėnesiai (95 % PI) | 5,5 (2,9, 8,2) | 6,9 (5,4, 9,5) |

Santrumpos: ALK = anaplastinės limfomos kinazė; PI = pasikliautinis intervalas; NCP = nepriklausoma centrinė peržiūra; N / n = pacientų skaičius; np = nepasiekta; TKI = tirozinkinazės inhibitorius.

^a Alektinibas, brigatinibas arba ceritinibas.

^b Pagal NCP.

5 lentelė. Tyrimo A intrakranijinio veiksmingumo rezultatai pagal ankstesnį gydymą*

| Veiksmingumo rodmuo | 1 ALK TKI ^a su ar be ankstesnės chemoterapijos | 2 ar daugiau ALK TKI su ar be ankstesnės chemoterapijos |
|--|---|---|
| | (N = 9) | (N = 48) |
| Objektyvaus atsako rodiklis ^b (95 % PI) | 66,7% (29,9, 92,5) | 52,1% (37,2, 66,7) |
| Visiškas atsakas, n | 2 | 10 |
| Dalinis atsakas, n | 4 | 15 |
| Intrakranijinio atsako trukmė | np | 12,4 |
| Mediana, mėnesiai (95 % PI) | (4,1, np) | (6,0, np) |

Santrumpos: ALK = anaplastinės limfomos kinazė; PI = pasikliautinasis intervalas; NCP = nepriklausoma centrinė peržiūra; N / n = pacientų skaičius; np = nepasiekta; TKI = tirozinkinazės inhibitorius.

* Pacientams, pradinio vertinimo metu turėjusiems bent vieną išmatuojamą metastazę galvos smegenyse.

^a Alektinibas, brigatinibas arba ceritinibas.

^b Pagal NCP.

Bendrojoje veiksmingumo 139 pacientų populiacijoje 56 pacientams, kuriems NCP patvirtino objektyvų atsaką, LNA mediana siekė 1,4 mėn. (diapazonas: nuo 1,2 iki 16,6 mėn.). OAR azijiečiams siekė 49,1% (95 % PI: 35,1, 63,2) ir 31,5% ne azijiečiams (95 % PI: 21,1, 43,4). 31 paciento, kuriam NCP patvirtino objektyvų IK navikų atsaką ir bent vieną išmatuojamą metastazę galvos smegenyse pradinio vertinimo metu, IK LNA mediana siekė 1,4 mėn. (diapazonas: nuo 1,2 iki 16,2 mėn.). IK OAR siekė 54,5% azijiečiams (95 % PI: 32,2, 75,6) ir 46,4% neazijiečiams (95 % PI: 27,5, 66,1).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti lorlatinibo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, susijusius su plaučių karcinoma (smulkialąsteline ir nesulkialąsteline karcinoma) (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė.

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Didžiausioji lorlatinibo koncentracija plazmoje pasiekama greitai – T_{max} mediana po vienos 100 mg dozės siekia 1,2 valandų, o po kartotinių 100 mg dozių vieną kartą per parą – 2,0 valandas.

Per burną suvartotų lorlatinibo tablečių vidutinis absoliutusias biologinis prieinamumas siekia 80,8 % (90 % PI: 75,7; 86,2), palyginti su į veną leidžiamu vaistu.

Vartojant lorlatinibą su riebiu kaloringu maistu, vaisto ekspozicija buvo 5 % didesnė, palyginti su vartojimu nevalgus. Lorlatinibą galima vartoti su maistu arba nevalgus.

Vėžiu sergantiems pacientams vartojant 100 mg vieną kartą per parą, geometrinis didžiausiosios koncentracijos plazmoje vidurkis (% išreikštas kintamumo koeficientas [KK]) buvo 577 (42) ng/ml, o AUC_{24} – 5 650 (39) ng h/ml. Geometrinis per burną vartojamos dozės klirensas vidurkis (% KK) buvo 17,7 (39) l/h.

Pasiskirstymas

In vitro 66 % lorlatinibo jungiasi su žmogaus plazmos baltymais; nustatytas vidutinis jungimais su albuminiais arba α_1 rūgšties glikoproteinais.

Biotransformacija

Žmonių organizme pagrindiniai lorlatinibo metabolizmo mechanizmai yra oksidavimas ir gliukuroninimas. *In vitro* duomenys rodo, kad daugiausiai lorlatinibo metabolizuoja CYP3A4 ir UGT1A4, o šiek tiek – CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 ir UGT1A3.

Plazmoje kaip dažniausias metabolitas nustatytas lorlatinibo benzenkarboksirūgšties metabolitas, susidarantis oksidacinio amidų ir aromatinių eterių jungčių su lorlatinibu skaidymo būdu, sudarantis 21 % cirkuliuojančio radioaktyvumo. Oksidacinio skaidymo būdu susidaręs metabolitas farmakologinio poveikio neturi.

Eliminacija

Po vienos 100 mg lorlatinibo dozės vartojimo pusėjimo trukmė plazmoje siekė 23,6 val. Apskaičiuotas efektyvus lorlatinibo pusinės eliminacijos laikas plazmoje nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai po autoindukcijos buvo 14,83 val. Per burną suvartojus 100 mg radioaktyviai žymėtos lorlatinibo dozės, vidutiniškai 47,7 % radioaktyviojo žymens rasta šlapime, o 40,9 % radioaktyviojo žymens – išmatose, tad bendrasis visos pašalinusios medžiagos nustatytas kiekis siekia 88,6 %.

Dažniausiai žmogaus plazmoje ir išmatose rastas komponentas – nepakitęs lorlatinibas, atitinkamai sudarantis 44 % ir 9,1 % bendrojo radioaktyvumo. Mažiau nei 1 % nepakitusio lorlatinibo rasta šlapime.

Be to, lorlatinibas veikia kaip induktorius per žmogaus pregnano X receptorius (PXR) ir žmogaus konstitutyvinis androstanų receptorius (angl. *constitutive androstane receptor*, CAR).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Suvartojus vieną dozę, lorlatinibo sisteminė ekspozicija (AUC_{inf} ir C_{max}) didėjo priklausomai nuo dozės 10–200 mg dozių diapazone. Apie didesnę nei 10–200 mg dozių diapazoną duomenų mažai; tačiau po vienos dozės vartojimo tiesiškumo nuokrypių vertinant AUC_{inf} ir C_{max} nenustatyta.

Kasdien kartą per parą vartojant kartotines dozes, lorlatinibo C_{max} didėjo tiesiogiai proporcingai dozei, o AUC_{tau} didėjo šiek tiek mažiau nei tiesiogiai proporcingai, kai dozių intervalas buvo nuo 10 mg iki 200 mg kartą per parą.

Be to, pusiausvirosios būsenos lorlatinibo ekspozicija plazmoje būna mažesnė už tikėtiną atsižvelgiant į vienos dozės farmakokinetiką. Tai rodo nuo laiko priklausomą suminį autoindukcijos poveikį.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kadangi lorlatinibas metabolizuojamas kepenyse, tikėtina, kad kepenų veiklos sutrikimas gali padidinti lorlatinibo koncentraciją plazmoje. Į atliktus klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kurių AST arba ALT aktyvumas buvo $> 2,5 \times VNR$, arba (dėl gretutinės piktybinės ligos) $> 5,0 \times VNR$, arba pacientai, kurių bendrojo bilirubino kiekis buvo $> 1,5 \times VNR$. Populiacijos farmakokinetikos analizės parodė, kad pacientams, turintiems lengvą kepenų funkcijos sutrikimą ($n = 50$), lorlatinibo ekspozicija kliniškai reikšmingai nepakito. Pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai sutrikusi, dozės koreguoti nerekomenduojama. Apie skyrimą pacientams, turintiems vidutinį arba sunkų kepenų sutrikimą, duomenų nėra.

Sutrikusi inkstų funkcija

Mažiau nei 1 % suvartotos dozės randama šlapime nepakitusio lorlatinibo pavidalu. Populiacijos farmakokinetikos analizės parodė, kad lorlatinibo pusiausvyrinė koncentracija plazmoje ir C_{max} vertės buvo šiek tiek didesnės, kuo blogesnė inkstų funkcija nustatyta pradinio vertinimo metu. Remiantis inkstų funkcijos sutrikimo tyrimu, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai arba vidutiniškai [aGFG gautas remiantis mitybos modifikavimo sergant inkstų liga (angl. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD) tyrimo lygtimi apskaičiuotu aGFG (išreikštu ml/min/1,73 m²) × išmatuotas kūno paviršiaus plotas/1,73 ≥ 30 ml/min], pradinės dozės koreguoti nereikia. Šiame tyrime lorlatinibo AUC_{inf} tiriamiesiems, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (absoliutus aGFG < 30 ml/min), padidėjo 41 %, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali (absoliutus aGFG ≥ 90 ml/min). Pacientams, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, rekomenduojama skirti mažesnę lorlatinibo dozę, pvz., pradinę 75 mg kartą per parą geriamąją dozę (žr. 4.2 skyrių). Apie skyrimą pacientams, kuriems atliekama inkstų dializė, duomenų nėra.

Amžius, lytis, rasė, kūno masė ir fenotipas

Populiacijos farmakokinetikos analizės su pacientais, sergančiais pažengusiu NSLPV, ir sveikais savanoriais parodė, kad amžius, lytis, rasė, kūno masė ir CYP3A5 bei CYP2C19 fenotipas kliniškai reikšmingo poveikio neturi.

Širdies elektrofiziologija

Tyrimė A 2 pacientams (0,7 %) nustatytos >500 ms absoliučiosios pagal Fridericia koreguotos QTc (QTcF) vertės, o 5 pacientams (1,8 %) QTcF nuo pradinio vertinimo pakito >60 ms.

Be to, vienos per burną suvartotos lorlatinibo (50 mg, 75 mg ir 100 mg) dozės poveikis su 200 mg itrakonazolo vieną kartą per parą ir be jo buvo įvertintas 2 krypčių kryžminiu tyrimu su 16 sveikų savanorių. Tyrimo duomenimis, esant vidutinei lorlatinibo koncentracijai vidutinio QTc rodiklio padidėjimo nepastebėta.

295 pacientų, kuriems tyrimė A skirta rekomenduojama 100 mg lorlatinibo dozė vieną kartą per parą ir užregistruota EKG, lorlatinibo poveikis buvo tiriamas tik pacientų grupėje, į kurią nebuvo įtraukti pacientai, kurių QTc intervalas > 470 ms. Tyrimo populiacijoje maksimalus vidutinis PR intervalo pokytis nuo pradinio vertinimo siekė 16,4 ms (dvikrypčio 90 % PI viršutinė riba – 19,4 ms) (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius). Iš jų 7 pacientams pradinio vertinimo metu nustatytas PR intervalas buvo > 200 ms. Iš 284 pacientų, kurių PR intervalas buvo <200 ms, 14 % PR intervalas pradėjus vartoti lorlatinibą pailgėjo iki ≥200 ms. PR intervalas ilgėjo priklausomai nuo koncentracijos. Atrioventrikulinė blokada pasireiškė 1,0 % pacientų.

Pacientams, kuriems pailgėja PR intervalas, gali reikėti keisti dozę (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Pagrindinis pastebėtas toksinis poveikis buvo kelis audinius pažeidžiantis uždegimas (odos ir gimdos kaklelio – žiurkėms bei plaučių, trachėjos, odos, limfmazgių ir (arba) snukio ertmės, įskaitant žandikaulius, – šunims; susijęs su baltųjų kraujo ląstelių, fibrinogeno ir (arba) globulinų padidėjimu bei albuminų sumažėjimu) ir kasos (su amilazės ir lipazės suaktyvėjimu), kepenų ir tulžies sistemos (su kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu), patinų reprodukcinės sistemos, širdies ir kraujagyslių sistemos, inkstų ir virškinimo trakto, periferinių nervų bei CNS (galintys pasireikšti pažinimo funkcijų sutrikimu) pokyčiai skiriant dozę, atitinkančią klinikinę ekspoziciją žmogui vartojant rekomenduojamas dozes. Iškart po preparato pavartojimo (po vienos dozės, sudarančios maždaug 2,6 kartų didesnę už klinikinę ekspoziciją žmogui, suvartojusiam 100 mg, vertinant pagal C_{max}) gyvūnams taip pat pastebėta kraujospūdžio ir širdies susitraukimų dažnio, QRS komplekso bei

PR intervalo pokyčių. Visi radiniai tiksliniuose organuose, išskyrus kepenų latako hiperplaziją, buvo iš dalies arba visiškai grįžtami.

Genotoksiškumas

Lorlatinibo poveikis *in vitro* ir *in vivo* buvo ne mutageninis, bet aneugeninis; vertinant pagal AUC, ekspozicija esant nepastebimam aneugeninio poveikio lygiui buvo maždaug 16,5 kartų didesnė nei klinikinė ekspozicija žmogui skiriant 100 mg.

Kancerogeniškumas

Kancerogeniškumo tyrimų su lorlatinibu neatlikta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkėms ir šunims nustatyta sėklinių latakų degeneracija ir (arba) atrofija sėklidėse bei sėklidės prielipo pokyčiai (uždegimas ir (arba) vakuolizacija). Šunims skiriant dozę, atitinkančią klinikinę ekspoziciją žmogui vartojant rekomenduojamas dozes, nustatyta minimali arba lengva prostatos liaukų atrofija. Poveikis patinų reprodukcijos organams buvo iš dalies arba visiškai grįžtamas.

Toksinio poveikio embrionui ir vaisiui tyrimuose su žiurkėmis ir triušiais atitinkamai nustatytas padidėjęs embrionų mirštamumas ir mažesnė vaisių kūno masė bei formavimosi ydos. Nustatytos vaisių morfologijos patologijos, įskaitant galūnių sąsūką, daugiapirštystę, gastrošizę, inkstų sklaidos ydas, kupolo formos galvą, aukštą gomurio lanką ir galvos smegenų skilvelių išsiplėtimą. Žemiausios dozės ekspozicija pagal AUC gyvūnams, sukianti toksišią poveikį embrionams ir vaisiams, atitiko klinikinę ekspoziciją žmogui vartojant 100 mg.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Mikrokristalinė celiuliozė
Kalcio-vandenilio fosfatas
Karboksietilkrakmolo natrio druska
Magnio stearatas

Plėvelė:

Hipromeliozė
Laktozė monohidratas
Makrogolis
Triacetinas
Titano dioksidas (E171)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio folijos plėvele dengtos OPA /Al / PVC lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 plėvele dengtų tablečių.

Lorviqua 25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje pakuotėje yra 90 plėvele dengtų tablečių, supakuotų 9 lizdinėse plokštelėse.

Lorviqua 100 mg plėvele dengtos tabletės.

Kiekvienoje pakuotėje yra 30 plėvele dengtų tablečių, supakuotų 3 lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. gegužės 6 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. balandžio 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr.I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

| Aprašymas | Terminas |
|--|---------------------------|
| Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): Siekiant toliau apibūdinti lorlatinibo veiksmingumą anksčiau ALK inhibitoriumi negydytiems pacientams, sergantiems ALK teigiamu išplitusiu NSLPV, registruotojas pateiks III fazės tyrimo CROWN (B7461006) rezultatus, įskaitant bendrojo išgyvenamumo (BI) duomenis, lorlatinibo palyginimui su krizotinibu tiriant pacientus toje pačioje būklėje. Klinikinio tyrimo ataskaita bus pateikta: | 2025 m. birželio 30 d. |

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

| Aprašymas | Terminas |
|--|----------------------------|
| Siekiant patvirtinti lorlatinibo veiksmingumą pacientams, kurių liga progresavo po gydymo alektinibu arba ceritinibu, taikyto kaip pirmąją ALK TKI terapiją, registruotojas vykdo vienos grupės tyrimą su tokio paties sąstato (B7461027) pacientais ir pateiks klinikinio tyrimo ataskaitą: | 2024 m. lapkričio 01 d. |

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lorviqua 25 mg plėvele dengtos tabletės
lorlatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg lorlatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1355/003 90 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lorviqua 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lorviqua 25 mg tabletės
lorlatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer (registruotojo logotipo pavidalu)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĒŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lorviqua 100 mg plėvele dengtos tabletės
lorlatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lorlatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1355/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lorviqua 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lorviqua 100 mg tabletės
lorlatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer (registruotojo logotipo pavidalu)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Lorviqua 25 mg plėvele dengtos tabletės Lorviqua 100 mg plėvele dengtos tabletės lorlatinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lorviqua ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lorviqua
3. Kaip vartoti Lorviqua
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lorviqua
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lorviqua ir kam jis vartojamas

Kas yra Lorviqua

Lorviqua sudėtyje yra veikliosios medžiagos lorlatinibo – vaisto, skirto gydyti suaugusiesiems, sergantiems pažengusios stadijos tam tikros rūšies plaučių vėžiu, vadinamu nesmulkiaūsteliniu plaučių vėžiu (NSLPV). Lorviqua priklauso vaistų grupei, kurie slopina fermentą, vadinamą anaplastinės limfomos kinaze (ALK). Lorviqua skiriamas tik pacientams, kuriems nustatyta pakitimų (mutacijų) ALK gene, žr. skyrių „**Kaip veikia Lorviqua**“ toliau.

Kam Lorviqua vartojamas

Lorviqua skirtas suaugusiųjų, sergančių tam tikros rūšies plaučių vėžiu, vadinamu nesmulkiaūsteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), gydymui. Šio vaisto skiriama, jeigu plaučių vėžys:

- yra teigiamas ALK atžvilgiu – tai reiškia, kad vėžio lūsteliiū genas, koduojantis anaplastinės limfomos kinaze (ALK) vadinamą fermentą, turi tam tikrą defektą; žr. skyrių **Kaip veikia Lorviqua** toliau; ir
- yra išplitęs.

Lorviqua Jums gali skirti, jeigu:

- dar nebuvote gydyti ALK inhibitoriumi arba
- jau buvote gydyti alektinibu arba ceritinibu vadinamais vaistais, kurie yra ALK inhibitoriai (slopikliai); arba
- jau buvote gydyti krizotinibu ir paskui kitu ALK inhibitoriumi.

Kaip veikia Lorviqua

Lorviqua slopina tam tikrą fermentą, vadinamą tirozinkinaze, ir sukelia vėžinių lūsteliiū žūtį pacientams, turintiems pakitimą ALK genuose. Lorviqua skiriamas tik pacientams, kurių ligą sukėlė pakitimai ALK tirozinkinazę koduojančiame gene.

Jeigu kiltų bet kokių klausimų apie Lorviqua poveikį arba kodėl šio vaisto skyrė Jums, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Lorviqua

Lorviqua vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija lorlatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate bent vieną iš šių vaistų:
 - rifampiciną (skirtą tuberkuliozei gydyti);
 - karbamazepiną, fenitoiną (skirtus epilepsijai gydyti);
 - enzalutamidą (skirtą prostatos vėžiui gydyti);
 - mitotaną (skirtą antinksčių vėžiui gydyti);
 - vaistų su paprastąja jonažole (lot. *Hypericum perforatum*, vaistažolių preparatas).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Lorviqua:

- jeigu Jūsų kraujyje didelė cholesterolio arba trigliceridų koncentracija;
- jeigu kraujyje didelė fermentų, vadinamų amilaze arba lipaze, koncentracija arba sergate pankreatitu (kasos uždegimu) vadinama liga, dėl kurios gali padidėti šių fermentų koncentracija;
- jeigu turite problemų su širdimi, įskaitant širdies nepakankamumą, retą širdies susitraukimų dažnį, arba jeigu elektrokardiogramos (EKG) rezultatai rodo, kad sutriko Jūsų širdies elektrinis aktyvumas (būklės, vadinamos pailgėjusiu PR intervalu arba AV blokada);
- jeigu kosite, skauda krūtinės sritį, dūstate arba pablogėjo su kvėpavimo sistema susiję simptomai, arba esate sirgę plaučių liga, vadinama pneumonitu;
- jeigu Jūsų aukštas kraujospūdis;
- jeigu Jūsų kraujyje padidėjęs gliukozės (cukraus) kiekis.

Jeigu abejojate, prieš vartodami Lorviqua kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu atsiranda:

- širdies sutrikimų. Iškart pasakykite gydytojui apie širdies ritmo pakitimus (pagreitėjimą arba sulėtėjimą), atsiradusį svaigulį, alpimą, galvos svaigimą ar dusulį. Šie simptomai gali rodyti širdies sutrikimus. Gydytojas gali patikrinti, ar vartojant Lorviqua neatsirado širdies veiklos sutrikimų. Jeigu rezultatai nukrypę nuo normos, gydytojas gali nuspręsti sumažinti Lorviqua dozę arba gydymą nutraukti;
- kalbėjimo sutrikimų, kalbėjimo sunkumų, įskaitant neaiškų ar lėtą kalbėjimą. Gydytojas gali atlikti tolesnius tyrimus ir gali nuspręsti sumažinti Lorviqua dozę arba gydymą nutraukti;
- psichinės būklės pakitimų, nuotaikos ar atminties sutrikimų, tokių kaip nuotaikos pokyčiai (įskaitant depresiją, nenatūraliai pakilią nuotaiką (euforiją) ir nuotaikos svyravimus), dirglumas, agresija, neįprastas jaudulys (ažitacija), nerimas arba asmenybės pokyčiai ir sumišimo epizodų arba praradote ryšį su tikrove, pavyzdžiui, ėmėte tikėti nesamais dalykais, juos matyti arba girdėti. Gydytojas gali atlikti tolesnius tyrimus ir gali nuspręsti sumažinti Lorviqua dozę arba gydymą nutraukti;
- nugaros arba pilvo skausmas, odos ir akių pageltimas (gelta), pykinimas arba vėmimas. Tokie simptomai gali rodyti pankreatitą. Gydytojas gali atlikti tolesnius tyrimus ir gali nuspręsti sumažinti Lorviqua dozę;
- kosulys, skausmas krūtinės srityje arba pasunkėja esami kvėpavimo simptomai. Gydytojas gali atlikti tolesnius tyrimus ir skirti Jums kitų vaistų, pvz., antibiotikų ir steroidų. Gydytojas gali nuspręsti sumažinti Lorviqua dozę arba gydymą nutraukti.
- galvos skausmas, svaigulys, neryškus matymas, krūtinės skausmas arba dusulys. Tokie simptomai gali rodyti, kad pakilo kraujospūdis. Gydytojas gali atlikti tolesnius tyrimus ir skirti Jums vaistų kraujospūdžiui kontroliuoti. Gydytojas gali nuspręsti sumažinti Lorviqua dozę arba gydymą nutraukti;
- stiprus troškulys, poreikis dažniau nei paprastai šlapintis, stiprus alkis, nemalonus pojūtis pilve, silpnumas arba nuovargis, sumišimas. Tokie simptomai gali rodyti, kad padidėjo gliukozės

(cukraus) kiekis kraujyje. Gydytojas gali atlikti tolesnius tyrimus ir skirti Jums vaistų gliukozės kiekiui kontroliuoti. Gydytojas gali nuspręsti sumažinti Lorviqua dozę arba gydymą nutraukti.

Gydytojas gali atlikti tolesnius vertinimus ir gali nuspręsti sumažinti Lorviqua dozę arba gydymą nutraukti, jeigu:

- atsiranda kepenų sutrikimų; iškart pasakykite gydytojui, jeigu jaučiatės labiau pavargę nei paprastai, pagelsta oda ir akių baltymai, patamsėja arba rudu (arbatos spalvos) tampa šlapimas, jeigu pykina, vemiate arba sumažėja apetitas, jeigu skauda dešinę pilvo šoną, pasireiškia niežulys arba greičiau nei paprastai atsiranda mėlynių (kraujosruvų). Gydytojas gali atlikti kraujo tyrimus kepenų funkcijai patikrinti;
- turite inkstų sutrikimų.

Daugiau informacijos žr. 4 skyriaus poskyryje **Galimas šalutinis poveikis**.

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas skirtas tik suaugusiems, todėl vaikams bei paaugliams jo duoti negalima.

Tyrimai ir patikros

Prieš pradėdant gydymą ir gydymo metu Jums reikės atlikti kraujo tyrimus. Šių tyrimų reikia, kad galima būtų patikrinti cholesterolio, trigliceridų ir fermentų amilazės bei lipazės koncentraciją kraujyje prieš pradėdant gydymą Lorviqua ir reguliariai gydymo metu.

Kiti vaistai ir Lorviqua

Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistažolių preparatus ir vaistus, įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. To reikia, nes Lorviqua gali keisti tam tikrų vaistų veikimo pobūdį. Tam tikri vaistai taip pat gali keisti Lorviqua veikimo pobūdį.

Lorviqua negalima vartoti su tam tikrais vaistais. Jie išvardyti poskyryje **Lorviqua vartoti draudžiama** 2 skyriaus pradžioje.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate bet kurią iš šių vaistų:

- boceprevirą – vaistą, skirtą hepatitui C gydyti;
- bupropioną – vaistą, skirtą depresijai gydyti arba padėti žmonėms mesti rūkyti;
- dihidroergotaminą, ergotaminą – vaistus, skirtus migreniniam galvos skausmui gydyti;
- efavirenzą, kobicistatą, ritonavirą, paritaprevirą kartu su ritonaviru ir ombitasviru bei (arba) dasabuviru, ir ritonavirą kartu su vienu iš šių vaistų: elvitegraviru, indinaviru, lopinaviru arba tipranaviru – vaistus, skirtus AIDS / ŽIV infekcijai gydyti;
- ketokonazolą, itraconazolą, vorikonazolą, pozakonazolą – vaistus, skirtus grybelinėms infekcijoms gydyti; taip pat troleandomiciną – vaistą, skirtą tam tikrų rūšių bakterinėms infekcijoms gydyti;
- chinidiną – vaistą, skirtą nereguliariam širdies sutrikimų dažniui ir kitiems širdies sutrikimams gydyti;
- pimozidą – vaistą, skirtą tam tikroms psichinės sveikatos problemoms gydyti;
- alfentanilį ir fentanilį – vaistus, skirtus stipriam skausmui malšinti;
- ciklosporiną, sirolimužą ir takrolimužą – vaistus, skirtus atmetimo reakcijoms po organų persodinimo išvengti.

Lorviqua vartojimas su maistu ir gėrimais

Negalima gerti greipfrutų sulčių arba valgyti greipfrutų gydymosi Lorviqua metu, nes tai gali pakeisti Lorviqua koncentraciją Jūsų organizme.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- Kontracepcija – informacija moterims

Vartodama šį vaistą turite saugotis nėštumo. Jeigu galite pastoti, turite naudoti ypač veiksmingą kontracepciją (pvz., du barjerinės kontracepcijos metodus – prezervatyvą ir diafragmą) gydymo metu ir ne trumpiau kaip 5 savaites baigus gydymą. Lorlatinibas gali sumažinti hormoninės

kontracepcijos metodų (pavyzdžiui, kontraceptinių tablečių) veiksmingumą; todėl hormoniniai kontraceptikai nelaikytini labai veiksmingais. Jeigu neišvengiamai būtina taikyti hormoninę kontracepciją, kartu su ja reikia naudoti prezervatyvą. Pasitarkite su gydytoju, koks kontracepcijos metodas geriausiai tinka Jums ir Jūsų partneriui.

- **Kontracepcija – informacija vyrams**

Gydydamiesi Lorviqua turite vengti pradėti kūdikį, nes šis vaistas gali jam pakenkti. Jeigu yra galimybių, kad galite pradėti kūdikį šio vaisto vartojimo metu, turite naudoti prezervatyvą gydymo metu ir ne trumpiau kaip 14 savaičių po gydymo pabaigos. Pasitarkite su gydytoju, koks kontracepcijos metodas geriausiai tinka Jums ir Jūsų partneriui.

- **Nėštumas**

- Nevartokite Lorviqua, jeigu esate nėščia. Šis vaistas gali pakenkti kūdikiui.
- Jeigu Lorviqua vartoja Jūsų partneris, jis turi naudoti prezervatyvą gydymo metu ir ne trumpiau kaip 14 savaičių po gydymo pabaigos.
- Jeigu pastojote vaisto vartojimo metu arba per 5 savaites po paskutinės dozės suvartojimo, iškart pasakykite gydytojui.

- **Žindymas**

Nežindykite šio vaisto vartojimo metu ir 7 paras po paskutinės dozės vartojimo. To reikia, nes nežinoma, ar Lorviqua gali išsiskirti į motinos pieną ir taip pakenkti kūdikiui.

- **Vaisingumas**

Lorviqua gali neigiamai veikti vyrų vaisingumą. Pasitarkite su gydytoju apie vaisingumo išsaugojimą prieš pradėdami vartoti Lorviqua.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Lorviqua vartojimo metu turite vairuoti ir valdyti mechanizmus ypač atsargiai dėl poveikio psichinei būklei.

Lorviqua sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Lorviqua sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 25 mg ir 100 mg tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Lorviqua

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

- Rekomenduojama dozė yra viena 100 mg tabletė, vartojama per burną vieną kartą per parą.
- Vartokite dozę kasdien maždaug tuo pačiu metu.
- Galite vartoti tabletes su maistu arba tarp valgymų, tačiau visada venkite greipfrutų ir greipfrutų sulčių.
- Nurykite tabletes visas; tablečių netrinkite, nekramtykite ar netirpinkite.
- Tam tikrais atvejais gydytojas gali sumažinti dozę, trumpam sustabdyti gydymą arba visiškai jį nutraukti, jeigu jausitės prastai.

Jeigu suvartoję Lorviqua vemiate

Jeigu vėmėte po Lorviqua dozės suvartojimo, papildomos dozės nevartokite, tiesiog išgerkite kitą dozę įprastu laiku.

Ką daryti pavartojus per didelę Lorviqua dozę?

Jeigu netyčia suvartojote per daug tablečių, nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Lorviqua

Ką daryti pamiršus pavartoti tabletes, priklauso nuo laiko, likusio iki kitos dozės.

- Jeigu kitą dozę turite gerti po 4 arba daugiau valandų, išgerkite pamirštą tabletę iš karto, kai prisiminėte. Tada vartokite kitą tabletę įprastu metu.
- Jeigu iki kitos dozės liko mažiau nei 4 valandos, pamirštą tabletę praleiskite. Tada vartokite kitą tabletę įprastu metu.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Lorviqua

Svarbu Lorviqua vartoti kasdien tiek laiko, kiek nurodė gydytojas. Jeigu negalite vartoti vaisto taip, kaip skyrė gydytojas, arba manote, kad Jums jo daugiau nereikia, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs.

Iškart kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebite bet kurį toliau nurodytą šalutinį poveikį (dar žr. 2 skyrių **Kas žinotina prieš vartojant Lorviqua**). Gydytojas gali sumažinti dozę, trumpam sustabdyti gydymą arba visiškai jį nutraukti, jeigu:

- pasireiškia kosulys, dusulys, skausmas krūtinės srityje arba pasunkėja kvėpavimo sutrikimai;
- sulėtėja pulsas (50 arba mažiau dūžių per minutę), dūstate, jaučiatės pavargę, apsvaigę, alpstate arba prarandate sąmonę;
- jaučiate pilvo arba nugaros skausmą, pykinimą, vemiate, jaučiate niežėjimą arba pagelsta oda ir akys;
- pakito psichinė būklė; pakito pažinimo funkcijos, įskaitant sumišimą, atminties praradimą, sumažėjusį gebėjimą susikaupti; pakito nuotaika, įskaitant dirglumą ir nuotaikų svyravimus; pakito kalbėjimo pobūdis, įskaitant kalbėjimo sutrikimus, pvz., neaiškų arba lėtą kalbėjimą; arba praradote ryšį su tikrove, pavyzdžiui, ėmėte tikėti nesamais dalykais, juos matyti arba girdėti.

Kitas šalutinis Lorviqua poveikis gali būti toks:

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- cholesterolio ir trigliceridų (kraujo riebalų, nustatomų tiriant kraują) koncentracijos padidėjimas;
- galūnių arba odos tinimas;
- akių sutrikimai, pvz., suprastėjęs matymas viena arba abiem akimis, vaizdo dvejinimasis arba šviesos blyksnių matymas;
- rankų ir kojų nervų sutrikimai, pvz., skausmas, tirpimas, neįprasti pojūčiai kaip antai deginimas arba dilgčiojimas, vaikščiojimo sutrikimai arba tampa sunku atlikti įprastas kasdienio gyvenimo užduotis kaip antai rašymas;
- fermentų, vadinamų lipaze ir (arba) amilaze, koncentracijos kraujyje padidėjimas, nustatomas tiriant kraują;
- raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas, vadinamas anemija ir nustatomas tiriant kraują;
- viduriavimas;
- vidurių užkietėjimas;
- sąnarių skausmas;
- kūno masės padidėjimas;
- galvos skausmas;
- bėrimas;

- raumenų skausmas;
- kraujospūdžio padidėjimas.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- gliukozės (cukraus) kiekio kraujyje padidėjimas;
- per didelis baltymų kiekis šlapime.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lorviqua

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir kartoninės dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus pakuotės pažeidimų arba apgadinimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lorviqua sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra lorlatinibas.
Lorviqua 25 mg: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra 25 mg lorlatinibo.
Lorviqua 100 mg: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra 100 mg lorlatinibo.
- Pagalbinės medžiagos:
Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, kalcio-vandenilio fosfatas, karboksietilkrakmolo natrio druska, magnio stearatas.
Plėvelė: hipromeliozė, laktozė monohidratas, makrogolis, triacetinas, titano dioksidas (E171), juodasis geležies oksidas (E172) ir raudonasis geležies oksidas (E172).

Žr. poskyrius **Lorviqua sudėtyje yra laktozės** ir **Lorviqua sudėtyje yra natrio** 2 skyriuje.

Lorviqua išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lorviqua 25 mg tiekiamos apvalių šviesiai rožinių plėvele dengtų tablečių, kurių vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje – „25“ ir „LLN“, pavidalu.

Lorviqua 25 mg tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 10 tablečių, kurios pateikiamos pakuotėse su 90 tablečių (9 lizdinės plokštelės).

Lorviqua 100 mg tiekiamos ovalių tamsiai rožinių plėvele dengtų tablečių, kurių vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje – „LLN 100“, pavidalu.

Lorviqua 100 mg tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 10 tablečių, kurios pateikiamos pakuotėse su 30 tablečių (3 lizdinės plokštelės).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

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

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.