

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lorviqua 25 mg comprimate filmate
Lorviqua 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lorviqua 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lorlatinib 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 1,58 mg.

Lorviqua 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lorlatinib 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 4,20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Lorviqua 25 mg comprimate filmate

Comprimat filmat cu eliberare imediată, de formă rotundă (8 mm), de culoare roz deschis, marcat cu „Pfizer” pe o parte și „25” și „LLN” pe cealaltă parte.

Lorviqua 100 mg comprimate filmate

Comprimat filmat cu eliberare imediată, de formă ovală (8,5 × 17 mm), de culoare roz închis, marcat cu „Pfizer” pe o parte și „LLN 100” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lorviqua administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK) a căror boală a progresat după:

- alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinazic (TKI) al ALK; sau
- crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu lorlatinib trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de 100 mg lorlatinib, administrată pe cale orală, o dată pe zi.

Durata tratamentului

Tratamentul cu lorlatinib este recomandat cât timp pacientul înregistrează un beneficiu clinic de pe urma tratamentului, fără toxicitate inacceptabilă.

Doze întârziate sau omise

Dacă se omite o doză de Lorviqua, aceasta trebuie administrată de îndată ce pacientul își aduce aminte, cu excepția cazului în care acest lucru se întâmplă cu mai puțin de 4 ore înainte de următoarea doză, caz în care pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Pacienții nu trebuie să ia 2 doze odată pentru a compensa doza omisă.

Modificări ale dozei

Poate fi necesară întreruperea administrării sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale. Nivelurile de reducere a dozei de lorlatinib sunt rezumate mai jos:

- Prima reducere a dozei: 75 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi
- A doua reducere a dozei: 50 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi

Administrarea lorlatinib trebuie oprită definitiv în cazul în care pacientul nu poate tolera doza de 50 mg administrată pe cale orală, o dată pe zi.

Recomandările pentru modificarea dozelor în caz de toxicități și la pacienții care dezvoltă bloc atrioventricular (AV) sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Modificările recomandate ale dozei de lorlatinib în caz de reacții adverse

Reacție adversă ^a	Doza de lorlatinib
Hipercolesterolemie sau hipertrigliceridemie	
Hipercolesterolemie ușoară (colesterol între LSVN și 300 mg/dl sau între LSVN și 7,75 mmol/l) <u>SAU</u> Hipercolesterolemie moderată (colesterol între 301 și 400 mg/dl sau între 7,76 și 10,34 mmol/l) <u>SAU</u> Hipertrigliceridemie ușoară (trigliceride între 150 și 300 mg/dl sau între 1,71 și 3,42 mmol/l) <u>SAU</u> Hipertrigliceridemie moderată (trigliceride între 301 și 500 mg/dl sau între 3,43 și 5,7 mmol/l)	Se va introduce sau modifica terapia hipolipemiantă ^b conform informațiilor respective de prescriere; se va continua administrarea lorlatinib la aceeași doză.

Tabelul 1. Modificările recomandate ale dozei de lorlatinib în caz de reacții adverse

Reacție adversă^a	Doza de lorlatinib
Hipercolesterolemie severă (colesterol între 401 și 500 mg/dl sau între 10,35 și 12,92 mmol/l) <u>SAU</u> Hipertrigliceridemie severă (trigliceride între 501 și 1000 mg/dl sau între 5,71 și 11,4 mmol/l)	Se va introduce terapia hipolipemiantă^b; dacă se urmează deja terapie hipolipemiantă, se va crește doza acestei terapii^b conform informațiilor respective de prescriere sau se va schimba cu o nouă terapie hipolipemiantă^b. Se va continua administrarea lorlatinib în aceeași doză, fără întrerupere.
Hipercolesterolemie care pune viața în pericol (colesterol peste 500 mg/dl sau peste 12,92 mmol/l) <u>SAU</u> Hipertrigliceridemie care pune viața în pericol (trigliceride peste 1000 mg/dl sau peste 11,4 mmol/l)	Se va introduce terapia hipolipemiantă^b sau se va crește doza acestei terapii^b conform informațiilor respective de prescriere sau se va schimba cu o nouă terapie hipolipemiantă^b. Se va opri temporar administrarea lorlatinib până la recuperarea hipercolesterolemiei și/sau hipertrigliceridemiei la un grad de severitate moderat sau ușor. Se va reexpune pacientul la aceeași doză de lorlatinib în timp ce este optimizată terapia hipolipemiantă^b, conform informațiilor respective de prescriere. Dacă hipercolesterolemia și/sau hipertrigliceridemia severă reapar, în ciuda terapiei hipolipemiante maxime^b, conform informațiilor respective de prescriere, se va reduce cantitatea de lorlatinib cu 1 nivel de doză.
Reacții la nivelul sistemului nervos central (cuprinde efecte psihotice și modificări cognitive, ale dispoziției, stării mentale sau vorbirii)	
Gradul 2: Moderate <u>SAU</u> Gradul 3: Severe	Se va opri temporar administrarea dozei până când toxicitatea este mai mică sau egală cu Gradul 1. Apoi, se va relua administrarea de lorlatinib, redusă cu 1 nivel de doză.
Gradul 4: Care pune viața în pericol/intervenție urgentă indicată	Se va înceta definitiv administrarea lorlatinib.
Lipază/Amilază crescută	
Gradul 3: Severă <u>SAU</u> Gradul 4: Care pune viața în pericol/intervenție urgentă indicată	Se va opri temporar administrarea lorlatinib până când amilaza sau lipaza revine la valoarea inițială. Apoi, se va relua administrarea de lorlatinib, redusă cu 1 nivel de doză.
Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită	
Gradul 1: Ușoară <u>SAU</u> Gradul 2: Moderată	Se va opri temporar administrarea lorlatinib până când simptomele se remit și se va lua în considerare inițierea terapiei cu corticosteroizi. Se va relua administrarea de lorlatinib, redusă cu 1 nivel de doză. Se va înceta definitiv administrarea lorlatinib dacă BPI/pneumonita re apare sau nu se recuperează după întreruperea administrării lorlatinib însoțită de tratament cu steroizi pe o perioadă de 6 săptămâni.

Tabelul 1. Modificările recomandate ale dozei de lorlatinib în caz de reacții adverse

Reacție adversă^a	Doza de lorlatinib
Gradul 3: Severă <u>SAU</u> Gradul 4: Care pune viața în pericol/intervenție urgentă indicată	Se va opri definitiv administrarea lorlatinib.
Prelungirea intervalului PR/Bloc atrioventricular (AV)	
Bloc AV de gradul unu: Asimptomatic	Se va continua administrarea lorlatinib în aceeași doză, fără întrerupere. Se vor lua în considerare efectele medicamentelor concomitente și se vor evalua și corecta tulburările electrolitice care pot prelungi intervalul PR. Se vor monitoriza cu atenție ECG-ul/simptomele posibil asociate cu blocul AV.
Bloc AV de gradul unu: Simptomatic	Se va opri temporar administrarea lorlatinib. Se vor lua în considerare efectele medicamentelor concomitente și se vor evalua și corecta tulburările electrolitice care pot prelungi intervalul PR. Se vor monitoriza cu atenție ECG-ul/simptomele posibil asociate cu blocul AV. În cazul remiterii simptomelor, se va relua administrarea de lorlatinib, redusă cu 1 nivel de doză.
Bloc AV de gradul doi Asimptomatic	Se va opri temporar administrarea lorlatinib. Se vor lua în considerare efectele medicamentelor concomitente și se vor evalua și corecta tulburările electrolitice care pot prelungi intervalul PR. Se vor monitoriza cu atenție ECG-ul/simptomele posibil asociate cu blocul AV. Dacă ECG-urile ulterioare nu indică bloc AV de gradul doi, se va relua administrarea de lorlatinib, redusă cu 1 nivel de doză.
Bloc AV de gradul doi Simptomatic	Se va opri temporar administrarea lorlatinib. Se vor lua în considerare efectele medicamentelor concomitente și se vor evalua și corecta tulburările electrolitice care pot prelungi intervalul PR. Se va trimite pacientul pentru monitorizare și observare cardiacă. Se va lua în considerare amplasarea unui stimulator cardiac în cazul în care blocul AV simptomatic persistă. Dacă simptomele și blocul AV de gradul doi se remit sau dacă pacienții revin la bloc AV de gradul unu asimptomatic, se va relua administrarea de lorlatinib, redusă cu 1 nivel de doză.

Tabelul 1. Modificările recomandate ale dozei de lorlatinib în caz de reacții adverse

Reacție adversă ^a	Doza de lorlatinib
Bloc AV complet	Se va opri temporar administrarea lorlatinib. Se vor lua în considerare efectele medicamentelor concomitente și se vor evalua și corecta tulburările electrolitice care pot prelungi intervalul PR. Se va trimite pacientul pentru monitorizare și observare cardiacă. Amplasarea unui stimulator cardiac poate fi indicată în cazul simptomelor severe asociate cu blocul AV. Dacă blocul AV nu se remite, poate fi luată în considerare amplasarea unui stimulator cardiac permanent. Dacă stimulatorul cardiac este amplasat, se va relua administrarea de lorlatinib în doză întreagă. Dacă nu se amplasează un stimulator cardiac, se va relua administrarea de lorlatinib redusă cu 1 nivel de doză, numai atunci când simptomele se remit și intervalul PR măsoară mai puțin de 200 msec.
Alte reacții adverse	
Gradul 1: Ușoare <u>SAU</u> Gradul 2: Moderate	Se va lua în considerare nemodificarea dozei sau reducerea cu 1 nivel de doză, după cum este indicat din punct de vedere clinic.
Mai mare sau egal cu Gradul 3: Severe	Se va opri temporar administrarea lorlatinib până la remiterea simptomelor la un grad mai mic sau egal cu Gradul 2 sau la nivelul inițial. Apoi, se va relua administrarea de lorlatinib, redusă cu 1 nivel de doză.

Abrevieri: CTCAE=Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse; ECG=electrocardiogramă; HMG CoA=3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; NCI=Institutul Național pentru Cancer; LSVN=limita superioară a valorilor normale.

^a Categoriile gradelor se bazează pe clasificările NCI CTCAE.

^b Terapie hipolipemiantă poate include: Inhibitor al HMG CoA-reductazei, acid nicotinic, derivați de acid fibric sau etil-esteri ai acizilor grași omega-3.

Inhibitori puternici ai citocromului P-450 (CYP) 3A4/5

Utilizarea concomitentă a lorlatinib cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4/5 și produse din suc de grepfrut poate crește concentrațiile plasmatice de lorlatinib. Trebuie luat în considerare un alt medicament concomitent, cu un potențial mai mic de inhibare a CYP3A4/5 (vezi pct. 4.5). În cazul în care trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP3A4/5, doza inițială de lorlatinib, de 100 mg o dată pe zi, trebuie redusă la o doză de 75 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.5 și 5.2). Dacă utilizarea concomitentă a inhibitorului puternic al CYP3A4/5 este oprită, administrarea lorlatinib trebuie reluată la doza utilizată anterior inițierii inhibitorului puternic al CYP3A4/5, după o perioadă de eliminare de 3 până la 5 ori timpul de înjumătățire a inhibitorului puternic al CYP3A4/5.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Din cauza datelor limitate privind această grupă de pacienți, nu se poate face nicio recomandare privind dozele la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu funcție renală normală și insuficiență renală ușoară sau moderată ($CL_{cr} \geq 30$ ml/minut), bazat pe o analiză farmacocinetică populațională. Informațiile privind

utilizarea lorlatinib la pacienții cu insuficiență renală severă (CL_{cr} : < 30 ml/minut) sunt foarte limitate. Prin urmare, lorlatinib nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile informații pentru lorlatinib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Prin urmare, lorlatinib nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lorlatinib la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Lorviqua se administrează pe cale orală.

Pacienții trebuie încurajați să își administreze doza de lorlatinib la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie înghițite întregi (comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate sau divizate înaintea înghițirii). Niciun comprimat nu trebuie ingerat dacă este sfărâmat, crăpat sau dacă nu este intact.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la lorlatinib sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4/5 (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hiperlipidemie

Utilizarea lorlatinib a fost asociată cu creșteri ale colesterolului seric și ale trigliceridelor (vezi pct. 4.8). Timpul mediu până la apariția unei creșteri severe a valorilor serice ale colesterolului și trigliceridelor este de 201 zile (interval: 42 până la 518 zile) și, respectiv, 127 de zile (interval: 15 până la 358 de zile). Valorile serice ale colesterolului și trigliceridelor trebuie monitorizate înaintea inițierii tratamentului cu lorlatinib, la 2, 4 și 8 săptămâni după inițierea tratamentului cu lorlatinib și apoi, în mod regulat. Se va iniția administrarea sau se va crește doza de medicamente hipolipemiente, dacă este indicat (vezi pct. 4.2).

Reacții la nivelul sistemului nervos central

Au fost observate reacții la nivelul sistemului nervos central (SNC) la pacienții cărora li s-a administrat lorlatinib, inclusiv efecte psihotice și modificări ale funcției cognitive, dispoziției, stării mentale sau vorbirii (vezi pct. 4.8). La pacienții care dezvoltă reacții la nivelul SNC poate fi necesară modificarea dozei sau oprirea administrării (vezi pct. 4.2).

Bloc atrioventricular

Lorlatinib a fost studiat la o grupă de pacienți dintre care s-au exclus cei cu bloc AV de gradul doi sau trei (cu excepția celor cu stimulator cardiac) sau orice alt bloc AV cu intervalul PR > 220 msec. Au fost raportate prelungirea intervalului PR și blocul AV la pacienții cărora li s-a administrat lorlatinib (vezi pct. 5.2). Se va monitoriza electrocardiograma (ECG) înainte de inițierea administrării lorlatinib și, ulterior, lunar, în special la pacienții cu afecțiuni predispozante la apariția unor evenimente cardiace semnificative clinic. La pacienții care dezvoltă bloc AV poate fi necesară modificarea dozei (vezi pct. 4.2).

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng

A fost raportată scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) la pacienții cărora li se administrează lorlatinib care au avut evaluarea FEVS la momentul inițial și la cel puțin o monitorizare. Pe baza datelor disponibile din studiul clinic, nu este posibil să se stabilească o legătură cauzală între efectele asupra modificărilor contractilității cardiace și lorlatinib. La pacienții cu factori de risc cardiac și cei cu afecțiuni care pot afecta FEVS, trebuie avută în vedere monitorizarea cardiacă, inclusiv evaluarea FEVS la momentul inițial și în timpul tratamentului. La pacienții care dezvoltă semne/simptome cardiace relevante în timpul tratamentului, trebuie avută în vedere monitorizarea cardiacă, inclusiv evaluarea FEVS.

Creșterea amilazei și lipazei

Au apărut creșteri ale valorilor lipazei și/sau amilazei la pacienții cărora li s-a administrat lorlatinib (vezi pct. 4.8). Timpul mediu până la apariția unei creșteri severe a valorilor serice ale lipazei și amilazei este de 70 de zile (interval: 7 până la 696 de zile) și 41 de zile (interval: 7 până la 489 de zile). Trebuie avută în vedere riscul de pancreatită la pacienții cărora li se administrează lorlatinib din cauza hipertrigliceridemie concomitente și/sau unui posibil mecanism intrinsec. Pacienții trebuie monitorizați pentru creșteri ale valorilor lipazei și amilazei înainte de inițierea tratamentului cu lorlatinib și, ulterior, în mod regulat, conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2).

Boală pulmonară interstițială/Pneumonită

La administrarea lorlatinib au apărut reacții adverse pulmonare severe sau care pun viața în pericol, ce corespund BPI/pneumonitei (vezi pct. 4.8). Orice pacient care prezintă agravarea simptomelor respiratorii sugestive de BPI/pneumonită (de exemplu, dispnee, tuse și febră), trebuie evaluat cu promptitudine pentru BPI/pneumonită. Administrarea lorlatinib trebuie oprită temporar și/sau definitiv, în funcție de severitate (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni medicamentoase

În cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși, utilizarea concomitentă de lorlatinib și rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4/5, a fost asociată cu creșteri ale alanin aminotransferazei (ALT) și aspartat aminotransferazei (AST), fără creșterea bilirubinei totale și fosfatazei alcaline (vezi pct. 4.5). Utilizarea concomitentă a unui inductor puternic al CYP3A4 este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inductorilor moderați ai CYP3A4/5 trebuie evitată, dacă este posibil, întrucât și aceștia pot reduce concentrațiile plasmatice de lorlatinib (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de lorlatinib cu substraturi ale CYP3A4/5 cu indici terapeutici înguști, inclusiv, dar fără limitare la alfentanil, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, fentanil, contraceptive hormonale, pimozidă, chinidină, sirolimus și tacrolimus trebuie evitată, întrucât concentrația acestor medicamente poate fi redusă de lorlatinib (vezi pct. 4.5).

Fertilitatea și sarcina

Pe parcursul tratamentului cu lorlatinib și timp de cel puțin 14 săptămâni după ultima doză, pacienții de sex masculin cu parteneri de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace, inclusiv prezervativul, iar pacienții de sex masculin cu parteneri gravide trebuie să utilizeze prezervativul (vezi pct. 4.6). Fertilitatea masculină poate fi periclitată pe parcursul tratamentului cu lorlatinib (vezi pct. 5.3). Înainte de tratament, bărbații trebuie să solicite recomandări despre metode eficiente de păstrare a fertilității. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timp ce li se administrează lorlatinib. O măsură contraceptivă non-hormonală foarte eficace este obligatorie pentru paciente în timpul tratamentului cu lorlatinib, deoarece lorlatinib poate face ineficiente contraceptivele hormonale (vezi pct. 4.5 și 4.6). Dacă o măsură contraceptivă hormonală este inevitabilă, atunci trebuie folosit un prezervativ în combinație cu metoda hormonală.

Contracepția eficace trebuie continuată timp de cel puțin 35 de zile după finalizarea terapiei (vezi pct. 4.6). Nu se cunoaște dacă lorlatinib afectează fertilitatea feminină.

Intoleranța la lactoză

Acest medicament conține lactoză ca excipient. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu din alimentație

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat a 25 mg sau 100 mg. Pacienții cu dietă restrictivă de sodiu trebuie informați că acest medicament practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Datele *in vitro* indică faptul că lorlatinib este metabolizat în principal de către CYP3A4 și uridin difosfat-glucuronosiltransferaza (UGT)1A4, cu contribuții minore din partea CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 și UGT1A3.

Efectele medicamentelor asupra lorlatinib

Inductori ai CYP3A4/5

Rifampicina, un inductor puternic al CYP3A4/5, administrată oral în doze de 600 mg o dată pe zi, timp de 12 zile, a scăzut valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatice în timp (ASC_{inf}) a lorlatinib cu 85% și C_{max} cu 76%, pentru o doză orală unică de lorlatinib 100 mg, la voluntari sănătoși; de asemenea, au fost observate creșteri ale AST și ALT. Administrarea concomitentă de lorlatinib cu inductori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenitoină și sunătoare) poate reduce concentrațiile plasmatice de lorlatinib. Utilizarea unui inductor puternic al CYP3A4/5 cu lorlatinib este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4). Utilizarea concomitentă a inductorilor moderați ai CYP3A4/5 trebuie evitată, dacă este posibil, întrucât și aceștia pot reduce concentrațiile plasmatice de lorlatinib (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP3A4/5

Itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4/5, administrat în doze orale de 200 mg o dată pe zi, timp de 5 zile, a crescut valoarea medie a ASC_{inf} a lorlatinib cu 42% și C_{max} cu 24%, pentru o doză unică de lorlatinib 100 mg, administrată pe cale orală, la voluntari sănătoși. Administrarea concomitentă de lorlatinib cu inhibitori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu, boceprevir, cobicistat, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, troleandomicină, voriconazol, ritonavir, paritaprevir în asociere cu ritonavir și ombitasvir și/sau dasabuvir, și ritonavir în asociere fie cu elvitegravir, indinavir, lopinavir sau tipranavir) poate crește concentrațiile plasmatice de lorlatinib. Produsele pe bază de grepfrut pot crește, de asemenea, concentrațiile plasmatice de lorlatinib și trebuie evitate. Trebuie luat în considerare un alt medicament concomitent, cu un potențial mai mic de inhibare a CYP3A4/5. În cazul în care este necesară administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A4/5, se recomandă reducerea dozei de lorlatinib (vezi pct. 4.2).

Efectul lorlatinib asupra altor medicamente

Substraturi ale CYP3A4/5

Studiile *in vitro* au indicat faptul că lorlatinib este un inhibitor dependent de timp, precum și un inductor al CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg administrat pe cale orală, o dată pe zi, timp de 15 zile, a redus ASC_{inf} și C_{max} pentru o doză unică de midazolam (un substrat sensibil al CYP3A) 2 mg,

administrată pe cale orală cu 61%, respectiv 50%; prin urmare, lorlatinib este un inductor moderat al CYP3A. Astfel, administrarea concomitentă de lorlatinib cu substraturi ale CYP3A4/5 cu indici terapeutici înguști, inclusiv, dar fără limitare la alfentanil, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, fentanil, contraceptive hormonale, pimozidă, chinidină, sirolimus și tacrolimus trebuie evitată, întrucât concentrația acestor medicamente poate fi redusă de lorlatinib (vezi pct. 4.4).

Substraturi ale CYP2B6

Lorlatinib 100 mg administrat pe cale orală, o dată pe zi, timp de 15 zile, a redus ASC_{inf} și C_{max} pentru o doză unică de bupropionă (un substrat combinat al CYP2B6 și al CYP3A4) 100 mg, administrată pe cale orală cu 49,5% și respectiv 53%. Astfel, lorlatinib este un inductor slab al CYP2B6 și nu este necesară ajustarea dozei atunci când lorlatinib este utilizat concomitent cu medicamente care sunt metabolizate în principal de CYP2B6.

Substraturi ale CYP2C9

Lorlatinib 100 mg administrat pe cale orală, o dată pe zi, timp de 15 zile, a redus ASC_{inf} și C_{max} pentru o doză unică de tolbutamidă (un substrat sensibil al CYP2C9) 500 mg, administrată pe cale orală cu 43% și respectiv 15%. Astfel, lorlatinib este un inductor slab al CYP2C9 și nu este necesară ajustarea dozei pentru medicamente care sunt metabolizate în principal de CYP2C9. Totuși, pacienții trebuie monitorizați în caz de tratament concomitent cu medicamente cu indice terapeutic îngust care sunt metabolizate de CYP2C9 (de exemplu, anticoagulantele cumarinice).

Substraturi ale UGT

Lorlatinib 100 mg administrat pe cale orală, o dată pe zi, timp de 15 zile, a redus ASC_{inf} și C_{max} pentru o doză unică de paracetamol (un substrat al UGT, SULT și CYP1A2, 2A6, 2D6 și 3A4) 500 mg, administrată pe cale orală cu 45% și respectiv 28%. Astfel, lorlatinib este un inductor slab al UGT și nu este necesară ajustarea dozei pentru medicamente care sunt metabolizate în principal de UGT. Totuși, pacienții trebuie monitorizați în caz de tratament concomitent cu medicamente cu indice terapeutic îngust care sunt metabolizate de UGT.

Substraturi ale glicoproteinei P

Lorlatinib 100 mg administrat pe cale orală, o dată pe zi, timp de 15 zile, a redus ASC_{inf} și C_{max} pentru o doză unică de fexofenadină [un substrat sensibil al glicoproteinei P (P-gp)] 60 mg, administrată pe cale orală cu 67% și respectiv 63%. Astfel, lorlatinib este un inductor moderat al P-gp. Medicamentele cu indice terapeutic îngust care sunt substraturi ale P-gp (de exemplu, digoxin, dabigatran etexilat) trebuie utilizate cu precauție concomitent cu lorlatinib, din cauza probabilității unor concentrații plasmatice reduse ale acestor substraturi.

Studii *in vitro* cu privire la inhibarea și inducerea altor enzime CYP

In vitro, lorlatinib prezintă un potențial scăzut de a cauza interacțiuni medicamentoase prin inducerea CYP1A2.

Studii *in vitro* cu privire la transportorii de medicamente, alții decât P-gp

Studiile *in vitro* au indicat faptul că lorlatinib poate avea potențialul de a inhiba BCRP (tract gastro-intestinal), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 și OAT3, la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Lorlatinib trebuie utilizat cu precauție concomitent cu substraturi ale BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 și OAT3, deoarece nu pot fi excluse modificări relevante clinic ale expunerii plasmatice la aceste substraturi.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timp ce li se administrează lorlatinib. O măsură contraceptivă non-hormonală foarte eficace este obligatorie pentru pacienți în timpul tratamentului cu lorlatinib, deoarece lorlatinib poate face ineficiente contraceptivele hormonale (vezi pct. 4.4 și 4.5). Dacă o măsură contraceptivă hormonală nu se poate evita, atunci trebuie folosit un prezervativ în combinație cu metoda hormonală. Contracepția eficace trebuie continuată timp de cel puțin 35 zile după finalizarea terapiei.

Pe parcursul tratamentului cu lorlatinib și timp de 14 săptămâni după ultima doză, pacienții de sex masculin cu partener de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace, inclusiv prezervativul, iar pacienții de sex masculin cu partener gravide trebuie să utilizeze prezervativul.

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice embriofetale (vezi pct. 5.3). Nu există date provenite din utilizarea lorlatinib la femeile gravide. Lorlatinib poate dăuna fătului atunci când este administrat la o femeie gravidă.

Lorlatinib nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lorlatinib și metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Lorlatinib nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu lorlatinib și timp de 7 zile după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Pe baza constatărilor non-clinice privind siguranța, fertilitatea masculină poate fi periclitată pe parcursul tratamentului cu lorlatinib (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă lorlatinib afectează fertilitatea feminină. Înainte de tratament, bărbații trebuie să solicite recomandări cu privire la conservarea eficace a fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lorlatinib are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie manifestată precauție la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, întrucât pacienții pot prezenta reacții la nivelul SNC (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost hipercolesterolemie (84,4%), hipertrigliceridemie (67,1%), edem (54,6%), neuropatie periferică (47,8%), efecte cognitive (28,8%), fatigabilitate (28,1%), creștere în greutate (26,4%), artralgie (24,7%), efecte asupra dispoziției (22,7%) și diaree (22,7%).

Reduceri ale dozei din cauza reacțiilor adverse au avut loc la 23,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat lorlatinib. Reacțiile adverse cele mai frecvente care au determinat reduceri ale dozei au

fost edemul și neuropatia periferică. Încetarea definitivă a tratamentului asociată cu reacții adverse a avut loc la 3,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat lorlatinib. Reacțiile adverse cele mai frecvente care au determinat încetarea definitivă a tratamentului au fost efectele cognitive și efectele psihotice.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În Tabelul 2 sunt prezentate reacțiile adverse care au apărut la 295 pacienți adulți tratați cu lorlatinib 100 mg, administrat pe cale orală, o dată pe zi, pentru NSCLC avansat din studiul A.

Reacțiile adverse enumerate în Tabelul 2 sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și categoriile de frecvență definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității medicale.

Tabelul 2. Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe și reacție adversă	Categorie de frecvență	Toate gradele %	Gradele 3-4 %
Tulburări hematologice și limfatice Anemie	Foarte frecvente	15,9	5,1
Tulburări metabolice și de nutriție Hipercolesterolemie ^a Hipertrigliceridemie ^b	Foarte frecvente Foarte frecvente	84,4 67,1	16,6 16,6
Tulburări psihice Efecte asupra dispoziției ^c Efecte psihotice ^d Modificări ale stării mentale	Foarte frecvente Frecvente Frecvente	22,7 7,8 2,0	1,7 1,0 1,7
Tulburări ale sistemului nervos Efecte cognitive ^e Neuropatie periferică ^f Cefalee Efecte asupra vorbirii ^g	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente	28,8 47,8 18,0 9,8	2,0 2,7 0,7 0,3
Tulburări oculare Tulburare vizuală ^h	Foarte frecvente	15,3	0,3
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Pneumonită ⁱ	Frecvente	1,4	1,0
Tulburări gastro-intestinale Diaree Greață Constipație	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente	22,7 18,3 15,9	1,0 0,7 0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Erupție cutanată tranzitorie ^j	Foarte frecvente	14,2	0,3
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Artralgie Mialgie ^k	Foarte frecvente Foarte frecvente	24,7 19,3	0,7 0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Edem ^l Fatigabilitate ^m	Foarte frecvente Foarte frecvente	54,6 28,1	2,4 0,7

Aparate, sisteme și organe și reacție adversă	Categorie de frecvență	Toate gradele %	Gradele 3-4 %
Investigații diagnostice			
Greutate crescută	Foarte frecvente	26,4	5,4
Lipază crescută	Foarte frecvente	13,9	8,8
Amilază crescută	Foarte frecvente	10,2	3,1
Prelungirea intervalului PR pe electrocardiogramă	Mai puțin frecvente	0,7	0

Reacțiile adverse care reprezintă același concept medical sau aceeași afecțiune au fost grupate și raportate ca reacție adversă unică în tabelul de mai sus. Termenii raportați de fapt în studii și care au contribuit la reacția adversă relevantă sunt indicați în paranteze, conform listei de mai jos.

- ^a Hipercolesterolemie (inclusiv colesterol sangvin crescut, hipercolesterolemie).
- ^b Hipertrigliceridemie (inclusiv trigliceride sangvine crescute, hipertrigliceridemie).
- ^c Efecte asupra dispoziției (inclusiv tulburare afectivă, labilitate afectivă, agresivitate, agitație, anxietate, stare depresivă, depresie, stare euforică, iritabilitate, manie, modificare a dispoziției, fluctuații ale dispoziției, modificare a personalității, stres).
- ^d Efecte psihotice (inclusiv halucinații auditive, halucinații, halucinații vizuale).
- ^e Efecte cognitive (inclusiv reacții din cadrul tulburărilor sistemului nervos în clasificarea ASO: amnezie, tulburare cognitivă, demență, tulburare de atenție, deficiență de memorie, deficiență mintală; și, de asemenea, inclusiv reacții din cadrul tulburărilor psihice în clasificarea ASO: deficit de atenție/tulburare hiperactivă, status confuzional, delir, dezorientare, tulburare de citire). În cadrul acestor reacții, au fost mai frecvent raportați termeni din cadrul tulburărilor sistemului nervos în clasificarea ASO, decât termeni din cadrul tulburărilor psihice în clasificarea ASO.
- ^f Neuropatie periferică (inclusiv senzație de arsură, sindrom de tunel carpian, disestezie, furnicături, tulburări de mers, hipoestezie, slăbiciune musculară, nevralgie, neuropatie periferică, neurotoxicitate, parestezie, neuropatie senzorială periferică, paralizie a nervului peronier, tulburare senzorială).
- ^g Efecte asupra vorbirii (disartrie, bradilalie, tulburare de vorbire).
- ^h Tulburare vizuală (inclusiv diplopie, fotofobie, fotopsie, vedere încețoșată, acuitate vizuală redusă, tulburare vizuală, flocoane de corp vitros).
- ⁱ Pneumonită (inclusiv boală pulmonară interstițială, pneumonită)
- ^j Erupție cutanată tranzitorie (inclusiv dermatită acneiformă, erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie)
- ^k Mialgie (inclusiv durere musculo-scheletică, mialgie).
- ^l Edem (inclusiv edem generalizat, edem, edem periferic, inflamație periferică, inflamație).
- ^m Fatigabilitate (inclusiv astenie, fatigabilitate).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipercolesterolemie/hipertrigliceridemie

Reacții adverse de creștere a valorilor serice ale colesterolului sau trigliceridelor au fost raportate la 84,4% și, respectiv, 67,1% dintre pacienți. Dintre acestea, reacțiile adverse de hipercolesterolemie sau hipertrigliceridemie ușoare sau moderate au apărut la 67,8% și, respectiv, 50,5% dintre pacienți (vezi pct. 4.4). Timpul median de instalare atât pentru hipercolesterolemie, cât și pentru hipertrigliceridemie a fost de 15 zile (interval: 1 până la 399 zile). Durata mediană a hipercolesterolemiei și a hipertrigliceridemiei a fost de 381 și, respectiv, 405 zile.

Reacții la nivelul sistemului nervos central

Reacțiile adverse la nivelul SNC au fost în principal efecte cognitive (28,8%), efecte asupra dispoziției (22,7%), efecte asupra vorbirii (9,8%) și efecte psihotice (7,8%) și, în general au fost ușoare, tranzitorii și reversibile spontan la întârzierea și/sau reducerea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4). Cel mai frecvent efect cognitiv, de orice grad a fost deficiența de memorie (11,5%), iar cele mai frecvente reacții de Gradul 3 sau 4 au fost efectul cognitiv și statusul confuzional (0,7% fiecare). Cel mai frecvent efect asupra dispoziției, de orice grad a fost iritabilitatea (6,1%), care a fost, de asemenea, cea mai frecventă reacție de Gradul 3 sau 4 (1,0%). Cel mai frecvent efect asupra vorbirii, de orice grad a fost disartria (4,1%), iar cea mai frecventă reacție de Gradul 3 sau 4 a fost bradilalia (0,3%). Cel mai frecvent efect psihotic de orice grad au fost halucinațiile (3,7%) și cele mai frecvente reacții de Gradul 3 sau 4 au fost halucinațiile, halucinațiile auditive și halucinațiile vizuale (0,3% fiecare). Timpul median de instalare pentru efectele cognitive, de dispoziție, de vorbire și psihotice a fost de 92, 44,

42 și, respectiv 23 zile. Durata mediană a efectelor cognitive, de dispoziție, de vorbire și psihotice a fost de 224, 83, 106 și, respectiv, 74 zile.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, (vezi detaliile de mai jos):

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Tratamentul supradozajului cu medicament cuprinde măsuri generale de susținere. Dat fiind efectul dependent de doză asupra intervalului PR, este recomandată monitorizarea ECG. Nu există niciun antidot pentru lorlatinib.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01XE44

Mecanism de acțiune

Lorlatinib este un inhibitor selectiv al adenosin trifosfat (ATP), inhibitor competitiv al tirozin kinazelor ALK și oncogenei c-ros 1 (ROS1).

În studiile non-clinice, lorlatinib a inhibat activitățile catalitice ale ALK fără mutații și ale kinazelor ALK cu mutații relevante clinic, în teste bazate pe enzime recombinante și teste celulare. Lorlatinib a demonstrat o activitate antitumorală pronunțată la șoareci purtători de xenogrefe tumorale care exprimă fuziuni ale proteinei echinodermice asociate microtubulilor tip 4 (EML4) cu varianta 1 (v1) a ALK, inclusiv mutațiile ALK L1196M, G1269A, G1202R și I1171T. Două dintre aceste mutații ALK, G1202R și I1171T, sunt cunoscute a conferi rezistență la alectinib, brigatinib, ceritinib și crizotinib. Lorlatinib a fost, de asemenea, capabil să penetreze bariera hematoencefalică. Lorlatinib a demonstrat activitate la șoareci cu implanturi tumorale cerebrale ortotopice EML4-ALK sau EML4-ALK^{L1196M}.

Eficacitate clinică

Utilizarea lorlatinib în tratamentul NSCLC avansat, pozitiv pentru ALK după tratamentul cu cel puțin un ALK TKI de generația a doua, a fost investigată în studiul A, un studiu cu un singur braț, multicentric, de fază 1/2. În etapa de fază 2 a studiului, au fost înrolați în total 139 pacienți cu NSCLC avansat după tratamentul cu cel puțin un ALK TKI de generația a doua. Pacienților li s-a administrat lorlatinib pe cale orală, în doza recomandată de 100 mg, o dată pe zi, în mod continuu.

Criteriul principal de evaluare a eficacității din etapa de fază 2 a studiului a fost rata de răspuns obiectiv (RRO), inclusiv RRO(IC) intracraniană, în conformitate cu evaluarea independentă centrală (ICR), conform criteriilor modificate de evaluare a răspunsului în tumorile solide (versiunea

RECIST 1.1 modificată). Criteriile finale secundare au inclus durata răspunsului (DR), DR-IC, timpul până la răspunsul tumoral (TRT) și supraviețuirea fără progresia bolii (SFP).

Datele demografice ale celor 139 pacienți cu NSCLC avansat, pozitiv pentru ALK după tratamentul cu cel puțin un ALK TKI de generația a doua, au fost 56% femei, 48% caucazieni, 38% asiatici. Iar vârsta mediană a fost de 53 ani (interval: 29 – 83 ani), 16% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani. Statusul de performanță inițial conform Grupului estic de cooperare oncologică (ECOG) a fost 0 sau 1 la 96% dintre pacienți. Metastazele cerebrale au fost prezente la momentul inițial la 67% dintre pacienți. Dintre cei 139 de pacienți, la 20% s-a administrat tratament anterior cu 1 TKI ALK, excluzând crizotinib, la 47% s-a administrat tratament anterior cu 2 TKI ALK și la 33% s-a administrat tratament anterior cu 3 sau mai mulți TKI ALK.

Rezultatele principale privind eficacitatea din studiul A sunt prezentate în Tabelele 3 și 4.

Tabelul 3. Rezultate generale de eficacitate din studiul A în funcție de tratamentul anterior

Parametrul de eficacitate	Un ALK TKI ^a anterior, cu sau fără chimioterapie anterioară (N = 28)	Doi sau mai mulți ALK TKI, cu sau fără chimioterapie anterioară (N = 111)
Rata de răspuns obiectiv ^b (Î 95%)	42,9% (24,5, 62,8)	39,6% (30,5, 49,4)
Răspuns complet, n	1	2
Răspuns parțial, n	11	42
Durata răspunsului		
Mediană, luni (Î 95%)	5,6 (4,2, NA)	9,9 (5,7, 24,4)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Mediană, luni (Î 95%)	5,5 (2,9, 8,2)	6,9 (5,4, 9,5)

Abrevieri: ALK=kinaza limfomului anaplastic; Î=interval de încredere; ICR=evaluarea independentă centrală; N/n=număr de pacienți; NA=nu s-a atins; TKI=inhibitor al tirozin kinazei.

^a Alectinib, brigatinib sau ceritinib

^b În conformitate cu ICR.

Tabelul 4. Rezultatele de eficacitate intracraniană* din studiul A în funcție de tratamentul anterior

Parametrul de eficacitate	Un ALK TKI ^a anterior, cu sau fără chimioterapie anterioară (N = 9)	Doi sau mai mulți ALK TKI, cu sau fără chimioterapie anterioară (N = 48)
Rata de răspuns obiectiv ^b (Î 95%)	66,7% (29,9, 92,5)	52,1% (37,2, 66,7)
Răspuns complet, n	2	10
Răspuns parțial, n	4	15
Durata răspunsului intracranian		
Mediană, luni (Î 95%)	NA (4,1, NA)	12,4 (6,0, NA)

Abrevieri: ALK=kinaza limfomului anaplastic; Î=interval de încredere; ICR=evaluarea independentă centrală; N/n=număr de pacienți; NA=nu s-a atins; TKI=inhibitor al tirozin kinazei.

* La pacienți cu cel puțin o metastază cerebrală măsurabilă la momentul inițial

^a Alectinib, brigatinib sau ceritinib.

^b În conformitate cu ICR.

În grupa de pacienți pentru eficacitatea globală de 139 pacienți, 56 pacienți au avut răspuns obiectiv confirmat prin IRC, cu TRT median de 1,4 luni (interval: 1,2 până la 16,6 luni). RRO pentru asiatici a fost de 49,1% (Î 95%: 35,1, 63,2) și 31,5% pentru non-asiatici (Î 95%: 21,1, 43,4). În rândul celor

31 pacienți cu răspuns tumoral IC obiectiv confirmat prin IRC și cel puțin o metastază cerebrală măsurabilă la momentul inițial, TRT-IC median a fost de 1,4 luni (interval: 1,2 până la 16,2 luni). RRO-IC a fost 54,5% pentru asiatici (Î 95%: 32,2, 75,6) și 46,4% pentru non-asiatici (Î 95%: 27,5, 66,1).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu lorlatinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul pulmonar (carcinom microcelular și nonmicrocelular) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime de lorlatinib sunt atinse rapid, cu un T_{max} median de 1,2 ore după o doză unică de 100 mg și 2,0 ore după mai multe doze de 100 mg, administrate o dată pe zi.

După administrarea pe cale orală a comprimatelor de lorlatinib, biodisponibilitatea medie absolută este 80,8% (Î 90%: 75,7, 86,2) în comparație cu administrarea pe cale intravenoasă.

Administrarea lorlatinib concomitent cu o masă cu conținut crescut de grăsimi și calorii a determinat o expunere cu 5% mai mare în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Lorlatinib poate fi administrat cu sau fără alimente.

La o doză de 100 mg o dată pe zi, media geometrică (coeficientul procentual al variației [CV %]) pentru concentrația plasmatică maximă a fost de 577 (42) ng/ml și ASC_{24} a fost 5650 (39) ng·oră/ml la pacienții cu cancer. Media geometrică (CV %) pentru clearance-ul oral a fost 17,7 (39) l/oră.

Distribuție

In vitro, legarea lorlatinib de proteinele plasmatice umane este 66%, cu legare moderată de albumină sau de α_1 -glicoproteina acidă.

Metabolizare

La om, lorlatinib este supus oxidării și glucuronidării ca principale căi de metabolizare. Datele *in vitro* indică faptul că lorlatinib este metabolizat în principal de către CYP3A4 și UGT1A4, cu contribuții minore din partea CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 și UGT1A3.

La nivel plasmatic, un metabolit pe bază de acid benzoic al lorlatinib, care rezultă din clivajul oxidativ al legăturilor eter-amidice și aromatice ale lorlatinib, a fost observat ca metabolit major, reprezentând 21% din radioactivitatea circulantă. Metabolitul rezultat din clivajul oxidativ este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică a lorlatinib după o doză unică de 100 mg a fost de 23,6 ore. Ca urmare a administrării pe cale orală a unei doze de lorlatinib marcat radioactiv, de 100 mg, în medie 47,7% din radioactivitate a fost recuperată la nivel urinar și 40,9% din radioactivitate a fost recuperată în materiile fecale, cu o medie generală de recuperare totală de 88,6%.

Lorlatinib nemodificat a reprezentat componentul major al plasmei umane și al materiilor fecale, reprezentând 44% și, respectiv, 9,1% din radioactivitatea totală. Mai puțin de 1% din lorlatinib nemodificat a fost detectat în urină.

În plus, lorlatinib este un inductor prin intermediul receptorului pregnan-X uman (PXR) și al receptorului constitutiv de androstan uman (CAR).

Liniaritate/Non-liniaritate

La o doză unică, expunerea sistemică la lorlatinib (ASC_{inf} și C_{max}) a crescut în mod asociat cu doza, în intervalul de doze de 10 până la 200 mg. Sunt disponibile puține date cu privire la intervalul de doze de 10 până la 200 mg; cu toate acestea, nu s-a observat nicio abatere de la liniaritate pentru ASC_{inf} și C_{max} după o doză unică.

După administrarea orală zilnică de doze repetate, C_{max} a lorlatinib a crescut proporțional cu doza și ASC_{inf} a crescut ușor, mai puțin decât proporțional, în intervalul de doze de 10 până la 200 mg, în cazul administrării o dată pe zi.

De asemenea, la starea de echilibru, expunerile plasmatice la lorlatinib sunt mai mici decât cele așteptate din partea farmacocineticii unei doze unice, ceea ce indică un efect net dependent de timp, autoindus.

Insuficiență hepatică

Întrucât lorlatinib este metabolizat în ficat, este posibil ca insuficiența hepatică să crească concentrațiile plasmatice de lorlatinib. Studiile clinice desfășurate au exclus pacienții cu AST sau ALT $> 2,5 \times LSVN$ sau, în cazurile cauzate de neoplazia de fond, $> 5,0 \times LSVN$, sau cei cu bilirubină totală $> 1,5 \times LSVN$. Analizele farmacocinetice populaționale au evidențiat că expunerea la lorlatinib nu a fost modificată semnificativ din punct de vedere clinic la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară ($n = 50$). Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile informații la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Insuficiență renală

Mai puțin de 1% din doza administrată este detectată ca lorlatinib nemodificat în urină. Analizele farmacocinetice populaționale au evidențiat că expunerea la lorlatinib nu a fost modificată semnificativ din punct de vedere clinic la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($n = 103$) sau moderată ($CL_{cr} > 30$ ml/minut) ($n = 41$). Nu este recomandată ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Informațiile privind utilizarea lorlatinib la pacienții cu insuficiență renală severă ($CL_{cr} < 30$ ml/minut) sunt limitate ($n = 1$).

Vârstă, sex, rasă, greutate corporală și fenotip

Analizele farmacocinetice populaționale la pacienții cu NSCLC avansat și la voluntarii sănătoși indică faptul că nu există efecte relevante din punct de vedere clinic legate de vârstă, sex, rasă, greutate corporală și fenotip pentru CYP3A5 și CYP2C19.

Electrofiziologie cardiacă

În studiul A, 2 pacienți (0,7%) au prezentat valori absolute ale intervalului QTc cu corecție Fridericia (QTcF) > 500 msec, iar 5 pacienți (1,8%) au avut modificări față de momentul inițial ale intervalului QTcF de > 60 msec.

În plus, efectul unei doze unice de lorlatinib (50 mg, 75 mg și 100 mg) administrată pe cale orală, cu sau fără itraconazol 200 mg o dată pe zi, a fost evaluat într-un studiu încrucișat bidirecțional, efectuat

la 16 voluntari sănătoși. Nu au fost observate creșteri ale mediei intervalului QTc la concentrațiile medii de lorlatinib observate în cadrul acestui studiu.

La 295 pacienți cărora li s-a administrat lorlatinib în doza recomandată de 100 mg o dată pe zi și care au avut o măsurătoare ECG în cadrul studiului A, lorlatinib a fost studiat la o populație de pacienți din care au fost excluși cei cu intervalul QTc > 470 msec. În această populație din studiu, modificarea medie maximă de la momentul inițial pentru intervalul PR a fost de 16,4 msec (limita superioară a ÎI 90% bidirecțional 19,4 msec) (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8). Dintre aceștia, 7 pacienți au avut un interval PR la momentul inițial > 200 msec. În rândul celor 284 pacienți cu interval PR < 200 msec, 14% au avut o prelungire a intervalului PR $\geq$ 200 msec după inițierea tratamentului cu lorlatinib. Prolungirea intervalului PR a avut loc în mod dependent de concentrație. Blocul atrioventricular a apărut la 1,0% dintre pacienți.

La pacienții care dezvoltă prelungirea intervalului PR, poate fi necesară modificarea dozei (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doze repetate

Toxicitățile principale observate au fost inflamația la nivelul mai multor țesuturi (piele și cervix la șobolan și plămân, trahee, piele, ganglioni limfatici și/sau cavitatea bucală, inclusiv mandibula, la câine; asociată cu creșteri ale numărului leucocitelor, fibrinogenului și/sau globulinei și scăderi ale albuminei) și modificări la nivelul pancreasului (cu creșteri ale amilazei și lipazei), sistemului hepatobiliar (cu creșterii ale enzimelor hepatice), sistemului reproducător masculin, sistemului cardiovascular, rinichilor și tractului gastro-intestinal, nervilor periferici și SNC (potențial de tulburare a funcției cognitive) la doze echivalente expunerii clinice la om pentru posologia recomandată. De asemenea, la animale au fost observate modificări ale tensiunii arteriale, frecvenței cardiace, complexului QRS și intervalului PR, după doze acute (aproximativ de 2,6 ori mai mari decât expunerea clinică la om pentru 100 mg, după o doză unică, bazat pe C_{max}). Toate constatările cu privire la organele țintă, cu excepția hiperplaziei ductului biliar hepatic, au fost reversibile parțial sau total.

Genotoxicitate

Lorlatinib nu este mutagen, dar este aneugen *in vitro* și *in vivo*, fără de efect observat din punctul de vedere al aneugenității la doze de aproximativ 16,5 ori mai mari decât expunerea clinică la om la o doză de 100 mg, bazat pe ASC.

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea cu lorlatinib.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Degenerarea tubilor seminali și/sau atrofia testiculară și modificări la nivel epididimal (inflamație și/sau vacuolizare) au fost observate la șobolan și câine. La nivelul prostatei, a fost observată o atrofie glandulară minimă spre ușoară la câine, la doze echivalente expunerii clinice la om pentru posologia recomandată. Efectele asupra organelor reproducătoare masculine au fost reversibile parțial sau total.

În studiile asupra toxicității embrionare, desfășurate la șobolan și, respectiv, iepure s-au observat creșterea letalității embrionare, scăderea greutatei corporale fetale și malformații fetale. Anomaliile morfologice fetale au inclus rotații ale membrilor, degete suplimentare, gastroschizis, rinichi cu malformații, craniu în turn, palat cu arc înalt și dilatația ventriculilor cerebrali. Expunerea la cele mai mici doze cu efecte embrionare la animale a fost echivalentă cu expunerea clinică umană la o doză de 100 mg, bazat pe ASC.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Hidrogen fosfat de calciu
Amidonglicolat de sodiu
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză
Lactoză monohidrat
Macrogol
Triacetină
Dioxid de titan (E171)
Oxid negru de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA/Al/PVC și folie de aluminiu, ce conțin 10 comprimate filmate.

Lorviqua 25 mg comprimate filmate

Fiecare ambalaj conține 90 comprimate filmate în 9 blistere sau 120 comprimate filmate în 12 blistere.

Lorviqua 100 mg comprimate filmate

Fiecare ambalaj conține 30 comprimate filmate în 3 blistere.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1355/001
EU/1/19/1355/002
EU/1/19/1355/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06 mai 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 03 aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

17 decembrie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14 alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
În scopul confirmării suplimentare a eficacității și siguranței lorlatinib în tratamentul pacienților cu cancer bronho pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), DAPP trebuie să depună raportul studiului clinic de fază III CROWN (1006), ce compară lorlatinib față de crizotinib în tratamentul de primă linie al cancerului bronho pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru ALK. Raportul studiului clinic va fi depus până la:	31 decembrie 2021
În scopul confirmării suplimentare a eficacității lorlatinib la pacienții a căror boală a progresat după administrarea alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu TKI al ALK, DAPP trebuie să efectueze un studiu prospectiv, cu un singur braț, ce investighează pacienții în aceleași condiții. Raportul studiului clinic va fi depus până la:	30 iunie 2024

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lorviqua 25 mg comprimate filmate
lorlatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține lorlatinib 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 comprimate filmate
120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1355/001	120 comprimate filmate
EU/1/19/1355/003	90 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Lorviqua 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lorviqua 25 mg comprimate
lorlatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer (ca siglă a DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lorviqua 100 mg comprimate filmate
lorlatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține lorlatinib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1355/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Lorviqua 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lorviqua 100 mg comprimate
lorlatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer (ca siglă a DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospectul: Informații pentru utilizator

Lorviqua 25 mg comprimate filmate

Lorviqua 100 mg comprimate filmate

lorlatinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Lorviqua și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lorviqua
3. Cum să luați Lorviqua
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lorviqua
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Lorviqua și pentru ce se utilizează

Ce este Lorviqua

Lorviqua conține substanța activă lorlatinib, un medicament care este utilizat pentru tratamentul adulților cu stadii avansate ale unei forme de cancer numit cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC). Lorviqua face parte dintr-un grup de medicamente care inhibă activitatea unei enzime denumită kinaza limfomului anaplastic (ALK). Lorviqua este administrat numai pacienților care au o modificare a genei ALK, vezi mai jos **Cum acționează Lorviqua**.

Pentru ce se utilizează Lorviqua

Lorviqua vă poate fi prescris dacă

- ați fost tratat anterior cu un medicament numit alectinib sau ceritinib, care sunt inhibitori ALK; sau
- ați fost tratat anterior cu crizotinib, urmat de un alt inhibitor ALK.

Cum acționează Lorviqua

Lorviqua inhibă un tip de enzimă denumită tirozin kinază și declanșează moartea celulelor canceroase la pacienți cu modificări ale genelor pentru ALK. Lorviqua este administrat numai pacienților a căror boală este datorată unei modificări a genei pentru tirozin kinaza ALK.

Dacă aveți orice întrebări despre cum acționează Lorviqua sau motivul pentru care v-a fost prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lorviqua

Nu luați Lorviqua

- dacă sunteți alergic la lorlatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă luați oricare dintre aceste medicamente:
 - rifampicină (utilizată pentru tratarea tuberculozei)
 - carbamazepină, fenitoină (utilizate pentru tratarea epilepsiei)
 - enzalutamidă (utilizată pentru tratarea cancerului prostatic)
 - mitotan (utilizat pentru tratarea cancerului glandelor suprarenale)
 - medicamente ce conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*, un preparat pe bază de plante)

Atenționări și precauții

Înainte să luați Lorviqua, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți valori ridicate ale colesterolului sau trigliceridelor în sânge.
- dacă aveți valori ridicate ale unor enzime cunoscute ca amilază sau lipază în sânge sau o afecțiune cum este pancreatita, care poate crește valorile acestor enzime.
- dacă aveți probleme cu inima, inclusiv insuficiență cardiacă, frecvență cardiacă lentă, sau dacă rezultatele electrocardiografei (ECG) indică faptul că aveți o anomalie a activității electrice a inimii, cunoscută ca prelungirea intervalului PR sau bloc AV.
- dacă prezentați tuse, dureri în piept, scurtare a respirației sau agravarea simptomelor respiratorii sau ați avut vreodată o afecțiune pulmonară denumită pneumonită.

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală înainte de a lua Lorviqua.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dezvoltați:

- probleme ale inimii. Spuneți imediat medicului dumneavoastră despre modificări ale ritmului cardiac (rapid sau scăzut), senzație de leșin, leșin, amețelă sau scurtare a respirației. Aceste simptome pot reprezenta semne ale problemelor inimii. Medicul dumneavoastră poate verifica dacă există probleme cu inima dumneavoastră în timpul tratamentului cu Lorviqua. Dacă rezultatele sunt anormale, medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza de Lorviqua sau să vă oprească tratamentul.
- probleme de vorbire, dificultăți de vorbire, inclusiv vorbire neclară sau încetinită. Medicul dumneavoastră poate investiga suplimentar și poate decide să vă reducă doza de Lorviqua sau să vă oprească tratamentul.
- modificări ale stării mentale, probleme de dispoziție sau de memorie, cum sunt modificări ale dispoziției (inclusiv depresie, euforie și fluctuații ale dispoziției), iritabilitate, agresivitate, agitație, anxietate sau o modificare a personalității și episoade de confuzie sau pierderea contactului cu realitatea, precum a crede, a vedea sau a auzi lucruri care nu sunt reale. Medicul dumneavoastră poate investiga suplimentar și decide să vă reducă doza de Lorviqua sau să vă oprească tratamentul.
- durere în spate sau în abdomen (burtă), îngălbenirea pielii și ochilor (icter), greață sau vărsături. Aceste simptome pot reprezenta semne ale pancreatitei. Medicul dumneavoastră poate investiga suplimentar și poate decide să vă reducă doza de Lorviqua.
- tuse, durere în piept sau agravarea unor simptome respiratorii existente. Medicul dumneavoastră poate investiga suplimentar și vă poate trata cu alte medicamente cum sunt antibioticele și steroizii. Medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza de Lorviqua sau să vă oprească tratamentul.

Medicul dumneavoastră poate efectua evaluări suplimentare și poate decide să vă reducă doza de Lorviqua sau să vă oprească tratamentul în cazul în care dezvoltați:

- probleme cu ficatul. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă simțiți mai obosit decât de obicei, dacă pielea și partea albă a ochilor vi se îngălbenesc, dacă urina vi se închide la culoare sau devine maro (de culoarea ceaiului), dacă aveți greață, vărsături sau apetit alimentar scăzut, dacă aveți dureri în partea dreaptă a stomacului, dacă aveți mâncărimi sau dacă vă învinețiți mai ușor decât în mod normal. Medicul dumneavoastră vă poate efectua analize de sânge pentru a evalua funcția ficatului dumneavoastră.

Vezi **Reacții adverse posibile** la pct. 4 pentru informații suplimentare.

Copii și adolescenți

Acest medicament este indicat numai pentru adulți și nu trebuie administrat la copii și adolescenți.

Analize de laborator și controale

Vi se vor efectua analize de sânge înainte să începeți tratamentul și în timpul tratamentului. Aceste analize sunt pentru verificarea valorilor colesterolului, trigliceridelor și a enzimelor amilază sau lipază din sângele dumneavoastră, înainte de a începe tratamentul cu Lorviqua și periodic în timpul tratamentului.

Lorviqua împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente din plante și medicamente obținute fără prescripție medicală. Acest lucru este necesar întrucât Lorviqua poate afecta felul în care acționează anumite medicamente. De asemenea, anumite medicamente pot afecta felul în care acționează Lorviqua.

Nu trebuie să luați Lorviqua împreună cu anumite medicamente. Acestea sunt enumerate la **Nu luați Lorviqua**, la începutul pct. 2.

În special, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- boceprevir – un medicament utilizat pentru tratarea hepatitei C.
- bupropionă – un medicament utilizat pentru tratarea depresiei sau pentru a ajuta oamenii să renunțe la fumat.
- dihidroergotamină, ergotamină – medicamente utilizate pentru tratarea durerii de cap datorate migrenei.
- efavirenz, cobicistat, ritonavir, paritaprevir în combinație cu ritonavir și ombitasvir și/sau dasabuvir și ritonavir în combinație fie cu elvitegravir, indinavir, lopinavir sau tipranavir – medicamente utilizate pentru tratarea HIV/SIDA.
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol – medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice. De asemenea, troleandomicină, un medicament utilizat pentru tratarea anumitor tipuri de infecții bacteriene.
- chinidină – un medicament utilizat pentru tratarea bătailor neregulate ale inimii și altor probleme ale inimii.
- pimozidă – un medicament utilizat pentru tratarea problemelor de sănătate mintală.
- alfentanil și fentanil – medicamente utilizate pentru tratarea durerilor severe.
- ciclosporină, sirolimus și tacrolimus – medicamente utilizate în transplantul de organe, pentru a preveni rejetul de organ.

Lorviqua împreună cu alimente și băuturi

Nu trebuie să beți suc de grepfrut sau să mâncați grepfrut pe parcursul tratamentului cu Lorviqua, întrucât acesta poate modifica cantitatea de Lorviqua din organismul dumneavoastră.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

- Contracepția – informații pentru femei

Trebuie să evitați să rămâneți gravidă în timp ce luați acest medicament. Dacă sunteți o femeie aflată la vârstă fertilă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive foarte eficace (de exemplu, contracepție de dublă-barieră, cum sunt prezervativul împreună cu diafragma), pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 5 săptămâni după oprirea tratamentului. Lorlatinib poate reduce eficacitatea măsurilor contraceptive hormonale (de exemplu, pilula anticoncepțională); prin urmare, contraceptivele hormonale nu pot fi considerate foarte eficace. Dacă este inevitabilă contracepția hormonală, aceasta trebuie utilizată în combinație cu un prezervativ. Adresați-vă medicului

dumneavoastră cu privire la măsurile contraceptive corecte pentru dumneavoastră și partenerul dumneavoastră.

- **Contracepția – informații pentru bărbați**

Nu trebuie să concepeți copii pe parcursul tratamentului cu Lorviqua, întrucât acest medicament poate dăuna fătului. Dacă există orice posibilitate să concepeți un copil în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie să utilizați un prezervativ pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 14 săptămâni după finalizarea terapiei. Adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la metodele corecte de contracepție pentru dumneavoastră și partenera dumneavoastră.

- **Sarcina**

- Nu luați Lorviqua dacă sunteți gravidă. Acest lucru este necesar întrucât poate dăuna fătului dumneavoastră.
- Dacă partenerul dumneavoastră este tratat cu Lorviqua, acesta trebuie să utilizeze prezervativul pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 14 săptămâni după finalizarea terapiei.
- Dacă rămâneți gravidă cât timp luați medicamentul sau pe parcursul a 5 săptămâni după ce ați luat ultima doză, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

- **Alăptarea**

Nu alăptați în timp ce luați acest medicament și timp de cel puțin 7 zile după ultima doză. Acest lucru este necesar întrucât nu se cunoaște dacă Lorviqua poate trece în laptele matern și, astfel, poate dăuna copilului dumneavoastră.

- **Fertilitatea**

Lorviqua poate afecta fertilitatea la bărbați. Adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la păstrarea fertilității înainte de a lua Lorviqua.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trebuie să aveți grijă deosebită atunci când conduceți vehicule și folosiți utilaje când luați Lorviqua din cauza efectelor sale asupra stării dumneavoastră mintale.

Lorviqua conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la anumite categorii de glucide, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să luați acest medicament.

Lorviqua conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat de 25 mg sau 100 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Lorviqua

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

- Doza recomandată este de un comprimat de 100 mg administrat pe cale orală, o dată pe zi.
- Luați doza la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi.
- Puteți lua comprimatele cu alimente sau între mese, evitând întotdeauna grepfrutul și sucul de grepfrut.
- Înghițiți comprimatele întregi și nu sfărâmați, mestecați sau dizolvați comprimatele.
- Uneori medicul dumneavoastră vă poate reduce doza, vă poate opri tratamentul pentru o perioadă scurtă sau vă poate opri tratamentul definitiv, dacă nu vă simțiți bine.

Dacă vărsați după ce luați Lorviqua

Dacă vărsați după ce luați Lorviqua, nu luați o doză suplimentară, ci luați doza următoare la ora obișnuită.

Dacă luați mai mult Lorviqua decât trebuie

Dacă din greșeală luați prea multe comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Este posibil să necesitați asistență medicală.

Dacă uitați să luați Lorviqua

Ce trebuie să faceți dacă uitați să luați un comprimat depinde de cât timp a mai rămas până la următoarea doză.

- Dacă următoarea doză este în 4 ore sau mai mult, luați comprimatul uitat imediat ce vă amintiți. Apoi luați următorul comprimat la ora obișnuită.
- Dacă următoarea dumneavoastră doză este în mai puțin 4 ore, săriți peste comprimatul uitat. Apoi luați următorul comprimat la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Lorviqua

Este important să luați Lorviqua zilnic, atât timp cât medicul dumneavoastră vă spune să o faceți. Dacă nu puteți să luați medicamentul așa cum vi l-a prescris medicul dumneavoastră sau sunteți de părere că nu mai aveți nevoie de el, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse (vezi și pct. 2 Ce trebuie să știți înainte să utilizați Lorviqua). Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza, vă poate opri tratamentul pentru o perioadă scurtă sau vă poate opri tratamentul definitiv:

- tuse, scurtare a respirației, durere în piept sau agravarea problemelor respiratorii
- puls lent (50 bătăi pe minut sau mai puțin), senzație de oboseală, amețală sau leșin sau pierderea conștienței
- durere abdominală (de burtă), durere de spate, greață, vărsături, mâncărimi sau îngălbenire a pielii și ochilor
- modificări ale stării mintale, modificări de cogniție, inclusiv confuzie, pierdere a memoriei, capacitate redusă de a vă concentra; modificări ale dispoziției, inclusiv iritabilitate și fluctuații ale dispoziției; modificări de vorbire, inclusiv dificultăți de vorbire precum vorbire neclară sau încetinită sau pierderea contactului cu realitatea, precum a crede, a vedea sau a auzi lucruri care nu sunt reale

Alte reacții adverse ale Lorviqua pot include:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- creștere a colesterolului și trigliceridelor (grăsimi din sângele dumneavoastră care ar fi detectate la analizele de sânge)
- umflare a membrelor sau pielii
- probleme cu ochii, precum dificultăți de vedere cu unul sau cu ambii ochi, vedere dublă sau vederea unor raze de lumină
- probleme cu nervii brațelor și picioarelor, cum sunt durere, amorțeală, senzații neobișnuite cum sunt arsuri sau înțepături și ace, dificultăți de mers, sau dificultate cu activitățile obișnuite ale vieții de zi cu zi, precum scrisul
- nivel crescut al enzimelor numite lipază și/sau amilază în sânge, care ar fi detectate la analizele de sânge
- număr scăzut de globule roșii în sânge, cunoscut ca anemie, care ar fi detectat la analizele de sânge
- diaree
- constipație

- durere la nivelul articulațiilor
- creștere în greutate
- durere de cap
- erupție trecătoare pe piele
- durere musculară

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, (vezi detaliile de mai jos):

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Lorviqua

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe folia blisterului și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lorviqua

- Substanța activă este lorlatinib.
Lorviqua 25 mg: fiecare comprimat filmat (comprimat) conține lorlatinib 25 mg.
Lorviqua 100 mg: fiecare comprimat filmat (comprimat) conține lorlatinib 100 mg.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, hidrogen fosfat de calciu, amidonglicolat de sodiu, stearat de magneziu.
Filmul comprimatului: hipromeloză, lactoză monohidrat, macrogol, triacetină, dioxid de titan (E171), oxid negru de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172).

Vezi la pct. 2 **Lorviqua conține lactoză** și **Lorviqua conține sodiu**.

Cum arată Lorviqua și conținutul ambalajului

Lorviqua 25 mg este furnizat sub formă de comprimate filmate de formă rotundă, de culoare roz deschis, marcate cu „Pfizer” pe o parte și „25” și „LLN” pe cealaltă parte.

Lorviqua 25 mg este furnizat în blistere a 10 comprimate, care sunt disponibile în cutii conținând 90 comprimate (9 blistere) sau 120 comprimate (12 blistere).

Lorviqua 100 mg este furnizat sub formă de comprimate filmate de formă ovală, de culoare roz închis, marcate cu „Pfizer” pe o parte și „LLN 100” pe cealaltă parte.

Lorviqua 100 mg este furnizat în blistere a 10 comprimate, care sunt disponibile în cutii conținând 30 comprimate (3 blistere).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 52 51 4000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

Österreich

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

España

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

Polska

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

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal 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 farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer Innovations AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în 12/2020.

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>