

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lorviqua 25 mg potahované tablety
Lorviqua 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lorviqua 25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lorlatinibum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1,58 mg monohydrátu laktózy.

Lorviqua 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lorlatinibum 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 4,20 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Lorviqua 25 mg potahované tablety

Kulatá (8 mm) světle růžová potahovaná tableta s okamžitým uvolňováním, s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „25“ a „LLN“ na straně druhé.

Lorviqua 100 mg potahované tablety

Oválná (8,5 × 17 mm) tmavě růžová potahovaná tableta s okamžitým uvolňováním, s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „LLN 100“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lorviqua je v monoterapii indikována k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na anaplastickou lymfomovou kinázu (ALK), kteří dosud nebyli léčeni inhibítorem ALK.

Lorviqua je v monoterapii indikována k léčbě dospělých pacientů s NSCLC pozitivním na ALK, u nichž došlo k progresi onemocnění po:

- léčbě alectinibem nebo ceritinibem jako první léčbě inhibítorem tyrozinkináz (TKI) ALK; nebo

- léčbě krizotinibem a nejméně jedním dalším ALK TKI.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu lorlatinibem má zahájit a dohlížet na ní lékař se zkušenostmi v použití protinádorových léčivých přípravků.

Při výběru pacientů k léčbě lorlatinibem je nezbytná detekce NSCLC pozitivního na ALK, jelikož pouze u těchto pacientů byl prokázán přínos této léčby. Vyšetření kvůli potvrzení NSCLC pozitivního na ALK musí provádět laboratoře s prokázanou odborností pro používání specifických technologií, které se pro tento účel využívají. Nesprávné provedení analýz může vést k nespolehlivým výsledkům testů.

Dávkování

Doporučená dávka je 100 mg lorlatinibu užívaná perorálně jednou denně.

Doba trvání léčby

S léčbou lorlatinibem se má pokračovat až do výskytu progresse onemocnění nebo nepříjemné toxicity.

Zpožděná nebo vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Lorviqua, je třeba ji užít, jakmile si pacient vzpomene, pokud to není méně než 4 hodiny před další dávkou. V takovém případě pacient vynechanou dávku neužije. Pacient nesmí užít 2 dávky najednou, aby nahradil vynechanou dávku.

Úprava dávkování

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být vyžadováno přerušování dávkování nebo snížení dávky. Snížené dávky lorlatinibu jsou uvedeny níže:

- První snížení dávky: 75 mg užívaných perorálně jednou denně
- Druhé snížení dávky: 50 mg užívaných perorálně jednou denně

Pokud pacient netoleruje dávku 50 mg užívanou perorálně jednou denně, podávání lorlatinibu je nutné trvale ukončit.

Doporučení pro úpravu dávky v případě toxicity a u pacientů, u kterých nastane atrioventrikulární (AV) blokáda, jsou uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1. Doporučené úpravy dávky lorlatinibu z důvodu nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek ^a	Dávka lorlatinibu
Hypercholesterolemie nebo hypertriacylglycerolemie	
Lehká hypercholesterolemie (cholesterol mezi ULN a 300 mg/dl nebo mezi ULN a 7,75 mmol/l)	Zahajte nebo upravte hypolipidemickou léčbu ^b v souladu s informacemi pro preskripci příslušného léku a pokračujte v podávání lorlatinibu ve stejné dávce.
<u>NEBO</u>	
Středně těžká hypercholesterolemie (cholesterol mezi 301 a 400 mg/dl nebo mezi 7,76 a 10,34 mmol/l)	
<u>NEBO</u>	
Lehká hypertriacylglycerolemie (triacylglyceroly mezi 150 a 300 mg/dl nebo mezi 1,71 a 3,42 mmol/l)	

Tabulka 1. Doporučené úpravy dávky lorlatinibu z důvodu nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek ^a	Dávka lorlatinibu
<p><u>NEBO</u></p> <p>Středně těžká hypertriglyceridemie (triglyceridy mezi 301 a 500 mg/dl nebo mezi 3,43 a 5,7 mmol/l)</p>	
<p>Těžká hypercholesterolemie (cholesterol mezi 401 a 500 mg/dl nebo mezi 10,35 a 12,92 mmol/l)</p> <p><u>NEBO</u></p> <p>Těžká hypertriacylglycerolemie (triacylglyceroly mezi 501 a 1 000 mg/dl nebo mezi 5,71 a 11,4 mmol/l)</p>	<p>Zahajte hypolipidemickou léčbu^b; pokud ji pacient již dostává, zvýšte dávku této léčby^b v souladu s informacemi pro preskripci příslušného léku nebo přejděte na jinou hypolipidemickou léčbu^b. Pokračujte bez přerušování v podávání lorlatinibu ve stejné dávce.</p>
<p>Život ohrožující hypercholesterolemie (cholesterol nad 500 mg/dl nebo nad 12,92 mmol/l)</p> <p><u>NEBO</u></p> <p>Život ohrožující hypertriacylglycerolemie (triacylglyceroly nad 1 000 mg/dl nebo nad 11,4 mmol/l)</p>	<p>Zahajte hypolipidemickou léčbu^b nebo zvýšte dávku této léčby^b v souladu s informacemi pro preskripci příslušného léku nebo přejděte na jinou hypolipidemickou léčbu^b. Přerušete podávání lorlatinibu, a to až do poklesu hypercholesterolemie a/nebo hypertriacylglycerolemie na střední nebo lehký stupeň závažnosti.</p> <p>Znovu začněte podávat stejnou dávku lorlatinibu a zároveň maximalizujte hypolipidemickou léčbu^b v souladu s informacemi pro preskripci příslušného léku.</p> <p>Pokud se navzdory maximálně intenzivní hypolipidemické léčbě^b podávané v souladu s informacemi pro preskripci příslušného léku těžká hypercholesterolemie a/nebo hypertriacylglycerolemie vrátí, snižte dávku lorlatinibu o 1 dávkový stupeň.</p>
<p>Účinky na centrální nervový systém (CNS) (zahrnují psychotické poruchy, kognitivní změny a změny nálady, duševního stavu nebo řeči)</p>	
<p>Stupeň 2: středně těžký</p> <p><u>NEBO</u></p> <p>Stupeň 3: těžký</p>	<p>Přerušete podávání, dokud toxicita neklesne na stupeň 1 nebo níže. Poté znovu začněte podávat lorlatinib v dávce snížené o 1 dávkový stupeň.</p>
<p>Stupeň 4: život ohrožující/vyžadující okamžitý zásah</p>	<p>Podávání lorlatinibu trvale ukončete.</p>
<p>Zvýšení lipázy/amylázy</p>	
<p>Stupeň 3: těžký</p> <p><u>NEBO</u></p> <p>Stupeň 4: život ohrožující/vyžadující okamžitý zásah</p>	<p>Přerušete podávání lorlatinibu, dokud se lipáza nebo amyláza nevrátí na výchozí hodnotu. Poté znovu začněte podávat lorlatinib v dávce snížené o 1 dávkový stupeň.</p>

Tabulka 1. Doporučené úpravy dávky lorlatinibu z důvodu nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek ^a	Dávka lorlatinibu
Intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida	
<p>Stupeň 1: lehký</p> <p><u>NEBO</u></p> <p>Stupeň 2: středně těžký</p>	<p>Přerušete podávání lorlatinibu, dokud se příznaky nevrátí na výchozí hodnoty, a zvažte zahájení podávání kortikosteroidů. Znovu začněte podávat lorlatinib v dávce snížené o 1 dávkový stupeň.</p> <p>Pokud se ILD/pneumonitida vrátí nebo neodezní do 6 týdnů od přerušení léčby lorlatinibem a nasazení steroidů, podávání lorlatinibu trvale ukončete.</p>
<p>Stupeň 3: těžký</p> <p><u>NEBO</u></p> <p>Stupeň 4: život ohrožující/vyžadující okamžitý zásah</p>	<p>Podávání lorlatinibu trvale ukončete.</p>
Prodloužení PR intervalu/atRIOventrikulární (AV) blokáda	
<p>AV blokáda prvního stupně: asymptomatická</p>	<p>Pokračujte bez přerušení v podávání lorlatinibu ve stejné dávce. Vezměte v úvahu účinky souběžně užívaných léčivých přípravků a vyšetřete a korigujte elektrolytickou nerovnováhu, která může PR interval prodlužovat. Pečlivě monitorujte EKG/příznaky, které mohou být asociované s AV blokádou.</p>
<p>AV blokáda prvního stupně: symptomatická</p>	<p>Přerušete podávání lorlatinibu. Vezměte v úvahu účinky souběžně užívaných léčivých přípravků a vyšetřete a korigujte elektrolytickou nerovnováhu, která může PR interval prodlužovat. Pečlivě monitorujte EKG/příznaky, které mohou být asociované s AV blokádou. Pokud příznaky odezní, znovu začněte podávat lorlatinib v dávce snížené o 1 dávkový stupeň.</p>
<p>AV blokáda druhého stupně: asymptomatická</p>	<p>Přerušete podávání lorlatinibu. Vezměte v úvahu účinky souběžně užívaných léčivých přípravků a vyšetřete a korigujte elektrolytickou nerovnováhu, která může PR interval prodlužovat. Pečlivě monitorujte EKG/příznaky, které mohou být asociované s AV blokádou. Pokud není z následných EKG patrná AV blokáda druhého stupně, znovu začněte podávat lorlatinib v dávce snížené o 1 dávkový stupeň.</p>
<p>AV blokáda druhého stupně: symptomatická</p>	<p>Přerušete podávání lorlatinibu. Vezměte v úvahu účinky souběžně užívaných léčivých přípravků a vyšetřete a korigujte elektrolytickou nerovnováhu, která může PR interval prodlužovat. Odešlete pacienta na pozorování a monitorování srdeční činnosti. Pokud symptomatická AV blokáda přetrvává, zvažte zavedení kardiostimulátoru. Pokud příznaky a AV blokáda druhého stupně odezní nebo pokud se u pacienta vrátí asymptomatická AV blokáda prvního stupně, znovu začněte podávat lorlatinib v dávce snížené o 1 dávkový stupeň.</p>

Tabulka 1. Doporučené úpravy dávky lorlatinibu z důvodu nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek ^a	Dávka lorlatinibu
Úplná AV blokáda	<p>Přerušete podávání lorlatinibu. Vezměte v úvahu účinky souběžně užívaných léčivých přípravků a vyšetřete a korigujte elektrolytickou nerovnováhu, která může PR interval prodlužovat. Odešlete pacienta na pozorování a monitorování srdeční činnosti.</p> <p>V případě závažných příznaků spojených s AV blokádou může být indikováno zavedení kardiostimulátoru. Pokud AV blokáda neodezní, je vhodné zvážit zavedení permanentního kardiostimulátoru.</p> <p>Pokud je zaveden kardiostimulátor, znovu zahajte podávání lorlatinibu v plné dávce. Pokud kardiostimulátor není zaveden, znovu začněte podávat lorlatinib v dávce snížené o 1 dávkový stupeň teprve poté, co příznaky odezní a PR interval je kratší než 200 ms.</p>
Hypertenze	
Stupeň 3 (STK vyšší než nebo roven 160 mmHg nebo DTK vyšší než nebo roven 100 mmHg; vyžadující lékařský zásah; vyžadující více než jedno antihypertenzivum nebo intenzivnější léčbu než dříve)	<p>Přerušete podávání lorlatinibu, dokud se hypertenze nezmírní na stupeň 1 nebo nižší (STK méně než 140 mmHg a DTK méně než 90 mmHg), poté znovu začněte podávat lorlatinib ve stejné dávce.</p> <p>Pokud se hypertenze stupně 3 vrátí, přerušete podávání lorlatinibu, dokud se nezmírní na stupeň 1 nebo nižší, a znovu ho začněte podávat ve snížené dávce.</p> <p>Pokud nelze dosáhnout adekvátní kontroly hypertenze pomocí optimální medikamentózní léčby, podávání lorlatinibu trvale ukončete.</p>
Stupeň 4 (život ohrožující následky, vyžadující okamžitý zásah)	<p>Přerušete podávání lorlatinibu, dokud se hypertenze nezmírní na stupeň 1 nebo nižší, a znovu ho začněte podávat ve snížené dávce nebo podávání lorlatinibu trvale ukončete.</p> <p>Pokud se hypertenze stupně 4 vrátí, podávání lorlatinibu trvale ukončete.</p>
Hyperglykemie	
Stupeň 3 <u>NEBO</u> Stupeň 4 (perzistující hyperglykemie větší než 250 mg/dl navzdory optimální antihyperglykemické léčbě)	<p>Přerušete podávání lorlatinibu, dokud nebude hyperglykemie adekvátně kontrolována, poté znovu začněte podávat lorlatinib v následující nižší dávce.</p> <p>Pokud nelze dosáhnout adekvátní kontroly hyperglykemie pomocí optimální medikamentózní léčby, podávání lorlatinibu trvale ukončete.</p>
Další nežádoucí účinky	
Stupeň 1: lehký <u>NEBO</u> Stupeň 2: středně těžký	<p>Zvažte udržení dávky na současné hladině nebo její snížení o 1 dávkový stupeň, podle toho, co je klinicky indikováno.</p>
Vyšší než nebo rovno stupni 3: těžký	<p>Přerušete podávání lorlatinibu, dokud příznaky neodezní na stupeň 2 nebo nižší či do výchozího stavu. Poté znovu začněte podávat lorlatinib v dávce snížené o 1 dávkový stupeň.</p>

Zkratky: CNS = centrální nervový systém; CTCAE = obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky; DTK = diastolický krevní tlak; EKG = elektrokardiogram; HMG CoA = 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A; NCI = národní institut pro výzkum rakoviny (National Cancer Institute); STK = systolický krevní tlak; ULN = horní mez normálu.

^a Kategorie stupňů vycházejí z klasifikace NCI CTCAE.

^b Do hypolipidemické léčby může patřit: inhibitor HMG CoA reduktázy, kyselina nikotinová, deriváty kyseliny fibrové nebo ethylestery omega-3 mastných kyselin.

Silné inhibitory cytochromu P-450 (CYP) 3A4/5

Souběžné podávání lorlatinibu s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4/5, a výrobky z grapefruitové šťávy může vést ke zvýšení koncentrací lorlatinibu v plazmě. Je nutné zvážit použití jiného konkomitantního léčivého přípravku s nižší schopností inhibovat CYP3A4/5 (viz bod 4.5). Pokud je nutné souběžně podávat silný inhibitor CYP3A4/5, zahajující dávka lorlatinibu 100 mg jednou denně se má snížit na 75 mg jednou denně (viz body 4.5 a 5.2). Pokud je souběžné podávání silného inhibitoru CYP3A4/5 ukončeno, podávání lorlatinib se obnoví v dávce použité před zahájením léčby silným inhibitorem CYP3A4/5 a po uplynutí „wash-out“ intervalu v délce 3 až 5 poločasů silného inhibitoru CYP3A4/5.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

Vzhledem k omezeným údajům pro tuto populaci nelze pro pacienty starší 65 let učinit žádná doporučení ohledně dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Není potřeba úprava dávky u pacientů s normální funkcí ledvin a s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin [absolutní odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR): ≥ 30 ml/min]. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (absolutní eGFR < 30 ml/min) se doporučuje snížená dávka lorlatinibu, např. zahajovací dávka 75 mg užívaná perorálně jednou denně (viz bod 5.2). Co se týče pacientů na renální dialýze, nejsou k dispozici žádné informace.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater nejsou doporučeny žádné úpravy dávky. Co se týče používání lorlatinibu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater, nejsou dostupné žádné informace. Proto se nedoporučuje podávat lorlatinib pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost lorlatinibu u pediatrických pacientů mladších 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Lorviqua je určen k perorálnímu podání.

Pacienty je třeba poučit, aby dávku lorlatinibu užívali každý den přibližně ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Tablety je třeba polykat v celku (před spolknutím se tablety nesmí žvýkat, drtit ani dělit). Pokud je tableta rozlomená, prasklá nebo jinak poškozená, nesmí se užít.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na lorlatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A4/5 (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hyperlipidemie

Užívání lorlatinibu je spojeno s nárůstem hladin cholesterolu a triacylglycerolů v séru (viz bod 4.8). Medián doby výskytu závažného nárůstu hladin cholesterolu a triacylglycerolů v séru je 104 dní (rozsah: 29 až 518 dní) pro cholesterol a 120 dní (rozsah: 15 až 780 dní) pro triacylglyceroly. Hladiny cholesterolu a triacylglycerolů v séru je nutné monitorovat před zahájením léčby lorlatinibem; 2, 4 a 8 týdnů po zahájení léčby lorlatinibem a poté v pravidelných intervalech. Pokud je to indikováno, zahajte podávání hypolipidemik, příp. zvyšte jejich dávku (viz bod 4.2).

Účinky na centrální nervový systém

U pacientů dostávajících lorlatinib byly pozorovány účinky na centrální nervový systém (CNS), mimo jiné psychotické poruchy a změny kognitivních funkcí, nálady, duševního stavu nebo řeči (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých se vyskytnou účinky na CNS, může být nutná úprava dávky nebo ukončení léčby (viz bod 4.2).

Atrioventrikulární blokáda

Lorlatinib byl studován v populaci pacientů, z níž byli vyřazeni pacienti s AV blokádou druhého nebo třetího stupně (jestliže neměli kardiostimulaci) nebo jakoukoli AV blokádu s PR intervalem > 220 ms. U pacientů užívajících lorlatinib bylo hlášeno prodloužení PR intervalu i AV blokáda (viz bod 5.2). Před zahájením léčby lorlatinibem a poté každý měsíc monitorujte EKG, a to zejména u pacientů s predispozicemi k výskytu klinicky významných srdečních příhod. U pacientů, u kterých se rozvine AV blokáda, může být nutná úprava dávky (viz bod 4.2).

Pokles ejekční frakce levé komory

U pacientů užívajících lorlatinib, kterým bylo provedeno vyšetření ejekční frakce levé komory (LVEF) ve výchozím stavu a nejméně jednou poté, byl hlášen pokles LVEF. Na základě dostupných údajů z klinických studií není možné stanovit příčinný vztah mezi účinky na změny v kontraktilitě srdce a lorlatinibem. U pacientů se srdečními rizikovými faktory a u pacientů s onemocněními, která mohou mít vliv na LVEF, je nutné zvážit monitorování srdce včetně vyšetření LVEF ve výchozím stavu a během léčby. U pacientů, u kterých se během léčby rozvinou relevantní srdeční známky/příznaky, je nutné zvážit monitorování srdce včetně vyšetření LVEF.

Zvýšení lipázy a amylázy

U pacientů užívajících lorlatinib docházelo k nárůstům lipázy a/nebo amylázy (viz bod 4.8). Medián doby výskytu zvýšení hladiny lipázy v séru je 141 dní (rozsah: 1 až 1 091 dní) a hladiny amylázy v séru je 138 dní (rozsah: 1 až 1 112 dní). U pacientů užívajících lorlatinib je nutné brát v potaz riziko pankreatitidy v důsledku konkomitantní hypertriacylglycerolemie a/nebo potenciálního vnitřního mechanismu. Před zahájením léčby lorlatinibem a poté v pravidelných intervalech (podle klinických indikací) je nutné pacienty monitorovat na přítomnost zvýšení lipázy a amylázy (viz bod 4.2).

Intersticiální plicní onemocnění / pneumonitida

S užíváním lorlatinibu se vyskytly těžké nebo život ohrožující nežádoucí plicní účinky odpovídajícíILD/pneumonitidě (viz bod 4.8). Pokud se u pacienta vyskytnou zhoršující se respirační příznaky svědčící oILD/pneumonitidě (např. dyspnoe, kašel a horečka), musí být ihned vyšetřen na přítomnostILD/pneumonitidy. S ohledem na závažnost se podávání lorlatinibu přeruší a/nebo trvale ukončí (viz bod 4.2).

Hypertenze

U pacientů dostávajících lorlatinib byla hlášena hypertenze (viz bod 4.8). Před zahájením léčby

lorlatinibem musí být krevní tlak pod kontrolou. Krevní tlak je nutné monitorovat po 2 týdnech a poté během léčby lorlatinibem nejméně jednou měsíčně. S ohledem na závažnost se podávání lorlatinibu přeruší a znovu se obnoví ve snížené dávce, nebo se trvale ukončí (viz bod 4.2).

Hyperglykemie

U pacientů dostávajících lorlatinib se vyskytla hyperglykemie (viz bod 4.8). Před zahájením léčby lorlatinibem je nutné vyhodnotit hladinu glukózy v séru nalačno a poté ji pravidelně monitorovat v souladu s národními doporučenými postupy. S ohledem na závažnost se podávání lorlatinibu přeruší a znovu se obnoví ve snížené dávce, nebo se trvale ukončí (viz bod 4.2).

Vzájemné lékové interakce

Ve studii prováděné se zdravými dobrovolníky bylo souběžné podávání lorlatinibu a rifampinu, což je silný induktor CYP3A4/5, spojeno s nárůstem alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) bez nárůstu celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy (viz bod 4.5). Souběžné podávání se silným induktorem CYP3A4/5 je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5). U zdravých subjektů nebyly po užívání kombinace lorlatinibu s modafinilem, který je středně silným induktorem CYP3A4/5, pozorovány žádné klinicky významné změny ve funkčních jaterních testech (viz bod 4.5).

Souběžnému podávání lorlatinibu a substrátů CYP3A4/5 s úzkými terapeutickými indexy, mezi které patří mimo jiné alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, hormonální antikoncepce, pimozid, chinidin, sirolimus a takrolimus, je nutno předcházet, protože lorlatinib může snižovat koncentraci těchto léčivých přípravků (viz bod 4.5).

Fertilita a těhotenství

Během léčby lorlatinibem a minimálně 14 týdnů po poslední dávce musí mužští pacienti s partnerkami ve fertilním věku používat účinnou antikoncepci, včetně kondomu, a mužští pacienti s těhotnými partnerkami musí používat kondomy (viz bod 4.6). Během léčby lorlatinibem může být mužská fertilita snižena (viz bod 5.3). Muži mají před léčbou vyhledat pomoc za účelem účinného zachování fertility. Ženy ve fertilním věku je nutné upozornit, že se v průběhu léčby lorlatinibem musí vyvarovat otěhotnění. Pacientky musí během léčby lorlatinibem používat vysoce účinnou nehormonální metodu antikoncepce, protože lorlatinib může způsobit, že hormonální antikoncepce nebude účinná (viz body 4.5 a 4.6). Je-li nutné používat hormonální antikoncepci, musí být současně používán kondom. Účinná antikoncepce se musí dále používat ještě nejméně 35 dní po skončení léčby (viz bod 4.6). Není známo, zda má lorlatinib vliv na ženskou fertilitu.

Intolerance laktózy

Tento léčivý přípravek obsahuje jako pomocnou látku laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Sodíková dieta

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 25mg nebo 100mg tableť. Pacienti s dietou s nízkým obsahem sodíku mají být informováni, že tento přípravek je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Data získaná *in vitro* naznačují, že je lorlatinib primárně metabolizován CYP3A4 a uridindifosfát-glukuronosyltransferázou (UGT)1A4, za mírného přispění CYP2C8, CYP2C19,

CYP3A5 a UGT1A3.

Vliv léčivých přípravků na lorlatinib

Induktory CYP3A4/5

Rifampin, což je silný induktor CYP3A4/5, podávaný v perorálních dávkách 600 mg jednou denně po dobu 12 dní snižoval průměrnou plochu pod křivkou (AUC_{inf}) lorlatinibu o 85 % a C_{max} o 76 % při jednorázové 100mg perorální dávce lorlatinibu u zdravých dobrovolníků; také byla zaznamenána zvýšení AST a ALT. Souběžné podávání lorlatinibu se silnými induktory CYP3A4/5 (např. rifampicinem, karbamazepinem, enzalutamidem, mitotanem, fenytoinem a třezalkou tečkovanou) může snižovat koncentraci lorlatinibu v plazmě. Podávání silného induktoru CYP3A4/5 s lorlatinibem je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4). Po podání kombinace jednorázové 100mg perorální dávky lorlatinibu s modafinilem, který je středně silným induktorem CYP3A4/5, (400 mg jednou denně po dobu 19 dnů) nebyly u zdravých dobrovolníků pozorovány žádné klinicky významné změny výsledků funkčních jaterních testů. Souběžné podávání modafinilu nemělo klinicky významný vliv na farmakokinetiku lorlatinibu.

Inhibitory CYP3A4/5

Itrakonazol, což je silný inhibitor CYP3A4/5, podávaný v perorálních dávkách 200 mg jednou denně po dobu 5 dní zvyšoval průměrnou AUC_{inf} lorlatinibu o 42 % a C_{max} o 24 % při jednorázové 100mg perorální dávce lorlatinibu u zdravých dobrovolníků. Souběžné podávání lorlatinibu se silnými inhibitory CYP3A4/5 (např. boceprevirem, kobicistatem, itraconazolem, ketokonazolem, posakonazolem, troleandomycinem, vorikonazolem, ritonavirem, paritaprevirem v kombinaci s ritonavirem a ombitasvirem a/nebo dasabuvirem, a ritonavirem v kombinaci buď s elvitegravirem, indinavirem, lopinavirem, nebo tipranavirem) může zvyšovat koncentraci lorlatinibu v plazmě. Výrobky z grapefruitu mohou také zvyšovat koncentraci lorlatinibu v plazmě a je nutné se jim vyhýbat. Je nutné zvážit použití jiného konkomitantního léčivého přípravku s nižší schopností inhibovat CYP3A4/5. Pokud je souběžné podávání silného inhibitoru CYP3A4/5 nevyhnutelné, doporučuje se snížit dávku lorlatinibu (viz bod 4.2).

Vliv lorlatinibu na jiné léčivé přípravky

Substráty CYP3A4/5

Studie *in vitro* ukázaly, že lorlatinib je časově závislým inhibitorem a zároveň induktorem cytochromu CYP3A4/5. Lorlatinib v dávce 150 mg perorálně jednou denně po dobu 15 dní snížil AUC_{inf} jednorázové perorální dávky 2 mg midazolamu (senzitivního substrátu CYP3A) o 61 % a C_{max} o 50 %. Z toho vyplývá, že lorlatinib je středně silný induktor cytochromu CYP3A. Souběžnému podávání lorlatinibu a substrátů CYP3A4/5 s úzkými terapeutickými indexy, mezi které patří mimo jiné alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, hormonální antikoncepce, pimozid, chinidin, sirolimus a takrolimus, je tedy nutno předcházet, protože lorlatinib může snižovat koncentraci těchto léčivých přípravků (viz bod 4.4).

Substráty CYP2B6

Lorlatinib v dávce 100 mg jednou denně po dobu 15 dní snížil AUC_{inf} jednorázové perorální dávky 100 mg bupropionu (společného substrátu CYP2B6 a CYP3A4) o 49,5 % a C_{max} o 53 %. Lorlatinib je tedy slabým induktorem CYP2B6 a není zapotřebí úpravy dávky při použití lorlatinibu v kombinaci s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány především CYP2B6.

Substráty CYP2C9

Lorlatinib v dávce 100 mg jednou denně po dobu 15 dní snížil AUC_{inf} jednorázové perorální dávky 500 mg tolbutamidu (senzitivního substrátu CYP2C9) o 43 % a C_{max} o 15 %. Lorlatinib je tedy slabým induktorem CYP2C9 a není zapotřebí úpravy dávky léčivých přípravků, které jsou metabolizovány

především CYP2C9. V případě souběžné léčby léčivými přípravky s úzkými terapeutickými indexy metabolizovanými CYP2C9 (např. kumarinovými antikoagulancii) však mají být pacienti sledováni.

Substráty UGT

Lorlatinib v dávce 100 mg jednou denně po dobu 15 dní snížil AUC_{inf} jednorázové perorální dávky 500 mg acetaminofenu (substrátu UGT, SULT a CYP1A2, 2A6, 2D6 a 3A4) o 45 % a C_{max} o 28 %. Lorlatinib je tedy slabým induktorem UGT a není zapotřebí úpravy dávky léčivých přípravků, které jsou metabolizovány především UGT. V případě souběžné léčby léčivými přípravky s úzkými terapeutickými indexy metabolizovanými UGT však mají být pacienti sledováni.

Substráty P-glykoproteinu

Lorlatinib v dávce 100 mg jednou denně po dobu 15 dní snížil AUC_{inf} jednorázové perorální dávky 60 mg fexofenadinu [senzitivního substrátu P-glykoproteinu (P-gp)] o 67 % a C_{max} o 63 %. Lorlatinib je tedy středně silným induktorem P-gp. Léčivé přípravky, které jsou substráty P-gp a mají úzké terapeutické indexy (např. digoxin, dabigatran etexilát), se mají používat s opatrností v kombinaci s lorlatinibem kvůli pravděpodobnosti snížených koncentrací těchto substrátů v plazmě.

Studie inhibice a indukce *in vitro* jiných enzymů CYP

In vitro má lorlatinib slabý potenciál zapříčinit lékové interakce prostřednictvím indukce cytochromu CYP1A2.

Studie *in vitro* s lékovými transportéry jinými než P-gp

Studie *in vitro* ukázaly, že lorlatinib může potenciálně inhibovat BCRP (gastrointestinální trakt), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 a OAT3 v klinicky relevantních koncentracích. Lorlatinib se má používat s opatrností v kombinaci se substráty BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 a OAT3, pokud nelze vyloučit klinicky relevantní změny v koncentraci těchto substrátů v plazmě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku je nutné upozornit, že se v průběhu léčby lorlatinibem musí vyvarovat otěhotnění. Pacientky musí během léčby lorlatinibem používat vysoce účinnou nehormonální metodu antikoncepce, protože lorlatinib může způsobit, že hormonální antikoncepce nebude účinná (viz body 4.4 a 4.5). Je-li nutné používat hormonální antikoncepci, musí být současně používán kondom. Účinná antikoncepce se musí dále používat ještě nejméně 35 dní po skončení léčby.

Během léčby lorlatinibem a minimálně 14 týdnů po poslední dávce musí mužští pacienti s partnerkami ve fertilním věku používat účinnou antikoncepci, včetně kondomu, a mužští pacienti s těhotnými partnerkami musí používat kondomy.

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly embryofetální toxicitu (viz bod 5.3). Údaje o podávání lorlatinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Lorlatinib může mít škodlivé účinky na plod, jestliže je podáván těhotné ženě.

Podávání lorlatinibu se v těhotenství nebo u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se lorlatinib a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro

kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Lorlatinib se během kojení nemá podávat. Kojení má být během léčby lorlatinibem a po dobu 7 dní od poslední dávky přerušeno.

Fertilita

Podle neklinických bezpečnostních zjištění může být mužská fertilita během léčby lorlatinibem snižena (viz bod 5.3). Není známo, zda má lorlatinib vliv na ženskou fertilitu. Muži mají před léčbou vyhledat pomoc za účelem účinného zachování fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lorlatinib má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení nebo obsluhování strojů je zapotřebí opatrnosti, jelikož se u pacientů mohou objevit nežádoucí účinky na CNS (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byla hypercholesterolemie (81,1 %), hypertriacylglycerolemie (67,2 %), edém (55,7 %), periferní neuropatie (43,7 %), zvýšení tělesné hmotnosti (30,9 %), kognitivní poruchy (27,7 %), únava (27,3 %), artralgie (23,5 %), průjem (22,9 %) a poruchy nálady (21,0 %).

Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 7,4 % pacientů dostávajících lorlatinib. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky přípravku byly kognitivní poruchy a pneumonitida.

Ke snížení dávky z důvodu nežádoucích účinků došlo u 20,0 % pacientů dostávajících lorlatinib. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly ke snížení dávky, byl edém a periferní neuropatie. K trvalému vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků došlo u 3,2 % pacientů dostávajících lorlatinib. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k trvalému vysazení byly kognitivní poruchy, periferní neuropatie, pneumonitida a psychotické poruchy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky, které se vyskytly u 476 dospělých pacientů léčených lorlatinibem v dávce 100 mg jednou denně s pokročilým NSCLC ze studie A (n = 327) a studie CROWN (n = 149).

Nežádoucí účinky v tabulce 2 jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a kategorií frekvence, které jsou definovány pomocí následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající zdravotní závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů a nežádoucí účinek	Kategorie frekvence	Všechny stupně %	Stupeň 3–4 %
Poruchy krve a lymfatického systému Anémie	Velmi časté	18,5	4,2
Poruchy metabolismu a výživy Hypercholesterolemie ^a Hypertriacylglycerolemie ^b Hyperglykemie*	Velmi časté Velmi časté Časté	81,1 67,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Psychiatrické poruchy Poruchy nálady ^c Psychotické poruchy ^d Změny duševního stavu	Velmi časté Časté Časté	21,0 6,5 2,0	1,5 0,4 1,7
Poruchy nervového systému Kognitivní poruchy ^e Periferní neuropatie ^f Bolest hlavy Poruchy řeči ^g	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté	27,7 43,7 17,9 8,2	2,9 2,7 0,6 0,6
Poruchy oka Porucha zraku ^h	Velmi časté	17,2	0,2
Cévní poruchy Hypertenze	Velmi časté	13,0	6,1
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Pneumonitida ⁱ	Časté	1,9	0,6
Gastrointestinální poruchy Průjem Nauzea Zácpa	Velmi časté Velmi časté Velmi časté	22,9 17,6 17,4	1,5 0,6 0,2
Poruchy kůže a podkožní tkáň Vyrážka ^j	Velmi časté	13,7	0,2
Poruchy ledvin a močových cest Proteinurie	Časté	3,4	0,4
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň Artralgie Myalgie ^k	Velmi časté Velmi časté	23,5 19,3	0,8 0,2
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Edém ^l Únava ^m	Velmi časté Velmi časté	55,7 27,3	2,7 1,3
Vyšetření Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšená lipáza Zvýšená amyláza Prodloužení PR intervalu na elektrokardiogramu	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Méně časté	30,9 12,4 11,3 0,8	10,1 6,9 2,7 0

Nežádoucí účinky spadající pod stejný zdravotní koncept nebo stav byly v tabulce výše seskupeny a nahlášeny jako jeden nežádoucí účinek. Termíny hlášené ve studiích a spojené s příslušným nežádoucím účinkem jsou uvedeny v závorkách, viz níže.

^a Hypercholesterolemie (včetně zvýšeného cholesterolu v krvi, hypercholesterolemie).

^b Hypertriacylglycerolemie (včetně zvýšených triacylglycerolů v krvi, hypertriacylglycerolemie).

^c Poruchy nálady (včetně afektivní poruchy, afektivní lability, agrese, agitovanosti, vzteku, úzkosti, bipolární poruchy I, depresivní nálady, deprese, symptomu deprese, euforické nálady, podrážděnosti, mánie, změněné nálady, výkyvů nálady, panické ataky, změn osobnosti, stresu).

^d Psychotické poruchy (včetně sluchové halucinace, halucinace, zrakové halucinace).

- ^e Kognitivní poruchy (včetně příhod z třídy orgánových systémů Poruchy nervového systému: amnézie, kognitivní porucha, demence, porucha pozornosti, poruchy paměti, mentální porucha; a také včetně příhod z třídy orgánových systémů Psychiatrické poruchy: porucha zhoršené pozornosti/hyperaktivity, stav zmatenosti, delirium, dezorientace, porucha čtení). Z těchto účinků byly častěji hlášeny termíny z třídy orgánových systémů Poruchy nervového systému než z třídy orgánových systémů Psychiatrické poruchy.
- ^f Periferní neuropatie (včetně pocitu pálení, dysestezie, mravenčení, poruchy chůze, hypestezie, motorické dysfunkce, svalové slabosti, neuralgie, periferní neuropatie, neurotoxicity, parestezie, periferní motorické neuropatie, periferní sensorické neuropatie, obrny nervus peroneus, senzitivního poškození).
- ^g Poruchy řeči (dysartrie, pomalá řeč, porucha řeči).
- ^h Porucha zraku (včetně diplopie, fotofobie, fotopsie, rozmazaného vidění, snížené zrakové ostrosti, postižení zraku, plovoucí sklivcové zákalky).
- ⁱ Pneumonitida (včetně intersticiálního plicního onemocnění, zastření plic na RTG, pneumonitidy).
- ^j Vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy, makulopapulózní vyrážky, svědicí vyrážky, vyrážky).
- ^k Myalgie (včetně muskuloskeletální bolesti, myalgie).
- ^l Edém (včetně generalizovaného edému, edému, periferního edému, periferního zduření, zduření).
- ^m Únava (včetně astenie, únavy).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypercholesterolemie/hypertriacylglycerolemie

Nežádoucí účinky v podobě zvýšení cholesterolu v séru byly hlášeny u 81,1 % pacientů a zvýšení triacylglycerolů v séru u 67,2 % pacientů. Z těchto případů se lehké nebo středně závažné nežádoucí účinky hypercholesterolemie vyskytly u 62,8 % pacientů a hypertriacylglycerolemie u 47,9 % pacientů (viz bod 4.4). Medián doby do nástupu hypercholesterolemie i do nástupu hypertriacylglycerolemie byl 15 dní (rozsah u hypercholesterolemie: 1 až 784 dní; rozsah u hypertriacylglycerolemie: 1 až 796 dní). Medián doby trvání hypercholesterolemie byl 451 a hypertriacylglycerolemie 427 dní.

Účinky na centrální nervový systém

Nežádoucí účinky na CNS byly primárně kognitivní poruchy (27,7 %), poruchy nálady (21,0 %), poruchy řeči (8,2 %) a psychotické poruchy (6,5 %) a byly obecně lehké, přechodné a spontánně reverzibilní po přerušení a/nebo snížení dávky (viz body 4.2 a 4.4). Nejčastější kognitivní poruchou jakéhokoli stupně byly poruchy paměti (11,3 %) a nejčastějšími účinky 3. nebo 4. stupně byly stav zmatenosti a kognitivní porucha (1,7 %, resp. 0,8 %). Nejčastější poruchou nálady jakéhokoli stupně byla úzkost (6,5 %) a nejčastějšími účinky 3. nebo 4. stupně byly podrážděnost a deprese (0,8 %, resp. 0,4 %). Nejčastější poruchou řeči jakéhokoli stupně byla dysartrie (4,0 %) a účinky 3. nebo 4. stupně byly dysartrie, pomalá řeč a porucha řeči (u všech 0,2 %). Nejčastější psychotickou poruchou jakéhokoli stupně byla halucinace (3,7 %) a nejčastějšími účinky 3. nebo 4. stupně byly halucinace, sluchové halucinace a zrakové halucinace (u všech 0,3 %). Medián doby do nástupu kognitivních poruch byl 109 dní, do nástupu poruchy nálady 43 dní, do nástupu poruchy řeči 49 dní a do nástupu psychotických poruch 23 dní. Medián doby trvání kognitivních poruch byl 223 dní, poruchy nálady 143 dní, poruchy řeči 147 dní a psychotických poruch 74 dní.

Hypertenze

Nežádoucí účinky v podobě hypertenze byly hlášeny u 13 % pacientů ze studie A a studie CROWN (B7461006). Z těchto případů se lehké nebo středně těžké nežádoucí účinky hypertenze vyskytly u 6,9 % pacientů (viz bod 4.4). Medián doby do nástupu hypertenze byl 208 dní (rozsah: 1 až 1 028 dní). Medián doby trvání hypertenze byl 219 dní.

Hyperglykemie

Nežádoucí účinky v podobě hyperglykemie byly hlášeny u 9,2 % pacientů ze studie A a studie CROWN (B7461006). Z těchto případů se lehké nebo středně těžké nežádoucí účinky hyperglykemie vyskytly u 6,1 % pacientů (viz bod 4.4). Medián doby do nástupu hyperglykemie byl 145 dní (rozsah: 1 až 1 058 dní). Medián doby trvání hyperglykemie byl 113 dní.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Léčba předávkování tímto léčivým přípravkem spočívá v obecných podpůrných opatřeních. Vzhledem k účinku na PR interval závislému na dávce se doporučuje EKG monitorování. Pro lorlatinib neexistuje žádné antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01ED05

Mechanismus účinku

Lorlatinib je selektivní inhibitor působící kompetitivně v ATP (adenosintrifosfát)-vazebných místech tyrozinkináz ALK a ROS1 (c-ros onkogen 1).

V neklinických studiích lorlatinib inhiboval katalytické aktivity nemutovaných ALK a klinicky relevantní mutované ALK kinázy v buněčných analýzách s rekombinantními enzymy. Lorlatinib vykazoval značnou protinádorovou aktivitu u myši s nádorovými xenografty exprimujícími protein EML4 (Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4) fúzaný s ALK variantou 1 (v1), včetně ALK mutací L1196M, G1269A, G1202R a I1171T. Dva z těchto ALK mutantů, G1202R a I1171T, prokazatelně udělují nádoru rezistenci na alektinib, brigatinib, ceritinib a krizotinib. Lorlatinib byl také schopen pronikat hematoencefalickou bariérou. Lorlatinib vykazoval aktivitu u myši nesoucích ortotopické implantáty nádoru mozku EML4-ALK nebo EML4-ALK^{L1196M}.

Klinická účinnost

Dříve neléčený pokročilý NSCLC pozitivní na ALK (studie CROWN)

Účinnost lorlatinibu v léčbě pacientů s NSCLC pozitivním na ALK, kteří dosud nedostávali systémovou léčbu kvůli metastazujícímu onemocnění, byla zjištěna v otevřené, randomizované, multicentrické studii B7461006 s aktivní kontrolou (studie CROWN). Pacienti museli mít stav výkonnosti (ECOG PS) 0–2 a NSCLC pozitivní na ALK stanovený pomocí sady VENTANA ALK (D5F3) CDx. Studie se účastnili neurologicky stabilní pacienti s léčenými nebo neléčenými asymptomatickými metastázami do CNS, včetně leptomeningeálních metastáz. Pacienti museli mít ukončenou radioterapii, včetně stereotaktického nebo částečného ozařování mozku; v případě ozařování celého mozku do 4 týdnů před randomizací.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání 100 mg lorlatinibu perorálně jednou denně, nebo 250 mg krizotinibu perorálně dvakrát denně. Randomizace byla stratifikována podle etnicity (asijská vs. neasijská) a podle přítomnosti nebo nepřítomnosti metastáz v CNS ve výchozím stavu. Léčba v obou ramenech pokračovala až do výskytu progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Hlavním měřítkem výsledku účinnosti byla doba přežití do progresu (PFS) stanovená na základě zaslepeného nezávislého centrálního zhodnocení (BICR) podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních tumorů (RECIST) verze 1.1 (v1.1). Dalšími měřítky výsledku účinnosti byly celkové přežití (OS), PFS podle hodnocení zkoušejícího a údaje související s PFS2 a hodnocením tumoru podle BICR, včetně výskyt objektivní odpovědi (ORR), doby trvání odpovědi (DOR) a doby do intrakraniální progresu (IC-TTP). U pacientů s metastázami do CNS v počátečním stavu byly dalšími měřítky výsledku výskyt objektivní intrakraniální odpovědi (IC-ORR) a doba trvání intrakraniální odpovědi (IC-DOR), vždy podle BICR.

K léčbě lorlatinibem (n = 149) a krizotinibem (n = 147) bylo celkem randomizováno 296 pacientů. Demografická charakteristika celkové hodnocené populace byla: medián věku 59 let (rozsah: 26 až 90 let), věk ≥ 65 let (35 %), 59 % žen, 49 % bělochů, 44 % Asiatů a 0,3 % černochů. Většina pacientů měla adenokarcinom (95 %) a většina nikdy nekouřila (59 %). Metastázy do centrálního nervového systému podle hodnocení neuroradiologů BICR byly přítomny u 26 % (n = 78) pacientů, z toho 30 pacientů mělo měřitelné léze v CNS.

Výsledky studie CROWN jsou shrnuty v tabulce 3. Údaje pro OS a PFS2 nebyly v čase uzávěrky dat zralé.

Tabulka 3. Celkové výsledky účinnosti ze studie CROWN

Parametr účinnosti	Lorlatinib n = 149	Krizotinib n = 147
Medián doby sledování, měsíce (95% CI)^a	18 (16, 20)	15 (13, 18)
Doba přežití do progresu podle BICR		
Počet pacientů s příhodou, n (%)	41 (28 %)	86 (59 %)
Progrese onemocnění, n (%)	32 (22 %)	82 (56 %)
Úmrtí, n (%)	9 (6 %)	4 (3 %)
Medián, měsíce (95% CI) ^a	NE (NE; NE)	9 (8; 11)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,28 (0,19; 0,41)	
Hodnota p [*]	< 0,0001	
Celkové přežití		
Počet pacientů s příhodou, n (%)	23 (15 %)	28 (19 %)
Medián, měsíce (95% CI) ^a	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Hazard ratio (95% CI) ^b	0,72 (0,41; 1,25)	
Doba do progresu podle INV		
Počet pacientů s příhodou, n (%)	40 (27 %)	104 (71 %)
Progrese onemocnění, n (%)	34 (23 %)	99 (67 %)
Úmrtí, n (%)	6 (4 %)	5 (3 %)
Medián, měsíce (95% CI) ^a	NE (NE; NE)	9 (7; 11)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,21 (0,14; 0,31)	
Hodnota p [*]	< 0,0001	
Celková odpověď podle BICR		
Výskyt celkové odpovědi, n (%) (95% CI) ^c	113 (76 %) (68; 83)	85 (58 %) (49; 66)
Doba do intrakraniální progresu		
Medián, měsíce (95% CI) ^a	NE (NE; NE)	16,6 (11; NE)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,07 (0,03; 0,17)	
Doba trvání odpovědi		
Počet pacientů s odpovědí, n	113	85
Medián, měsíce (95% CI) ^a	NE (NE; NE)	11 (9; 13)
Celková intrakraniální odpověď u pacientů s měřitelnými lézemi v CNS v počátečním stavu		
	N = 17	N = 13
Výskyt intrakraniální odpovědi, n (%) (95% CI) ^c	14 (82 %) (57; 96)	3 (23 %) (5; 54)
Výskyt kompletní odpovědi	71 %	8 %

Parametr účinnosti	Lorlatinib n = 149	Krizotinib n = 147
Doba trvání odpovědi		
Počet pacientů s odpovědí	14	3
Medián, měsíce (95% CI) ^a	NE (NE; NE)	10 (9; 11)
Celková intrakraniální odpověď u pacientů s lézemi v CNS v počátečním stavu, měřitelnými i neměřitelnými	N = 38	N = 40
Výskyt intrakraniální odpovědi, n (%) ^c	25 (66 %)	8 (20 %)
(95% CI) ^c	(49; 80)	(9; 36)
Výskyt kompletní odpovědi	61 %	15 %
Doba trvání odpovědi		
Počet pacientů s odpovědí	25	8
Medián, měsíce (95% CI) ^a	NE (NE; NE)	9 (6; 11)

Zkratky: BICR = zaslepené nezávislé centrální zhodnocení; CI = interval spolehlivosti; CNS = centrální nervový systém; INV = hodnocení zkoušejícího; N/n = počet pacientů; NE = nelze stanovit.

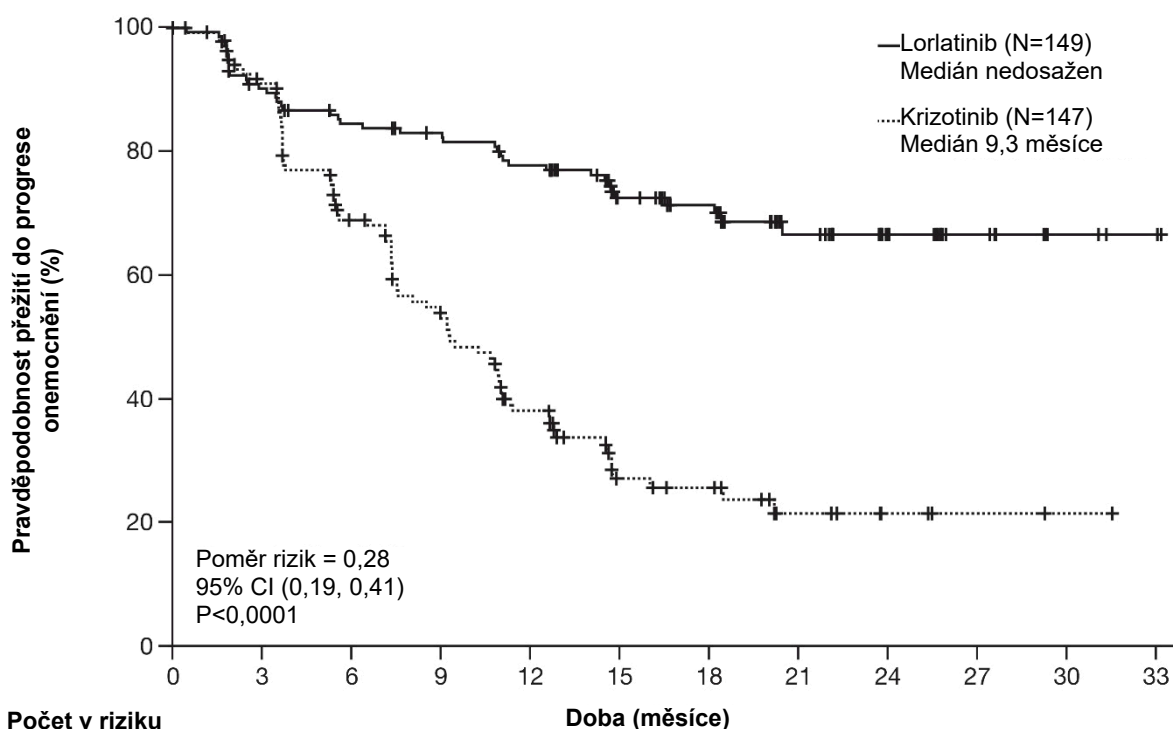
* Hodnota p vycházející z 1stranného stratifikovaného log-rank testu.

^a Na základě metody podle Brookmeyera a Crowleyho.

^b Poměr rizik vycházející z Coxova modelu proporcionálních rizik; při použití proporcionálních rizik odpovídá poměr rizik < 1 snížení míry rizika ve prospěch lorlatinibu.

^c Za použití exaktní metody vycházející z binomického rozdělení.

Obrázek 1. Kaplanův-Meierův graf doby přežití do progresu podle zaslepeného nezávislého centrálního zhodnocení ze studie CROWN



Zkratky: CI = interval spolehlivosti, n = počet pacientů.

Přínos léčby lorlatinibem byl srovnatelný napříč podskupinami podle charakteristik pacientů a onemocnění ve výchozím stavu, včetně pacientů s přítomností metastáz do CNS ve výchozím stavu

(n = 38, HR = 0,2, 95% CI: 0,10–0,43) a pacientů bez přítomnosti metastáz do CNS ve výchozím stavu (n = 111, HR = 0,32, 95% CI: 0,20–0,49).

Pokročilý NSCLC pozitivní na ALK již léčený inhibítorem kinázy ALK

Používání lorlatinibu k léčbě ALK-pozitivního pokročilého NSCLC po léčbě alespoň jedním z ALK TKI druhé generace bylo zkoumáno ve studii A, jednoramenné multicentrické studii fáze 1/2. Celkem 139 pacientů s ALK-pozitivním pokročilým NSCLC po léčbě alespoň jedním z ALK TKI druhé generace bylo zařazeno do fáze 2 této studie. Pacienti dostávali lorlatinib perorálně v doporučené dávce 100 mg jednou denně kontinuálně.

Primárním cílovým parametrem účinnosti fáze 2 této studie byl ORR, včetně intrakraniální (IC)-ORR, podle nezávislého centrálního zhodnocení (ICR) provedeného dle modifikovaných kritérií RECIST v1.1. Sekundárními cílovými parametry byly DOR, IC-DOR, doba do odpovědi nádoru (TTR) a PFS.

Demografické statistiky 139 pacientů s ALK-pozitivním pokročilým NSCLC po léčbě alespoň jedním z ALK TKI druhé generace byly následující: 56 % žen, 48 % bělochů, 38 % Asiatů, medián věku byl 53 let (rozsah: 29–83 let) s 16 % pacientů ve věku \geq 65 let. ECOG PS ve výchozím stavu byl 0 nebo 1 u 96 % pacientů. Mozkové metastázy byly přítomny ve výchozím stavu u 67 % pacientů. Ze 139 pacientů dostávalo 20 % dříve léčbu 1 ALK TKI, vyjma krizotinibu, 47 % dostávalo dříve léčbu 2 ALK TKI a 33 % dostávalo dříve léčbu 3 nebo více ALK TKI.

Hlavní výsledky účinnosti pro studii A jsou uvedeny v tabulkách 4 a 5.

Tabulka 4. Výsledky celkové účinnosti ve studii A podle předchozí léčby

Parametr účinnosti	Jedna předch. léčba ALK TKI^a s předch. chemoterapií nebo bez ní (n = 28)	Dvě nebo více předch. léčby ALK TKI s předch. chemoterapií nebo bez ní (n = 111)
Výskyt objektivní odpovědi ^b (95% CI)	42,9 % (24,5; 62,8)	39,6 % (30,5; 49,4)
Kompletní odpověď, n	1	2
Částečná odpověď, n	11	42
Doba trvání odpovědi Medián, měsíce (95% CI)	5,6 (4,2; NR)	9,9 (5,7; 24,4)
Přežití bez progresu Medián, měsíce (95% CI)	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)

Zkratky: ALK = anaplastická lymfomová kináza; CI = interval spolehlivosti; ICR = nezávislé centrální zhodnocení; n = počet pacientů; NR = nebylo dosaženo; TKI = inhibitor tyrozinkinázy.

^a Alektinib, brigatinib nebo ceritinib.

^b Podle ICR.

Tabulka 5. Výsledky intrakraniální* účinnosti ve studii A podle předchozí léčby

Parametr účinnosti	Jedna předch. léčba ALK TKI ^a s předch. chemoterapií nebo bez ní (n = 9)	Dvě nebo více předch. léčby ALK TKI s předch. chemoterapií nebo bez ní (n = 48)
Výskyt objektivní odpovědi ^b (95% CI)	66,7 % (29,9; 92,5)	52,1 % (37,2; 66,7)
Kompletní odpověď, n	2	10
Částečná odpověď, n	4	15
Doba trvání intrakraniální odpovědi Medián, měsíce (95% CI)	NR (4,1; NR)	12,4 (6,0; NR)

Zkratky: ALK = anaplastická lymfomová kináza; CI = interval spolehlivosti; ICR = nezávislé centrální zhodnocení; n = počet pacientů; NR = nebylo dosaženo; TKI = inhibitor tyrozinkinázy.

* U pacientů s nejméně jednou měřitelnou mozkovou metastázou ve výchozím stavu.

^a Alektinib, brigatinib nebo ceritinib.

^b Podle ICR.

V populaci pro měření celkové účinnosti o velikosti 139 pacientů mělo 56 pacientů objektivní odpověď potvrzenou v ICR s mediánem TTR 1,4 měsíce (rozsah: 1,2 až 16,6 měsíce). ORR pro Asiaty byla 49,1 % (95% CI: 35,1, 63,2) a pro neasiaty 31,5 % (95% CI: 21,1, 43,4). Mezi 31 pacienty s IC objektivní odpovědí a nejméně jednou měřitelnou mozkovou metastázou ve výchozím stavu potvrzenou v ICR byl medián IC-TTR 1,4 měsíce (rozsah: 1,2 až 16,2 měsíce). IC-ORR byla 54,5 % pro Asiaty (95% CI: 32,2, 75,6) a 46,4 % pro neasiaty (95% CI: 27,5, 66,1).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s lorlatinibem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě karcinomu plic (malobuněčný a nemalobuněčný karcinom) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení.

Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximálních koncentrací lorlatinibu v plazmě se dosahuje rychle; medián T_{max} činí 1,2 hodiny po jednorázové 100mg dávce a 2,0 hodiny po vícečetných dávkách 100 mg jednou denně.

Při perorálním podání tablet s lorlatinibem je průměrná absolutní biologická dostupnost 80,8 % (90% CI: 75,7, 86,2) v porovnání s intravenózním podáním.

Podání lorlatinibu s vysokokalorickým jídlem s vysokým obsahem tuku mělo za následek o 5 % vyšší expozici v porovnání se stavem nalačno. Lorlatinib lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Při dávce 100 mg jednou denně byl geometrický průměr (% variační koeficient [CV]) maximálních koncentrací v plazmě 577 (42) ng/ml a AUC_{24} činila 5 650 (39) ng h/ml u pacientů s nádorovým onemocněním. Geometrický průměr (% CV) perorální clearance byl 17,7 (39) l/h.

Distribuce

Vazba lorlatinibu na proteiny lidské plazmy *in vitro* je 66 % se středně silnou vazbou na albumin nebo na α_1 -kyselý glykoprotein.

Biotransformace

U člověka je primární metabolickou drahou lorlatinibu oxidace a glukuronidace. Data získaná *in vitro* naznačují, že je lorlatinib primárně metabolizován cytochromem CYP3A4 a UGT1A4, za mírného přispění CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 a UGT1A3.

V plazmě byla jako hlavní metabolit lorlatinibu pozorována kyselina benzoová, která vznikla oxidativním štěpením amidových a aromatických vazeb etherů a která byla v cirkulujících radioaktivních látkách zastoupena ve 21 %. Metabolit vzniklý oxidativním štěpením je farmakologicky inaktivní.

Eliminace

Plazmatický poločas lorlatinibu po jednorázové dávce 100 mg byl 23,6 hodin. Odhadovaný efektivní plazmatický poločas lorlatinibu v ustáleném stavu po dokončení autoindukce byl 14,83 hodin. Po perorálním podání 100 mg radiologicky značené dávky lorlatinibu bylo v průměru 47,7 % radioaktivity zjištěno v moči a 40,9 % ve stolici a celková průměrná výtěžnost byla 88,6 %.

Lorlatinib v nezměněné podobě byl hlavní složkou v lidské plazmě i stolici, kde tvořil 44 % (v případě plazmy) a 9,1 % (v případě stolice) celkové radioaktivity. Méně než 1 % nezměněného lorlatinibu bylo zjištěno v moči.

Lorlatinib je navíc induktorem působícím přes lidský pregnanový X receptor (PXR) a lidský konstitutivní androstanový receptor (CAR).

Linearita/nelinearita

Po jednorázové dávce se systémová expozice lorlatinibu (AUC_{inf} a C_{max}) zvyšovala v závislosti na dávce v rozsahu dávky 10 až 200 mg. Pro rozsah dávky 10 až 200 mg je k dispozici jen málo údajů, avšak po podání jednorázové dávky nebyly pozorovány žádné odchylky od linearity v AUC_{inf} ani C_{max} .

Po několika podáních dávky jednou denně se proporcionálně dávce zvyšovala C_{max} lorlatinibu a poněkud méně, než proporcionálně se zvyšovala AUC_{tau} v rozsahu dávky 10 až 200 mg jednou denně.

V ustáleném stavu je expozice plazmatickému lorlatinibu nižší, než se očekává na základě farmakokinetiky jednorázové dávky, což naznačuje, že se jedná o výsledný účinek závislosti na čase a automatické indukce.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že je lorlatinib metabolizován játry, porucha funkce jater pravděpodobně povede k nárůstu koncentrace lorlatinibu v plazmě. Z klinických studií, které byly provedeny, byli vyřazeni pacienti s AST nebo ALT $> 2,5 \times ULN$, nebo s $> 5,0 \times ULN$ (z důvodu existující malignity) nebo s celkovým bilirubinem $> 1,5 \times ULN$. Populační farmakokinetické analýzy prokázaly, že expozice lorlatinibu nebyla u pacientů s lehkou poruchou funkce jater ($n = 50$) klinicky významně změněna. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater nejsou doporučeny žádné úpravy dávky. Co se týče pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater, nejsou k dispozici žádné informace.

Porucha funkce ledvin

V moči je zjištěno méně než 1 % nezměněného lorlatinibu z podané dávky. Populační farmakokinetické analýzy prokázaly, že expozice ustáleným plazmatickým hladinám lorlatinibu

a hodnota C_{max} se při zhoršené funkci ledvin ve výchozím stavu mírně zvyšují. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin [eGFR na základě rovnice MDRD (dle studie Modification of Diet in Renal Disease) (v ml/min/1,73 m²) × změřená plocha povrchu těla/1,73 ≥ 30 ml/min] nejsou na základě studie poruchy funkce ledvin doporučeny žádné úpravy zahajovací dávky. V této studii se AUC_{inf} lorlatinibu zvýšila o 41 % u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (absolutní eGFR < 30 ml/min) v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (absolutní eGFR ≥ 90 ml/min). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje snížená dávka lorlatinibu, např. zahajovací dávka 75 mg užívaná perorálně jednou denně (viz bod 4.2). Co se týče pacientů na renální dialýze, nejsou k dispozici žádné informace.

Věk, pohlaví, rasa, tělesná hmotnost a fenotyp

Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s pokročilým NSCLC a zdravých dobrovolníků ukazují, že věk, pohlaví, rasa, tělesná hmotnost ani fenotyp nemají na cytochromy CYP3A5 a CYP2C19 žádný klinicky relevantní vliv.

Srdeční elektrofyziologie

Ve studii A měli 2 pacienti (0,7 %) absolutní hodnoty QTc s korekcí dle Fridericia (QTcF) > 500 ms a 5 pacientů (1,8 %) mělo změnu v QTcF oproti výchozímu stavu > 60 ms.

Dále byl hodnocen účinek jednorázové perorální dávky lorlatinibu (50 mg, 75 mg a 100 mg) s itrakonazolem 200 mg jednou denně nebo bez něj, a to ve 2 režimové zkřížené studii u 16 zdravých dobrovolníků. Při průměru pozorovaných koncentrací lorlatinibu nebyly zjištěny žádné nárůsty v průměrném QTc v této studii.

U 295 pacientů, kteří dostávali lorlatinib v doporučené dávce 100 mg jednou denně a podstoupili měření EKG ve studii A, byl lorlatinib hodnocen u populace pacientů, ze které byly pacienti s QTc intervalem > 470 ms vyloučeni. Ve studijní populaci byla maximální průměrná změna v PR intervalu oproti výchozímu stavu 16,4 ms (2stranný 90% horní CI 19,4 ms) (viz body 4.2, 4.4 a 4.8). Sedm z těchto pacientů mělo PR ve výchozím stavu > 200 ms. Z 284 pacientů s PR intervalem < 200 ms mělo 14 % po zahájení léčby lorlatinibem PR interval prodloužený na ≥ 200 ms. Prodloužení PR intervalu vykazovalo závislost na koncentraci. Atrioventrikulární blokáda se vyskytla u 1,0 % pacientů.

U pacientů, u kterých se objeví prodloužení PR intervalu, může být nutné upravit dávku (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podávání

Hlavní pozorované projevy toxicity byl zánět napříč více tkáněmi (kůže a děložní čípek u potkanů a plíce, trachea, kůže, lymfatické uzliny a/nebo ústní dutina včetně mandibuly u psů; spojené s nárůstem počtu bílých krvinek, fibrinogenu a/nebo globulinu a s poklesem albuminu) a změny v pankreatu (s nárůsty amylázy a lipázy), hepatobiliárním systému (s nárůsty jaterních enzymů), samčím reprodukčním systémem, kardiovaskulární soustavě, ledvinách a gastrointestinálním traktu, periferních nervech a CNS (potenciál narušení kognitivních funkcí) v dávce ekvivalentní klinické expozici u člověka při doporučeném dávkování. U zvířat po akutním dávkování (přibližně 2,6násobek klinické expozice u člověka po 100mg jednorázové dávce na základě C_{max}) byly dále pozorovány změny v krevním tlaku, srdeční frekvenci, QRS komplexu a PR intervalu. Veškeré nálezy na cílových orgánech s výjimkou hyperplazie žlučovodů byly částečně až zcela reverzibilní.

Genotoxicita

Lorlatinib není mutagenní, ale *in vitro* a *in vivo* je aneugenní, což nemá pozorovatelné projevy až do přibližně 16,5násobku klinické expozice u člověka při dávce 100 mg na základě AUC.

Kancerogenita

Studie kancerogenity s lorlatinibem nebyly provedeny.

Reprodukční toxicita

U potkanů a psů byla pozorována degenerace seminiferních tubulů a/nebo atrofie varlat a epididymální změny (zánět a/nebo vakuolizace). V prostatě psů byla pozorována minimální až mírná glandulární atrofie při dávce ekvivalentní klinické expozici u člověka při doporučeném dávkování. Účinky na samčí pohlavní orgány byly částečně až zcela reverzibilní.

Ve studiích embryofetální toxicity prováděných na potkanech a králících byla pozorována zvýšená embryonální letalita a nižší tělesná hmotnost plodu a malformace. Fetální morfologické abnormality zahrnovaly rotované končetiny, nadpočetné prsty, rozštěp břišní stěny, malformace ledvin, klenutá lebka, gotické patro a dilataci mozkových komor. Expozice při nejnižší dávce s embryofetálními účinky u zvířat je ekvivalentní klinické expozici u člověka při dávce 100 mg na základě AUC.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Hydrogenfosforečnan vápenatý
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát

Potah

Hypromelóza
Monohydrát laktózy
Makrogol
Triacetin
Oxid titaničitý (E 171)
Černý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry OPA/Al/PVC se zadní stranou z hliníkové fólie obsahující 10 potahovaných tablet.

Lorviqua 25 mg potahované tablety

Jedno balení obsahuje 90 potahovaných tablet v 9 blistrech

Lorviqua 100 mg potahované tablety

Jedno balení obsahuje 30 potahovaných tablet ve 3 blistrech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. května 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 4. dubna 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti: Z důvodu další charakteristiky účinnosti lorlatinibu u pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na ALK, kteří dosud nebyli léčeni inhibítorem ALK, předloží držitel rozhodnutí o registraci výsledky, včetně dat o celkovém přežití (OS), ze studie CROWN fáze III (B7461006) porovnávající lorlatinib a krizotinib ve stejném režimu. Zpráva z klinické studie bude předložena do:	30. června 2025

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14a odst. 4 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Z důvodu potvrzení účinnosti lorlatinibu u pacientů s progresí onemocnění po alektinibu nebo ceritinibu jako první ALK TKI terapii musí držitel rozhodnutí o registraci provést jednoramennou studii sledující pacienty ve stejné situaci (B7461027) a předložit zprávu z této klinické studie do:	30. června 2024

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lorviqua 25 mg potahované tablety
lorlatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lorlatinibum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu (více viz příbalová informace).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1355/003 90 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lorviqua 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lorviqua 25 mg tablety
lorlatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer (jako logo MAH)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lorviqua 100 mg potahované tablety
lorlatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lorlatinibum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu (více viz příbalová informace).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1355/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lorviqua 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lorviqua 100 mg tablety
lorlatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer (jako logo MAH)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Lorviqua 25 mg potahované tablety Lorviqua 100 mg potahované tablety lorlatinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lorviqua a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lorviqua užívat
3. Jak se přípravek Lorviqua užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lorviqua uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lorviqua a k čemu se používá

Co je přípravek Lorviqua

Přípravek Lorviqua obsahuje jako léčivou látku lorlatinib, který se používá k léčbě dospělých s pokročilým stadiem typu nádoru plic zvaného nemalobuněčný karcinom plic (anglická zkratka je NSCLC). Přípravek Lorviqua patří do skupiny léků, které blokují enzym zvaný anaplastická lymfomová kináza (ALK). Přípravek Lorviqua se podává pouze pacientům, kteří mají pozměněný gen ALK, viz níže odstavec **Jak přípravek Lorviqua funguje**.

K čemu se přípravek Lorviqua používá

Přípravek Lorviqua se používá k léčbě dospělých s nádorem plic zvaným nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC). Používá se, pokud je nádor plic:

- pozitivní na ALK – to znamená, že nádorové buňky obsahují vadný gen, který tvoří enzym ALK (anaplastická lymfomová kináza), viz **Jak přípravek Lorviqua funguje** níže; a
- pokročilý.

Přípravek Lorviqua Vám může být předepsán, pokud:

- jste dosud nebyl(a) léčen(a) inhibítorem ALK; nebo
- jste v minulosti byl(a) léčen(a) lékem zvaným alektinib nebo ceritinib, které jsou inhibitory ALK; nebo
- jste v minulosti byl(a) léčen(a) krizotinibem a následně jiným inhibítorem ALK.

Jak přípravek Lorviqua funguje

Přípravek Lorviqua inhibuje typ enzymu zvaný tyrozinkináza a spouští smrt nádorových buněk u pacientů, kteří mají pozměněné geny pro ALK. Přípravek Lorviqua se podává pouze pacientům, jejichž onemocnění je zapříčiněno pozměněním genu pro tyrozinkinázu ALK.

Pokud máte otázky k tomu, jak přípravek Lorviqua funguje nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lorviqua užívat

Neužívejte přípravek Lorviqua

- jestliže jste alergický(á) na lorlatinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže užíváte kterýkoli z těchto léčivých přípravků:
 - rifampicin (používaný k léčbě tuberkulózy),
 - karbamazepin, fenytoin (používané k léčbě epilepsie),
 - enzalutamid (používaný k léčbě nádoru prostaty),
 - mitotan (používaný k léčbě nádoru nadledvin),
 - léčivé přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*, rostlinný přípravek).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Lorviqua se poraďte se svým lékařem:

- jestliže máte vysoké hladiny cholesterolu nebo triacylglycerolů v krvi,
- jestliže máte vysoké hladiny enzymů amylázy nebo lipázy v krvi nebo stav zvaný pankreatitida (zánět slinivky břišní), který může zvyšovat hladiny těchto enzymů,
- jestliže máte potíže se srdcem, včetně srdečního selhání, pomalé srdeční frekvence, nebo jestliže výsledky elektrokardiogramu (EKG) ukazují, že v elektrické aktivitě srdce máte abnormalitu zvanou prodloužený PR interval nebo AV blokáda,
- jestliže máte kašel, cítíte bolest na hrudi, dušnost nebo zhoršování dýchacích příznaků nebo jestliže jste někdy měl(a) onemocnění plic zvané pneumonitida,
- jestliže máte vysoký krevní tlak,
- jestliže máte vysokou hladinu cukru v krvi.

Pokud si nejste jistý(á), před užitím přípravku Lorviqua se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Pokud se u Vás objeví následující obtíže, okamžitě informujte svého lékaře:

- Srdeční potíže. Ihned informujte svého lékaře o změnách v srdečním rytmu (rychlejší nebo pomalejší), motání hlavy, mdlobách, závratích nebo dušnosti. Tyto příznaky by mohly být známkami srdečních potíží. Lékař může kontrolovat, zda u Vás nenastaly srdeční potíže během léčby přípravkem Lorviqua. Pokud budou výsledky abnormální, lékař se může rozhodnout snížit dávku přípravku Lorviqua nebo léčbu zastavit.
- Potíže s řečí a mluvením, včetně nezřetelného vyslovování nebo pomalé řeči. Lékař může provést další vyšetření a může se rozhodnout snížit dávku přípravku Lorviqua nebo léčbu zastavit.
- Změny duševního stavu, potíže s náladou nebo pamětí, jako jsou změny nálady (včetně deprese, euforie a výkyvů nálady), podrážděnost, agresivita, neklid, úzkost nebo změna osobnosti a epizody zmatenosti nebo ztráta kontaktu s realitou, jako například citění, vidění nebo slyšení věcí, které nejsou skutečné. Lékař může provést další vyšetření a může se rozhodnout snížit dávku přípravku Lorviqua nebo léčbu zastavit.
- Bolest v zádech nebo v oblasti břicha, žloutnutí kůže a bělma očí (žloutenka), pocit na zvracení nebo zvracení. Tyto příznaky by mohly být známkami pankreatitidy (zánět slinivky břišní). Lékař může provést další vyšetření a může se rozhodnout snížit dávku přípravku Lorviqua.
- Kašel, bolest na hrudi nebo zhoršení již existujících dýchacích příznaků. Lékař může provést další vyšetření a léčit Vás dalšími přípravky, jako jsou antibiotika a steroidy. Lékař se může rozhodnout snížit dávku přípravku Lorviqua nebo léčbu zastavit.
- Bolesti hlavy, závrať, rozmazané vidění, bolest na hrudi nebo dušnost. Tyto příznaky mohou být známkami vysokého krevního tlaku. Lékař může provést další vyšetření a léčit Vás přípravky ke kontrole krevního tlaku. Lékař se může rozhodnout snížit dávku přípravku Lorviqua nebo léčbu ukončit.

- Pocit velké žízně, větší potřeba močit než obvykle, pocit velkého hladu, pocit nevolnosti od žaludku, slabosti či únavy nebo zmatenost. Tyto příznaky mohou být známkami vysoké hladiny cukru v krvi. Lékař může provést další vyšetření a zahájit léčbu přípravky ke kontrole hladiny cukru v krvi. Lékař se může rozhodnout snížit dávku přípravku Lorviqua nebo léčbu ukončit.

Lékař může provést další vyšetření a může se rozhodnout snížit dávku přípravku Lorviqua nebo léčbu ukončit, jestliže:

- se u Vás objeví potíže s játry. Ihned informujte svého lékaře, jestliže se budete cítit unaveněji než obvykle, zežloutne Vám kůže a bělmo očí, moč bude tmavá nebo hnědá (barvy čaje), budete mít pocit na zvracení, budete zvracet nebo budete mít sníženou chuť k jídlu, budete cítit bolest na pravé straně břicha, budete cítit svědění nebo se Vám budou tvořit modřiny snáze než obvykle. Lékař Vám může udělat krevní rozbory a zkontrolovat z nich funkci jater.
- máte potíže s ledvinami.

Více informací najdete v části **Možné nežádoucí účinky** v bodě 4.

Děti a dospívající

Tento přípravek je určen pouze dospělým a nesmí se dávat dětem a dospívajícím.

Testy a kontroly

Před zahájením léčby i v jejím průběhu Vám budou provedeny krevní testy. Cílem těchto testů je zkontrolovat hladinu cholesterolu, triacylglycerolů a enzymů amylázy nebo lipázy v krvi před tím, než zahájíte léčbu přípravkem Lorviqua, a pravidelně během léčby.

Další léčivé přípravky a přípravek Lorviqua

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, včetně rostlinných léčivých přípravků a léků z volného prodeje, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Lorviqua totiž může ovlivňovat způsob, jakým působí některé další léčivé přípravky. Některé léčivé přípravky také mohou ovlivňovat způsob, jakým působí přípravek Lorviqua.

Přípravek Lorviqua nesmíte užívat společně s určitými léčivými přípravky. Najdete je v bodě **Neužívejte přípravek Lorviqua na začátku bodu 2.**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, zejména pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků:

- boceprevir – přípravek k léčbě hepatitidy C,
- bupropion – lék užívaný k léčbě deprese nebo pro podporu odvykání kouření,
- dihydroergotamin, ergotamin – léky užívané k léčbě migrenózní bolesti hlavy,
- efavirenz, kobicistat, ritonavir, paritaprevir v kombinaci s ritonavirem a ombitasvirem a/nebo dasabuvirem, a ritonavir v kombinaci s elvitegravirem, indinavirem, lopinavirem nebo tipranavirem – přípravky k léčbě AIDS/HIV,
- ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol –přípravky k léčbě plísňových infekcí; dále troleandomycin – přípravek k léčbě určitých typů bakteriálních infekcí,
- chinidin – přípravek k léčbě nepravidelného srdečního rytmu a dalších problémů se srdcem,
- pimoqid – přípravek k léčbě duševních poruch,
- alfentanil a fentanyl – přípravky k léčbě silné bolesti,
- cyklosporin, sirolimus a takrolimus – přípravky používané při orgánové transplantaci jako prevence odmítnutí orgánu.

Přípravek Lorviqua s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem Lorviqua se nesmí pít grapefruitová šťáva a jíst grapefruity, neboť mohou mít vliv na množství přípravku Lorviqua v těle.

Těhotenství, kojení a plodnost

- **Antikoncepce – informace pro ženy**
Během užívání tohoto přípravku nesmíte otěhotnět. Pokud jste schopna otěhotnět, musíte

používat vysoce účinnou metodu antikoncepce (například dvojí bariérovou antikoncepci, jako je kondom a pesar) po dobu, po kterou budete dostávat léčbu, a minimálně 5 týdnů od ukončení léčby. Lorlatinib může snižovat účinnost hormonální antikoncepce (například antikoncepčních pilulek); proto nemusí být hormonální antikoncepce považována za vysoce účinnou metodu. Je-li nutné používat hormonální antikoncepci, musí být současně používán kondom. Poradte se se svým lékařem o vhodných metodách antikoncepce pro Vás a Vašeho partnera.

- **Antikoncepce – informace pro muže**

Během léčby přípravkem Lorviqua nesmíte počít dítě, protože tento přípravek by mohl dítěti ublížit. Pokud existuje jakákoli šance, že byste během užívání tohoto přípravku zplodil dítě, musíte používat kondom po celou dobu léčby a nejméně 14 týdnů po dokončení léčby. Poradte se se svým lékařem o vhodných metodách antikoncepce pro Vás a Vaši partnerku.

- **Těhotenství**

- Neužívejte přípravek Lorviqua, jestliže jste těhotná. Mohl by Vašemu dítěti ublížit.
- Pokud dostává Váš partner přípravek Lorviqua, musí používat po dobu léčby a minimálně 14 týdnů po jejím skončení kondom.
- Pokud otěhotníte během užívání tohoto přípravku nebo do 5 týdnů od poslední dávky, ihned uvědomte svého lékaře.

- **Kojení**

Během užívání tohoto přípravku a 7 dní po poslední dávce nekojte. Není známo, zda přípravek Lorviqua přechází do mateřského mléka, a mohl by tudíž ublížit Vašemu dítěti.

- **Plodnost**

Přípravek Lorviqua může mít negativní vliv na mužskou plodnost. Poradte se svým lékařem o tom, jak plodnost zachovat dříve, než začnete přípravek Lorviqua užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během užívání přípravku Lorviqua je třeba dbát zvýšené opatrnosti při řízení a obsluze strojů, protože může ovlivnit duševní stav.

Přípravek Lorviqua obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Lorviqua obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 25mg nebo 100mg tableti, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Lorviqua užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Doporučená dávka přípravku je jedna tableta se 100 mg užívaná ústy jednou denně.
- Dávku užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu.
- Tablety můžete užívat s jídlem nebo mezi jídly, ale vyhýbejte se grapefruitům a grapefruitové šťávě.
- Spolkněte tablety v celku a nedrťte je, nežvýkejte ani nerozpouštějte.
- V některých případech Vám může lékař snížit dávku, pozastavit léčbu na krátkou dobu nebo ji zcela ukončit, jestliže se nebudete cítit dobře.

Jestliže jste po užití přípravku Lorviqua zvracel(a)

Pokud se vyzvracíte po užití dávky přípravku Lorviqua, neberte si náhradní dávku, vezměte si pouze další dávku v běžnou dobu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lorviqua, než jste měl(a)

Pokud jste omylem užil(a) příliš mnoho tablet, ihned informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru. Můžete vyžadovat lékařskou pomoc.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Lorviqua

Jak postupovat, jestliže jste zapomněl(a) užít tabletu, bude záviset na tom, za jak dlouho máte užít další dávku.

- Pokud máte další dávku užít za 4 hodiny nebo více, užijte vynechanou tabletu ihned, jakmile si vzpomenete. Další tabletu si vezměte v běžnou dobu.
- Pokud máte další dávku užít za méně než 4 hodiny, neberte si vynechanou tabletu. Další tabletu si vezměte v běžnou dobu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Lorviqua

Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Lorviqua každý den po celou dobu, na kterou Vám jej lékař naordinoval. Pokud nemůžete užívat přípravek podle předpisu lékaře nebo máte pocit, že jej již nepotřebujete, ihned se obraťte na svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé z nežádoucích účinků by mohly být závažné.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud si povšimnete kterýchkoli z následujících nežádoucích účinků (viz také bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lorviqua užívat).

Lékař Vám může snížit dávku, pozastavit léčbu na krátkou dobu nebo ji zcela ukončit:

- kašel, dušnost, bolest na hrudi nebo zhoršení dýchacích problémů,
- pomalý tep, (50 tepů za minutu nebo méně), pocit únavy, závratě nebo na omdlení nebo ztráta vědomí,
- bolest břicha, bolest zad, pocit na zvracení, zvracení, svědění nebo žloutnutí kůže a bělma očí,
- změny duševního stavu, změny vnímání včetně zmatenosti, ztráty paměti, snížené schopnosti koncentrace; změny nálady včetně podrážděnosti a výkyvů nálady; změny v řeči včetně obtíží při mluvení, jako je nezřetelné vyslovování nebo pomalá řeč; nebo ztráta kontaktu s realitou, jako například citění, vidění nebo slyšení věcí, které nejsou skutečné.

Další nežádoucí účinky u přípravku Lorviqua mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- zvýšení cholesterolu a triacylglycerolů (tuků v krvi, které se zjišťují krevními testy),
- otoky končetin nebo kůže,
- potíže s očima jako ztížené vidění jednoho nebo obou očí, dvojitě vidění nebo pozorování světelných záblesků,
- potíže s nervy v pažích a nohách jako bolest, necitlivost, nezvyklé pocity, například pálení nebo mravenčení, potíže s chůzí nebo potíže s běžnými každodenními činnostmi, například psaním,
- zvýšená hladina enzymů zvaných lipáza a/nebo amyláza v krvi, která se zjišťuje krevními testy,
- nízký počet červených krvinek známý jako anémie, který se zjišťuje krevními testy,
- průjem,
- zácpa,
- bolest kloubů,
- nárůst tělesné hmotnosti,

- bolest hlavy,
- vyrážka,
- bolest svalů,
- zvýšení krevního tlaku.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- zvýšení hladiny cukru v krvi,
- zvýšená bílkovina v moči.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lorviqua uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na fólii blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je balení poškozené nebo jeví známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lorviqua obsahuje

- Léčivou látkou je lorlatinibum.
Lorviqua 25 mg: jedna potahovaná tableta (tableta) obsahuje lorlatinibum 25 mg.
Lorviqua 100 mg: jedna potahovaná tableta (tableta) obsahuje lorlatinibum 100 mg.
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: mikrokrystalická celulóza, hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát.
Potah: hypromelóza, monohydrát laktózy, makrogol, triacetin, oxid titaničitý (E 171), černý oxid železitý (E 172) a červený oxid železitý (E 172).

Viz část **Přípravek Lorviqua obsahuje laktózu** a **Přípravek Lorviqua obsahuje sodík** v bodě 2.

Jak přípravek Lorviqua vypadá a co obsahuje toto balení

Lorviqua 25 mg se dodává jako kulaté světle růžové potahované tablety s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „25“ a „LLN“ na straně druhé.

Lorviqua 25 mg se dodává v blistrech po 10 tabletách, které jsou k dostání v baleních po 90 tabletách (9 blisterů).

Lorviqua 100 mg se dodává jako oválné tmavě růžové potahované tablety s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „LLN 100“ na straně druhé.

Lorviqua 100 mg se dodává v blistrech po 10 tabletách, které jsou k dostání v baleních po 30 tabletách (3 blistry).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
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

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: + 35621 344610

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 6785 800

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 22 817690

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 43 00 40

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) lorlatinibu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům týkajících se proteinurie z klinických studií, literatury, spontánních hlášení, včetně těsné časové souvislosti ve většině případů, 2 případech pozitivní dechallenge a 3 případech rechallenge a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi lorlatinibem a proteinurií za přinejmenším odůvodněnou možnost. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících lorlatinib mají být odpovídajícím způsobem aktualizovány.

Po zhodnocení doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CHMP s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se lorlatinibu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího lorlatinib zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.