

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lorviqua 25 mg tabletki powlekane  
Lorviqua 100 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Lorviqua 25 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg lorlatynibu.

#### *Substancja pomocnicza o znanym działaniu*

Każda tabletki powlekana zawiera 1,58 mg laktozy jednowodnej.

### Lorviqua 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lorlatynibu.

#### *Substancja pomocnicza o znanym działaniu*

Każda tabletki powlekana zawiera 4,20 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

### Lorviqua 25 mg tabletki powlekane

Okrągłe (8 mm), jasnoróżowe tabletki powlekane o natychmiastowym uwalnianiu, z wytłoczonym napisem „Pfizer” po jednej stronie oraz „25” i „LLN” po drugiej.

### Lorviqua 100 mg tabletki powlekane

Owalne (8,5 × 17 mm), ciemnoróżowe tabletki powlekane o natychmiastowym uwalnianiu, z wytłoczonym napisem „Pfizer” po jednej stronie i „LLN 100” po drugiej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lorviqua w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. anaplastic lymphoma kinase), u których doszło do progresji choroby:

- po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK (TKI, ang. tyrosine kinase inhibitor); lub
- po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie lorlatynibem powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

### Dawkowanie

Zalecana dawka to 100 mg lorlatynibu przyjmowanego doustnie raz na dobę.

#### *Czas trwania leczenia*

Zaleca się leczenie lorlatynibem dopóki u pacjenta stwierdza się korzyści kliniczne bez objawów nieakceptowalnej toksyczności.

#### *Opóźnione lub pominięte dawki*

W przypadku pominięcia dawki Lorviqua dawkę pominiętą należy przyjąć jak najszybciej, chyba że do kolejnej dawki pozostały mniej niż 4 godziny. Wówczas nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować 2 dawek jednocześnie w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### *Modyfikacje dawki*

Może zaistnieć konieczność przerywania przyjmowania lorlatynibu lub zmniejszenia jego dawki u danego pacjenta ze względów bezpieczeństwa lub z powodu nietolerancji. Schemat stopniowego zmniejszania dawki lorlatynibu przedstawiono poniżej:

- pierwsze zmniejszenie dawki: 75 mg doustnie raz na dobę
- drugie zmniejszenie dawki: 50 mg doustnie raz na dobę.

Jeśli pacjent nie będzie tolerować dawki 50 mg doustnie raz na dobę, należy zakończyć leczenie lorlatynibem.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki z powodu wystąpieniu objawów toksyczności oraz u pacjentów, u których wystąpił blok przedsionkowo-komorowy, podano w tabeli 1.

**Tabela 1. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki lorlatynibu z powodu działań niepożądanych**

| Działanie niepożądane <sup>a</sup>  | Dawkowanie lorlatynibu   |
|---|--|
| <b>Hipercholesterolemia lub hipertriglicerydemia</b>  |  |
| Łagodna hipercholesterolemia<br>(stężenie cholesterolu od GGN do 300 mg/dl lub od GGN do 7,75 mmol/l)       | Należy rozpocząć leczenie hipolipemizujące <sup>b</sup> lub zmodyfikować leczenie już stosowane zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych; kontynuować stosowanie lorlatynibu w tej samej dawce. |
| <u>LUB</u>  |  |
| Umiarkowana hipercholesterolemia<br>(stężenie cholesterolu od 301 do 400 mg/dl lub od 7,76 do 10,34 mmol/l) |  |
| <u>LUB</u>  |  |
| Łagodna hipertriglicerydemia<br>(stężenie triglicerydów od 150 do 300 mg/dl lub od 1,71 do 3,42 mmol/l)     |  |
| <u>LUB</u>  |  |
| Umiarkowana hipertriglicerydemia<br>(stężenie triglicerydów od 301 do                                       |  |

**Tabela 1. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki lorlatynibu z powodu działań niepożądanych**

| <b>Działanie niepożądane<sup>a</sup></b>  | <b>Dawkowanie lorlatynibu</b>   |
|---|---|
| 500 mg/dl lub od 3,43 do 5,7 mmol/l)  |   |
| Ciężka hipercholesterolemia<br>(stężenie cholesterolu od 401 do 500 mg/dl<br>lub od 10,35 do 12,92 mmol/l)<br><br><u>LUB</u><br><br>Ciężka hipertriglicydemia<br>(stężenie triglicerydów od 501 do<br>1000 mg/dl lub od 5,71 do 11,4 mmol/l)            | Należy rozpocząć leczenie hipolipemizujące <sup>b</sup> ; jeżeli pacjent już przyjmuje leki hipolipemizujące <sup>b</sup> , należy zwiększyć ich dawkę zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych lub należy zmienić na nowe leki hipolipemizujące <sup>b</sup> . Kontynuować stosowanie lorlatynibu, bez przerw w leczeniu, w tej samej dawce.  |
| Hipercholesterolemia zagrażająca życiu<br>(stężenie cholesterolu powyżej 500 mg/dl<br>lub powyżej 12,92 mmol/l)<br><br><u>LUB</u><br><br>Hipertriglicydemia zagrażająca życiu<br>(stężenie triglicerydów powyżej<br>1000 mg/dl lub powyżej 11,4 mmol/l) | Należy rozpocząć leczenie hipolipemizujące <sup>b</sup> lub zwiększyć dawkę już przyjmowanych leków hipolipemizujących <sup>b</sup> zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych lub należy zmienić na nowe leki hipolipemizujące <sup>b</sup> . Wstrzymać stosowanie lorlatynibu do czasu zmniejszenia nasilenia hipercholesterolemii i (lub) hipertriglicydemii do stopnia umiarkowanego lub łagodnego.<br><br>Wznowić stosowanie lorlatynibu w tej samej dawce, jednocześnie maksymalnie zwiększając dawkę leków hipolipemizujących <sup>b</sup> zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych.<br><br>W przypadku ponownego wystąpienia ciężkiej hipercholesterolemii i (lub) hipertriglicydemii, pomimo stosowania maksymalnej dawki leków hipolipemizujących <sup>b</sup> zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych, należy zmniejszyć dawkę lorlatynibu o 1 poziom. |
| <b>Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (zaburzenia funkcji poznawczych, nastroju lub mowy)</b>   |   |
| Stopień 2: umiarkowany<br><br><u>LUB</u><br><br>Stopień 3: ciężki   | Wstrzymać leczenie aż do zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia mniejszego lub równego 1. Następnie wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.  |
| Stopień 4: stan zagrożenia życia i (lub)<br>wymagana pilna interwencja  | Zakończyć leczenie lorlatynibem.  |
| <b>Zwiększenie aktywności lipazy i (lub) amylazy</b>  |   |
| Stopień 3: ciężki<br><br><u>LUB</u><br><br>Stopień 4: stan zagrożenia życia i (lub)<br>wymagana pilna interwencja   | Wstrzymać leczenie lorlatynibem do czasu powrotu aktywności lipazy lub amylazy do wartości wyjściowych. Następnie wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.  |
| <b>Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) i (lub) zapalenie płuc</b>  |   |
| Stopień 1: łagodny<br><br><u>LUB</u>  | Wstrzymać leczenie lorlatynibem do momentu powrotu objawów do stanu wyjściowego i rozważyć zastosowanie kortykosteroidów. Wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.  |

**Tabela 1. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki lorlatynibu z powodu działań niepożądanych**

| <b>Działanie niepożądane<sup>a</sup></b>   | <b>Dawkowanie lorlatynibu</b>   |
|--|---|
| Stopień 2: umiarkowany   | Zakończyć leczenie lorlatynibem w razie ponownego wystąpienia ILD i (lub) zapalenia płuc albo jeśli stan zdrowia pacjenta nie poprawi się w ciągu 6 tygodni od wstrzymania stosowania lorlatynibu i włączenia steroidu.   |
| Stopień 3: ciężki<br><u>LUB</u><br>Stopień 4: stan zagrożenia życia i (lub) wymagana pilna interwencja | Zakończyć leczenie lorlatynibem.  |
| <b>Wydłużenie odstępu PR i (lub) blok przedsionkowo-komorowy</b>                                       |   |
| Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia: bezobjawowy   | Kontynuować stosowanie lorlatynibu, bez przerw, w tej samej dawce. Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Ściśle monitorować pracę serca pacjenta za pomocą EKG i obserwować go pod kątem objawów potencjalnie związanych z blokiem przedsionkowo-komorowym.   |
| Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia: objawowy  | Wstrzymać leczenie lorlatynibem. Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Ściśle monitorować pracę serca pacjenta za pomocą EKG i obserwować go pod kątem objawów potencjalnie związanych z blokiem przedsionkowo-komorowym. Po ustąpieniu objawów wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.  |
| Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia bezobjawowy   | Wstrzymać leczenie lorlatynibem. Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Ściśle monitorować pracę serca pacjenta za pomocą EKG i obserwować go pod kątem objawów potencjalnie związanych z blokiem przedsionkowo-komorowym. Jeśli kolejne badanie EKG nie wykaże bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia, wznowić stosowanie lorlatynibu w dawce zmniejszonej o 1 poziom.   |
| Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia objawowy  | Wstrzymać leczenie lorlatynibem. Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Skierować na obserwację kardiologiczną. Jeśli objawowy blok przedsionkowo-komorowy będzie się utrzymywał, rozważyć wszczęcie rozrusznika serca. Jeśli objawy i blok przedsionkowo-komorowy II stopnia ustąpią lub jeśli powróci bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, należy wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom. |

**Tabela 1. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki lorlatynibu z powodu działań niepożądanych**

| <b>Działanie niepożądane<sup>a</sup></b>                           | <b>Dawkowanie lorlatynibu</b>   |
|--|---|
| Całkowity blok przedsionkowo-komorowy                              | <p>Wstrzymać leczenie lorlatynibem. Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Skierować na obserwację kardiologiczną. Przy ciężkich objawach związanych z blokiem przedsionkowo-komorowym może być wskazane wszczęcie rozrusznika serca. Jeśli blok przedsionkowo-komorowy nie ustąpi, rozważyć wszczęcie rozrusznika na stałe.</p> <p>Po wszczęciu rozrusznika serca należy wznowić leczenie lorlatynibem w pełnej dawce. Jeśli rozrusznik nie zostanie wszczęty, należy wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom tylko po ustąpieniu objawów oraz jeśli odstęp PR będzie krótszy niż 200 ms.</p> |
| <b>Inne działania niepożądane</b>                                  |   |
| Stopień 1: łagodny<br><br><u>LUB</u><br><br>Stopień 2: umiarkowany | Rozważyć niemodyfikowanie dawki lub zmniejszyć ją o 1 poziom, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.   |
| Stopień 3 lub większy: ciężki                                      | Wstrzymać leczenie lorlatynibem, aż objawy wrócą do stopnia co najwyżej 2 lub wyjściowego. Następnie wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.   |

Skróty: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EKG = elektrokardiografia; HMG CoA = 3-hydrokso-3-metyloglutarylokoenzym A; NCI = National Cancer Institute; GGN = górna granica normy

<sup>a</sup> Kategorie stopni nasilenia oparte są na klasyfikacji CTCAE opracowanej przez NCI.

<sup>b</sup> Leczenie hipolipemizujące może obejmować: inhibitor reduktazy HMG CoA, kwas nikotynowy, pochodne kwasu fibrynowego lub estry etylowe kwasów tłuszczowych omega-3.

#### *Silne inhibitory cytochromu P-450 (CYP) 3A4/5*

Jednoczesne stosowanie lorlatynibu z produktami leczniczymi będącymi silnymi inhibitorami CYP3A4/5 oraz z produktami zawierającymi sok grejpfrutowy może zwiększać stężenie lorlatynibu w osoczu. Podczas leczenia lorlatynibem należy rozważyć jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o mniejszym potencjale inhibicji CYP3A4/5 (patrz punkt 4.5). Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnego inhibitora CYP3A4/5, początkową dawkę lorlatynibu 100 mg raz na dobę należy zmniejszyć do dawki 75 mg raz na dobę (patrz punkty 4.5 i 5.2). Po zakończeniu jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP3A4/5, należy wznowić stosowanie lorlatynibu w dawce sprzed rozpoczęcia podawania silnego inhibitora CYP3A4/5 oraz po okresie wyplukiwania z organizmu, wynoszącego od 3 do 5 okresów półtrwania silnego inhibitora CYP3A4/5.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)*

Ze względu na ograniczone dane dotyczące tej populacji nie można zalecić schematu dawkowania u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi

( $CL_{cr} \geq 30$  ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Informacje dotyczące stosowania lorlatynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) są bardzo ograniczone, dlatego nie zaleca się stosowania lorlatynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest dostępnych informacji dotyczących stosowania lorlatynibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie zaleca się stosowania lorlatynibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lorlatynibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Produkt Lorviqua jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Pacjentom należy zalecić przyjmowanie dawki lorlatynibu mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać w całości (nie należy ich rozgryzać, kruszyć ani dzielić przed połknięciem). Tabletek nie należy przyjmować, jeśli są uszkodzone, popękane lub w inny sposób naruszone.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na lorlatynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4/5 (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Hiperlipidemia

Stosowanie lorlatynibu wiąże się ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy (patrz punkt 4.8). Mediana czasu do wystąpienia ciężkiego zwiększenia stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy wynosi odpowiednio 201 dni (zakres: od 42 do 518 dni) i 127 dni (zakres: od 15 do 358 dni). Stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy należy monitorować przed rozpoczęciem stosowania lorlatynibu, 2, 4 i 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie regularnie. Jeśli będzie wskazane, to należy rozpocząć podawanie hipolipemizujących produktów leczniczych lub zwiększyć ich dawki (patrz punkt 4.2).

#### Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy

U pacjentów leczonych lorlatynibem obserwowano wpływ produktu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym zaburzenia funkcji poznawczych, nastroju oraz mowy (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których wystąpią działania niepożądane ze strony OUN, może zaistnieć konieczność modyfikacji dawki lub zakończenia leczenia (patrz punkt 4.2).

#### Blok przedsionkowo-komorowy

Stosowanie lorlatynibu badano w populacji pacjentów, z której wykluczono osoby z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia (chyba że wszczepiono u nich rozrusznik serca) oraz osoby z blokiem przedsionkowo-komorowym dowolnego stopnia z odstępem PR > 220 ms. U pacjentów leczonych lorlatynibem zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu PR oraz bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 5.2). Przed rozpoczęciem stosowania lorlatynibu należy

przeprowadzić badanie elektrokardiograficzne (EKG), szczególnie u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych a następnie wykonywać je co miesiąc. U pacjentów, u których wystąpi blok przedsionkowo-komorowy, może zaistnieć konieczność modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

#### Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory

Zmniejszenie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) opisywano u pacjentów, którzy otrzymywali lorlatynib i u których LVEF oceniano przed rozpoczęciem leczenia i co najmniej raz w ramach oceny kontrolnej. Na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych nie jest możliwe ustalenie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem lorlatynibu a zmianami kurczliwości mięśnia sercowego. U pacjentów z czynnikami ryzyka chorób serca i pacjentów z chorobami mogącymi wpływać na LVEF należy rozważyć monitorowanie pracy serca, w tym ocenę LVEF na początku i w trakcie leczenia. U pacjentów, u których w czasie leczenia pojawią się istotne objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe ze strony serca, należy rozważyć monitorowanie pracy serca, w tym ocenę LVEF.

#### Zwiększenie aktywności lipazy i amylazy

U pacjentów leczonych lorlatynibem występowały przypadki zwiększenia aktywności lipazy i (lub) amylazy (patrz punkt 4.8). Mediana czasu do wystąpienia zwiększonej aktywności lipazy i amylazy w surowicy wynosi odpowiednio 70 dni (zakres: od 7 do 696 dni) i 41 dni (zakres: od 7 do 498 dni). U pacjentów otrzymujących lorlatynib należy liczyć się z ryzykiem zapalenia trzustki z powodu współwystępującej hipertriglicydemii i (lub) możliwości wywoływania tego zaburzenia przez potencjalny mechanizm wewnętrzny. Pacjentów należy monitorować pod kątem zwiększenia aktywności lipazy i amylazy przed rozpoczęciem leczenia lorlatynibem, a następnie regularnie, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2).

#### Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) i (lub) zapalenie płuc

U pacjentów leczonych lorlatynibem dochodziło do ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony układu oddechowego, wskazujących na ILD i (lub) zapalenie płuc (patrz punkt 4.8). Każdy pacjent zgłaszający zaostrzenie objawów ze strony układu oddechowego sugerujących ILD i (lub) zapalenie płuc (np. duszność, kaszel i gorączkę) powinien być niezwłocznie przebadany pod kątem wystąpienia tych chorób. W zależności od nasilenia objawów leczenie lorlatynibem należy wstrzymać i (lub) zakończyć (patrz punkt 4.2).

#### Interakcje międzylekowe

W badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie lorlatynibu i ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4/5, wiązało się ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), bez zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej i aktywności fosfatazy alkalicznej (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie silnego induktora CYP3A4/5 jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Należy w miarę możliwości unikać jednoczesnego stosowania lorlatynibu z umiarkowanymi induktorami CYP3A4/5, ponieważ także one mogą zmniejszać stężenie lorlatynibu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania lorlatynibu z substratami CYP3A4/5 o wąskim indeksie terapeutycznym, w tym między innymi alfentanylem, cyklosporyną, dihydroergotaminą, ergotaminą, fentanylem, hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, pimozydem, chinidyną, syrolimusem i takrolimusem, ponieważ lorlatynib może zmniejszać stężenie tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).



## Wpływ na płodność i ciążę

Podczas leczenia lorlatynibem i przez co najmniej 14 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki pacjenci płci męskiej mający partnerki zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, w tym prezerwatywy, a pacjenci płci męskiej, których partnerki są w ciąży muszą stosować prezerwatywy (patrz punkt 4.6). W trakcie leczenia lorlatynibem płodność mężczyzn może być zmniejszona (patrz punkt 5.3). Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni zasięgnąć porady na temat skutecznych sposobów zachowania płodności. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, aby w czasie przyjmowania lorlatynibu unikały zajścia w ciążę. W trakcie leczenia lorlatynibem należy stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji niehormonalnej, ponieważ lorlatynib może znosić działanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.5 i 4.6). Jeśli konieczne jest stosowanie antykoncepcji hormonalnej, oprócz niej należy również używać prezerwatyw. Stosowanie skutecznej metody antykoncepcji należy kontynuować przez co najmniej 35 dni po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6). Nie wiadomo, czy lorlatynib wpływa na płodność kobiet.

## Nietolerancja laktozy

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jako substancję pomocniczą. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

## Dieta niskosodowa

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę 25 mg lub 100 mg. Pacjenci będący na diecie niskosodowej powinni być poinformowani, że produkt ten uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Interakcje farmakokinetyczne

Na podstawie danych z badań *in vitro* ustalono, że lorlatynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i UDP-glukuronozylotransferazę (UGT) 1A4 z niewielkim udziałem CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 i UGT1A3.

### *Wpływ produktów leczniczych na lorlatynib*

#### Induktory CYP3A4/5

Ryfampicyna, silny induktor CYP3A4/5, podawana doustnie w dawce 600 mg raz na dobę przez 12 dni, zmniejszała średnią wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu ( $AUC_{inf}$ ) lorlatynibu o 85% i  $C_{max}$  o 76% po doustnym podaniu pojedynczej dawki 100 mg lorlatynibu u zdrowych ochotników; obserwowano również zwiększenie aktywności AspAT i AlAT. Jednoczesne podawanie lorlatynibu z silnymi induktorami CYP3A4/5 (np. ryfampicyną, karbamazepiną, enzalutamidem, mitotanem, fenytoiną i preparatami ziela dziurawca) może zmniejszać stężenie lorlatynibu w osoczu. Stosowanie silnych induktorów CYP3A4/5 z lorlatynibem jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). Należy, w miarę możliwości, unikać jednoczesnego stosowania lorlatynibu z umiarkowanymi induktorami CYP3A4/5, ponieważ również one mogą zmniejszać stężenie lorlatynibu w osoczu (patrz punkt 4.4).

#### Inhibitory CYP3A4/5

Itrakonazol, silny inhibitor CYP3A4/5, podawany doustnie w dawce 200 mg raz na dobę przez 5 dni, zwiększał średnią wartość  $AUC_{inf}$  lorlatynibu o 42% i  $C_{max}$  o 24% po podaniu pojedynczej dawki 100 mg lorlatynibu u zdrowych ochotników. Stosowanie lorlatynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4/5 (np. boceprewirem, kobicystatem, itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, troleandomycyną,

worykonazolem, rytonawirem, parytaprewirem w skojarzeniu z rytonawirem i ombitaswirem i (lub) dazabuwirem oraz rytonawirem w skojarzeniu z elwitegrawirem, indynawirem, lopinawirem albo typranawirem) może zwiększać stężenie lorlatynibu w osoczu. Produkty zawierające grejpfрут również mogą zwiększać stężenie lorlatynibu w osoczu i dlatego należy ich unikać. Powinno się rozważyć jednoczesne stosowanie produktu leczniczego o słabszym hamowaniu aktywności CYP3A4/5. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnego inhibitora CYP3A4/5, zaleca się zmniejszenie dawki lorlatynibu (patrz punkt 4.2).

#### *Wpływ lorlatynibu na inne produkty lecznicze*

##### Substraty CYP3A4/5

Badania *in vitro* wykazały, że lorlatynib jest zarówno zależnym od czasu inhibitorem, jak i induktorem enzymu CYP3A4/5. Lorlatynib podawany doustnie w dawce 150 mg raz na dobę przez 15 dni zmniejszał wartości  $AUC_{inf}$  i  $C_{max}$  midazolamu po podaniu doustnym pojedynczej dawki 2 mg tego produktu (wrażliwy substrat CYP3A) odpowiednio o 61% i 50%, co oznacza, że lorlatynib jest umiarkowanym induktorem CYP3A. W związku z tym należy unikać stosowania lorlatynibu z substratami CYP3A4/5 o wąskich indeksach terapeutycznych, w tym między innymi alfentanylem, cyklosporyną, dihydroergotaminą, ergotaminą, fentanylem, hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, pimozydem, chinidyną, syrolimusem i takrolimusem, ponieważ lorlatynib może zmniejszać stężenie tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

##### Substraty CYP2B6

Lorlatynib podawany w dawce 100 mg raz na dobę przez 15 dni zmniejszał wartości  $AUC_{inf}$  i  $C_{max}$  bupropionu po podaniu doustnym pojedynczej dawki 100 mg tego produktu (substrat zarówno CYP2B6, jak i CYP3A4) odpowiednio o 49,5% i 53%. W związku z tym lorlatynib jest słabym induktorem CYP2B6 i nie ma konieczności dostosowywania dawki podczas jego stosowania w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie przez CYP2B6.

##### Substraty CYP2C9

Lorlatynib podawany w dawce 100 mg raz na dobę przez 15 dni zmniejszał wartości  $AUC_{inf}$  i  $C_{max}$  tolbutamidu po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg tego produktu (wrażliwego substratu CYP2C9) odpowiednio o 43% i 15%. W związku z tym lorlatynib jest słabym induktorem CYP2C9 i nie ma konieczności dostosowywania dawki produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie przez CYP2C9. Należy jednak monitorować pacjentów poddawanych leczeniu tym produktem w skojarzeniu z produktami leczniczymi o wąskich indeksach terapeutycznych, metabolizowanymi przez CYP2C9 (np. lekami przeciwwzakrzepowymi z grupy kumaryn).

##### Substraty UGT

Lorlatynib podawany w dawce 100 mg raz na dobę przez 15 dni zmniejszał wartości  $AUC_{inf}$  i  $C_{max}$  acetaminofenu po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg tego produktu (substratu UGT, SULT oraz CYP1A2, 2A6, 2D6 i 3A4) odpowiednio o 45% i 28%. W związku z tym lorlatynib jest słabym induktorem enzymów UGT i nie ma konieczności dostosowywania dawki produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie przez enzymy UGT. Należy jednak monitorować pacjentów poddawanych leczeniu tym produktem w skojarzeniu z produktami leczniczymi o wąskich indeksach terapeutycznych, metabolizowanymi przez enzymy UGT.

##### Substraty glikoproteiny P

Lorlatynib podawany w dawce 100 mg raz na dobę przez 15 dni zmniejszał wartości  $AUC_{inf}$  i  $C_{max}$  feksofenadyny po podaniu doustnym pojedynczej dawki 60 mg tego produktu [wrażliwego substratu glikoproteiny P (P-gp)] odpowiednio o 67% i 63%. W związku z tym lorlatynib jest umiarkowanym induktorem P-gp. Należy zachować ostrożność stosując produkty lecznicze o wąskich indeksach

terapeutycznych, które są substratami P-gp (np. digoksynę, eteksylan dabigatranu) w skojarzeniu z lorlatynibem z powodu możliwego zmniejszenia stężenia tych substratów w osoczu.

#### Badania *in vitro* dotyczące inhibicji i indukcji innych enzymów CYP

W badaniach *in vitro* lorlatynib wykazywał słabą zdolność wchodzenia w interakcje z innymi lekami przez indukcję CYP1A2.

#### Badania *in vitro* dotyczące transporterów leków innych niż P-gp

W badaniach *in vitro* wykazano, że lorlatynib może hamować BCRP (w przewodzie pokarmowym), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 i OAT3, w klinicznie istotnych stężeniach. Należy zachować ostrożność, stosując lorlatynib w skojarzeniu z substratami BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 i OAT3, ponieważ nie można wykluczyć klinicznie istotnych zmian w ekspozycji tych substratów w osoczu.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym/ antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, aby podczas leczenia lorlatynibem unikały zajścia w ciążę. W trakcie leczenia lorlatynibem wymagane jest stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji niehormonalnej przez pacjentki, ponieważ lorlatynib może znosić działanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.5 i 4.6). Jeśli konieczne jest stosowanie antykoncepcji hormonalnej, oprócz niej należy również używać prezerwatyw. Stosowanie skutecznej metody antykoncepcji należy kontynuować przez co najmniej 35 dni po zakończeniu leczenia.

Podczas leczenia lorlatynibem i przez co najmniej 14 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki pacjenci płci męskiej mający partnerki zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, w tym prezerwatywy, a pacjenci płci męskiej, których partnerki są w ciąży, muszą stosować prezerwatywy.

#### Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących stosowania lorlatynibu u kobiet w okresie ciąży. Lorlatynib może powodować uszkodzenia płodu, jeśli będzie podawany kobietom w ciąży.

Nie jest zalecane stosowanie lorlatynibu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lorlatynib i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt.

Nie należy stosować lorlatynibu w okresie karmienia piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia lorlatynibem i nie wznowiać przez 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

#### Płodność

Na podstawie wyników badań nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stwierdzono, że podczas stosowania lorlatynibu płodność mężczyzn może być zaburzona (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy lorlatynib wpływa na płodność kobiet. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni zasięgnąć porady na temat skutecznych metod zachowania płodności.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lorlatynib wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na możliwość działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8).

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: hipercholesterolemia (84,4%), hipertriglicydemia (67,1%), obrzęki (54,6%), neuropatia obwodowa (47,8%), zaburzenia funkcji poznawczych (28,8%), zmęczenie (28,1%), zwiększenie masy ciała (26,4%), ból stawów (24,7%), objawy zaburzeń nastroju (22,7%) oraz biegunka (22,7%).

Konieczność zmniejszenia dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiła u 23,4% pacjentów otrzymujących lorlatynib. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były obrzęki i neuropatia obwodowa. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 3,1% pacjentów przyjmujących lorlatynib. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia były objawy zaburzeń funkcji poznawczych.

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane występujące u 295 dorosłych pacjentów chorych na zaawansowanego NDRP leczonych lorlatynibem w dawce 100 mg raz na dobę biorących udział w badaniu A.

Działania niepożądane wymienione w tabeli 2 zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

**Tabela 2. Działania niepożądane**

| <b>Klasyfikacja układów i narządów oraz działania niepożądane</b>   | <b>Kategoria częstości</b>                                | <b>Wszystkie stopnie [%]</b> | <b>Stopnie 3 i 4 [%]</b> |
|---|---|------------------------------|--------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego<br>Niedokrwistość  | Bardzo często   | 15,9                         | 5,1                      |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania<br>Hipercholesterolemia <sup>a</sup><br>Hipertriglicydemia <sup>b</sup>   | Bardzo często<br>Bardzo często                            | 84,4<br>67,1                 | 16,6<br>16,6             |
| Zaburzenia psychiczne<br>Zaburzenia nastroju <sup>c</sup><br>Omamy <sup>d</sup>   | Bardzo często<br>Często                                   | 22,7<br>7,8                  | 1,7<br>1,0               |
| Zaburzenia układu nerwowego<br>Zaburzenia funkcji poznawczych <sup>e</sup><br>Neuropatia obwodowa <sup>f</sup><br>Ból głowy<br>Zaburzenia mowy <sup>g</sup> | Bardzo często<br>Bardzo często<br>Bardzo często<br>Często | 28,8<br>47,8<br>18,0<br>9,8  | 2,0<br>2,7<br>0,7<br>0,3 |
| Zaburzenia oka<br>Zaburzenia widzenia <sup>h</sup>  | Bardzo często   | 15,3                         | 0,3                      |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia<br>Zapalenie płuc <sup>i</sup>   | Często  | 1,4                          | 1,0                      |
| Zaburzenia żołądka i jelit<br>Biegunka  | Bardzo często   | 22,7                         | 1,0                      |

| <b>Klasyfikacja układów i narządów oraz działania niepożądane</b>   | <b>Kategoria częstości</b> | <b>Wszystkie stopnie [%]</b> | <b>Stopnie 3 i 4 [%]</b> |
|---|----------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Nudności  | Bardzo często              | 18,3                         | 0,7                      |
| Zaparcia  | Bardzo często              | 15,9                         | 0                        |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej<br>Wysypka <sup>j</sup>        | Bardzo często              | 14,2                         | 0,3                      |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej<br>Ból stawów     | Bardzo często              | 24,7                         | 0,7                      |
| Ból mięśni <sup>k</sup>   | Bardzo często              | 19,3                         | 0                        |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania<br>Obrzęki <sup>l</sup> | Bardzo często              | 54,6                         | 2,4                      |
| Zmęczenie <sup>m</sup>  | Bardzo często              | 28,1                         | 0,7                      |
| Badania diagnostyczne<br>Zwiększenie masy ciała                     | Bardzo często              | 26,4                         | 5,4                      |
| Zwiększenie aktywności lipazy                                       | Bardzo często              | 13,9                         | 8,8                      |
| Zwiększenie aktywności amylazy                                      | Bardzo często              | 10,2                         | 3,1                      |
| Wydłużenie odstępu PR w zapisie elektrokardiograficznym             | Niezbyt często             | 0,7                          | 0                        |

Działania niepożądane reprezentujące to samo pojęcie medyczne lub stan chorobowy zostały zgrupowane razem i podane jako jedno działanie niepożądane w powyższej tabeli. Działania niepożądane faktycznie zgłoszone w badaniach i składające się na odpowiednie działanie niepożądane wyszczególniono w nawiasach, jak następuje:

- <sup>a</sup> hipercholesterolemia (w tym zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, hipercholesterolemia)
- <sup>b</sup> hipertriglicerydemia (w tym zwiększone stężenie triglicerydów we krwi, hipertriglicerydemia)
- <sup>c</sup> zaburzenia nastroju (w tym zaburzenia afektywne, nietrzymanie afektu, agresja, pobudzenie psychoruchowe, lęk, obniżony nastrój, depresja, nastrój euforyczny, drażliwość, mania, zmieniony nastrój, wahania nastroju, zmiany osobowości, stres)
- <sup>d</sup> omamy (w tym omamy słuchowe, omamy, omamy wzrokowe)
- <sup>e</sup> zaburzenia funkcji poznawczych (w tym zdarzenia w klasyfikacji układów i narządów zaliczone do kategorii „Zaburzenia układu nerwowego”: niepamięć, zaburzenia funkcji poznawczych, otępienie, zaburzenia koncentracji uwagi, zaburzenia pamięci, upośledzenie umysłowe; a także zdarzenia z kategorii „Zaburzenia psychiczne”: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, stan splątania, delirium, dezorientacja, zaburzenia czytania). Wśród wymienionych działań niepożądanych te z kategorii „Zaburzenia układu nerwowego” były częściej zgłaszane niż działania z kategorii „Zaburzenia psychiczne”.
- <sup>f</sup> neuropatia obwodowa (w tym uczucie pieczenia, zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia czucia dotyku, mrowienie, zaburzenia chodu, niedoczulica, zmniejszenie siły mięśniowej, neuralgia, neuropatia obwodowa, neurotoksyczność, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, porażenie nerwu strzałkowego, zaburzenia czucia)
- <sup>g</sup> zaburzenia mowy (dyszartria, spowolnienie mowy, zaburzenia mowy)
- <sup>h</sup> zaburzenia widzenia (w tym dwojenie, światłowstręt, fotopsja, niewyraźne widzenie, zmniejszona ostrość wzroku, zaburzenia widzenia, męty ciała szklistego)
- <sup>i</sup> zapalenie płuc (w tym śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc)
- <sup>j</sup> wysypka (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka grudkowo-plamista, wysypka ze świądem, wysypka)
- <sup>k</sup> ból mięśni (w tym ból mięśniowo-kostny, ból mięśni)
- <sup>l</sup> obrzęki (w tym obrzęk uogólniony, obrzęk, obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa, opuchlizna)
- <sup>m</sup> zmęczenie (w tym astenia, zmęczenie).

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Hipercholesterolemia/hipertriglicerydemia*

Działania niepożądane związane ze zwiększeniem stężenia cholesterolu lub triglicerydów w surowicy zgłoszono u odpowiednio 84,4% i 67,1% pacjentów. Wśród nich, u odpowiednio 67,8% i 50,5% wystąpiła hipercholesterolemia lub hipertriglicerydemia o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (patrz punkt 4.4). Mediana czasu do wystąpienia zarówno hipercholesterolemii jak i hipertriglicerydemii wyniosła 15 dni (zakres: od 1 do 399 dni). Mediana czasu trwania hipercholesterolemii i hipertriglicerydemii wyniosła odpowiednio 381 i 405 dni.

### *Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy*

Działaniami niepożądanymi ze strony OUN były głównie zaburzenia funkcji poznawczych (28,8%), zaburzenia nastroju (22,7%) i zaburzenia mowy (9,8%) miały na ogół przebieg łagodny i przemijający i ustępowały samoistnie po odroczeniu i (lub) zmniejszeniu dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4). Najczęściej występującym objawem zaburzeń funkcji poznawczych dowolnego stopnia było upośledzenie pamięci (11,5%), a najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były zaburzenia funkcji poznawczych i stan splątania (każde z nich 0,7%). Najczęściej występującym objawem zaburzeń nastroju o dowolnym stopniu nasilenia była drażliwość (6,1%), która jednocześnie była najczęściej występującym działaniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia (1,0%). Najczęściej występującym objawem zaburzeń mowy dowolnego stopnia była dyzartria (4,1%), a najczęściej występującym działaniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia było spowolnienie mowy (0,3%). Mediana czasu do wystąpienia objawów zaburzeń funkcji poznawczych, nastroju i mowy wyniosła odpowiednio 92, 44 i 42 dni. Mediana czasu trwania objawów zaburzeń funkcji poznawczych, nastroju i mowy wyniosła odpowiednio 224, 83 i 106 dni.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## **4.9 Przedawkowanie**

Leczenie przedawkowania tego produktu leczniczego polega na podtrzymywaniu podstawowych czynności życiowych. Biorąc pod uwagę zależny od dawki wpływ na odstęp PR, zaleca się monitorowanie pracy serca za pomocą EKG. Nie ma antidotum na lorlatynib.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE44

#### Mechanizm działania

Lorlatynib jest selektywnym, kompetencyjnym względem ATP inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK i inhibitorem kinazy tyrozynowej onkogenu ROS1 (c-ros onkogenu 1).

W badaniach nieklinicznych lorlatynib wykazywał inhibicję aktywności katalitycznej produktu niezmiennego molekularnie genu ALK i klinicznie istotnych kinaz będących produktami zmienionego molekularnie genu ALK w testach wykorzystujących rekombinowane enzymy i hodowle komórkowe. Lorlatynib wykazywał znaczną aktywność przeciwnowotworową u myszy po ksenogenicznych transformacjach guzów nowotworowych wykazujących ekspresję fuzji EML4 (ang. echinoderm microtubule-associated protein-like 4) z ALK w wariantach 1 (v1), w tym mutacje ALK: L1196M, G1269A, G1202R i I1171T. Dwie z tych mutacji w genie ALK, G1202R i I1171T, powodują oporność na alektynib, brygatynib, certynib i kryzotynib. Lorlatynib wykazywał również zdolność

przenikania przez barierę krew–mózg. Lorlatynib wykazywał aktywność u myszy z ortotopowymi wszczepami nowotworowymi w mózgu z EML4-ALK lub EML4-ALK<sup>L1196M</sup>.

### Skuteczność kliniczna

Stosowanie lorlatynibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK, po leczeniu co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK drugiej generacji, oceniano w badaniu A, wielośrodkowym, jednoramiennym badaniu klinicznym I/II fazy. Do II fazy badania włączono ogółem 139 pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK, którzy byli leczeni co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK drugiej generacji. Pacjenci otrzymywali doustnie lorlatynib w zalecanej dawce 100 mg raz na dobę, w sposób ciągły.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w II fazie badania był odsetek odpowiedzi obiektywnych na leczenie (ORR), w tym odsetek odpowiedzi obiektywnych śródczaszkowych (IC-ORR), oceniany przez centralną komisję niezależnych ekspertów przy zastosowaniu zmodyfikowanych kryteriów oceny odpowiedzi dla nowotworów litych (RECIST, ang. response evaluation criteria in solid tumors), w wersji 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: czas trwania odpowiedzi (DOR), czas trwania odpowiedzi śródczaszkowych (IC-DOR), czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

Cechy demograficzne 139 pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK, po leczeniu co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK drugiej generacji, były następujące: 56% kobiet, 48% osób rasy białej, 38% rasy żółtej; mediana wieku wyniosła 53 lata (zakres: 29–83 lat), przy czym 16% pacjentów było w wieku  $\geq 65$  lat. Stan sprawności w punkcie początkowym według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił 0 lub 1 u 96% pacjentów. W momencie rozpoczęcia badania u 67% pacjentów stwierdzono przerzuty do mózgu. Spośród 139 uczestników badania, 20% było leczonych wcześniej 1 inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK, z wyłączeniem kryzotyningu, 47% dwoma, a 33% co najmniej trzema inhibitorami kinazy tyrozynowej ALK.

Główne wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu A przedstawiono w tabelach 3 i 4.

**Tabela 3. Ogólne wyniki dotyczące skuteczności w badaniu A w zależności od wcześniejszego leczenia**

| <b>Parametr oceny skuteczności</b>   | <b>Jeden wcześniejszy ALK TKI<sup>a</sup> z lub bez wcześniejszej chemioterapii (N = 28)</b> | <b>Co najmniej dwa wcześniejsze ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii (N = 111)</b> |
|--|--|---|
| Odsetek obiektywnych odpowiedzi <sup>b</sup><br>(95% CI)                   | 42,9%<br>(24,5; 62,8)  | 39,6%<br>(30,5; 49,4)   |
| Całkowita odpowiedź, n   | 1  | 2   |
| Częściowa odpowiedź, n   | 11   | 42  |
| Czas trwania odpowiedzi<br>Mediana, miesiące<br>(95% CI)                   | 5,6<br>(4,2; NO)   | 9,9<br>(5,7; 24,4)  |
| Czas przeżycia wolny od progresji choroby<br>Mediana, miesiące<br>(95% CI) | 5,5<br>(2,9; 8,2)  | 6,9<br>(5,4; 9,5)   |

Skróty: ALK=kinaza chłoniaka anaplastycznego; CI=przedział ufności; ICR=centralna komisja niezależnych ekspertów; N/n=liczba pacjentów; NO=nie osiągnięto; TKI=inhibitor kinazy tyrozynowej.

<sup>a</sup> Alektynib, brygatynib lub certynib.

<sup>b</sup> W ocenie ICR.

**Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności śródczaszkowej\* w badaniu A w zależności od wcześniejszego leczenia**

| Parametr oceny skuteczności  | Jeden wcześniejszy ALK TKI <sup>a</sup> z lub bez wcześniejszej chemioterapii (N = 9) | Co najmniej dwa wcześniejsze ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii (N = 48) |
|--|---|---|
| Odsetek obiektywnych odpowiedzi <sup>b</sup><br>(95% CI)                 | 66,7%<br>(29,9; 92,5)   | 52,1%<br>(37,2; 66,7)   |
| Całkowita odpowiedź, n   | 2   | 10  |
| Częściowa odpowiedź, n   | 4   | 15  |
| Czas trwania odpowiedzi śródczaszkowych<br>Mediana, miesiące<br>(95% CI) | NO<br>(4,1; NO)   | 12,4<br>(6,0; NO)   |

Skróty: ALK= kinaza chłoniaka anaplastycznego; CI= przedział ufności; ICR=centralna komisja niezależnych ekspertów; N/n= liczba pacjentów; NO=nie osiągnięto; TKI=inhibitor kinazy tyrozynowej.

\* U pacjentów z co najmniej jednym mierzalnym przerzutem do mózgu na początku badania.

<sup>a</sup> Alektynib, brygatynib lub certynib.

<sup>b</sup> W ocenie ICR.

W populacji 139 pacjentów poddanej ocenie skuteczności, 56 pacjentów miało obiektywną odpowiedź potwierdzoną przez centralną komisję niezależnych ekspertów (ICR), przy medianie TTR wynoszącej 1,4 miesiąca (zakres: od 1,2 do 16,6 miesiąca). Wartość ORR w populacji azjatyckiej wyniosła 49,1% (95% CI: 35,1; 63,2), a w populacji nieazjatyckiej 31,5% (95% CI: 21,1; 43,4). U 31 pacjentów z potwierdzoną przez ICR obiektywną odpowiedzią śródczaszkową i co najmniej jednym mierzalnym przerzutem do mózgu na początku badania, mediana IC-TTR wyniosła 1,4 miesiąca (zakres: od 1,2 do 16,2 miesiąca). Wartość IC ORR w populacji azjatyckiej wyniosła 54,5% (95% CI: 32,2; 75,6), w populacji nieazjatyckiej 46,4% (95% CI: 27,5; 66,1).

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań lorlatynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka płuca (drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego) (patrz punkt 4.2 Dzieci i młodzież).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Maksymalne stężenia lorlatynibu w osoczu są szybko osiągnięte. Mediana  $T_{max}$  wyniosła 1,2 godziny po podaniu pojedynczej dawki 100 mg i 2,0 godziny po podawaniu wielokrotnym dawki 100 mg raz na dobę.

Po doustnym podaniu tabletek lorlatynibu średnia bezwzględna dostępność biologiczna wyniosła 80,8% (90% CI: 75,7; 86,2) w porównaniu z podaniem dożylnym.

Podawanie lorlatynibu z bogatotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem powodowało zwiększenie ekspozycji o 5% w porównaniu z ekspozycją po podaniu tego produktu na czczo. Lorlatynib można podawać z posiłkiem lub bez niego.



W dawce 100 mg raz na dobę średnia geometryczna (% współczynnik zmienności [CV]) maksymalnego stężenia w osoczu u pacjentów z nowotworem wyniosła 577 (42) ng/ml, a wartość  $AUC_{24}$  wyniosła 5650 (39) ng·h/ml. Średnia geometryczna (% CV) klirensu po podaniu doustnym wyniosła 17,7 (39) l/h.

### Dystrybucja

W warunkach *in vitro* lorlatynib wiąże się z białkami ludzkiego osocza w 66%; w umiarkowanym stopniu wiąże się z albuminą lub  $\alpha_1$ -kwaśną glikoproteina.

### Metabolizm

U ludzi lorlatynib ulega utlenianiu i glukuronidacji będących jego głównymi szlakami metabolicznymi. Dane z badań *in vitro* wskazują, że lorlatynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i UGT1A4, z niewielkim udziałem CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 i UGT1A3.

Metabolit lorlatynibu będący pochodną kwasu benzoowego, powstający w wyniku oksydacyjnego rozpadu wiązań amidowych i aromatycznych wiązań eterowych lorlatynibu był głównym metabolitem w osoczu, stanowiąc 21% całkowitej radioaktywności w krwiobiegu. Metabolit powstały w reakcji oksydacyjnego rozszczepienia jest farmakologicznie nieaktywny.

### Eliminacja

Okres półtrwania lorlatynibu w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 100 mg wyniósł 23,6 godziny. Po doustnym podaniu 100 mg znakowanej izotopowo dawki lorlatynibu średnio 47,7% radioaktywności było wykrywane w moczu, a 40,9% w kale, przy czym średni „odzysk” całkowity wyniósł 88,6%.

Lorlatynib w postaci niezmienionej był głównym składnikiem ludzkiego osocza i kału, stanowiąc odpowiednio 44% i 9,1% całkowitej radioaktywności. Z moczem w postaci niezmienionej wydalone było mniej niż 1% lorlatynibu.

Ponadto lorlatynib jest induktorem poprzez ludzki receptor pregnanu X (PXR) i ludzki konstytutywny receptor androstanu (CAR).

### Liniowość lub nielineowość

Po podaniu dawki pojedynczej ogólnoustrojowa ekspozycja na lorlatynib ( $AUC_{inf}$  i  $C_{max}$ ) wzrastała w sposób zależny od dawki w zakresie od 10 do 200 mg. Niewiele danych jest dostępnych dla zakresu dawek od 10 do 200 mg, jednak po podaniu dawki pojedynczej nie zaobserwowano odchylenia wartości  $AUC_{inf}$  i  $C_{max}$  od liniowości.

Po wielokrotnym podaniu pojedynczej dawki dobowej wartość  $C_{max}$  lorlatynibu wzrastała w sposób proporcjonalny do dawki, a wartość  $AUC_{tau}$  wzrastała nieznacznie mniej niż proporcjonalnie w zakresie dawek od 10 do 200 mg raz na dobę.

Ponadto w stanie stacjonarnym ekspozycje na lorlatynib w osoczu były mniejsze niż oczekiwane na podstawie farmakokinetyki po podaniu dawki pojedynczej, co wskazuje na zależną od czasu autoindukcję netto.

### Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ lorlatynib jest metabolizowany w wątrobie, jego stężenie w osoczu może być zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Do przeprowadzonych badań klinicznych nie włączano pacjentów z AspAT lub AlAT  $> 2,5 \times$  GGN lub jeśli te parametry były zwiększone z powodu choroby nowotworowej  $> 5,0 \times$  GGN oraz pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej  $> 1,5 \times$  GGN. Analizy farmakokinetyczne populacji wykazały, że ekspozycja na lorlatynib u pacjentów z łagodnymi

zaburzeniami czynności wątroby (n = 50) nie uległa istotnej klinicznie zmianie. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak dostępnych informacji dotyczących stosowania tego produktu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### Zaburzenia czynności nerek

Z moczem w postaci niezmięnionej wydalane jest mniej niż 1% podanej dawki lorlatynibu. Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały, że ekspozycja na lorlatynib u pacjentów z łagodnymi (n = 103) lub umiarkowanymi (n = 41) zaburzeniami czynności nerek ( $CL_{cr} > 30$  ml/min) nie uległa istotnej klinicznie zmianie. Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Informacje na temat stosowania lorlatynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) są ograniczone (n = 1).

#### Wiek, płeć, rasa, masa ciała i fenotyp

Populacyjne analizy farmakokinetyczne u pacjentów z zaawansowanym NDRP i u zdrowych ochotników wskazują, że w przypadku enzymów CYP3A5 i CYP2C19 wiek, płeć, rasa, masa ciała i fenotyp nie mają wpływu istotnego klinicznie.

#### Elektrofizjologia serca

W badaniu A u 2 pacjentów (0,7%) stwierdzono bezwzględne wartości odstępu QTc skorygowane według wzoru Fridericii (QTcF) > 500 ms, a u 5 pacjentów (1,8%) zmianę odstępu QTcF w stosunku do wartości wyjściowej > 60 ms.

Ponadto wpływ pojedynczej doustnej dawki lorlatynibu (50 mg, 75 mg i 100 mg) w monoterapii oraz w skojarzeniu z itrakonazolem w dawce 200 mg raz na dobę oceniano w badaniu w grupach skrzyżowanych naprzemiennie (cross-over) z udziałem 16 zdrowych ochotników. W badaniu tym nie stwierdzono wzrostu średnich długości odstępu QTc przy średnich obserwowanych stężeniach lorlatynibu.

W badaniu A u 295 pacjentów otrzymujących lorlatynib w zalecanej dawce 100 mg raz na dobę i poddawanych badaniu EKG lorlatynib był badany w populacji pacjentów, z której wyłączono osoby z odstępem QTc > 470 ms. W badanej populacji maksymalna średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej dla odstępu PR wyniosła 16,4 ms (górną granicę 90% przedziału ufności w teście dwustronnym była równa 19,4 ms) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8). U 7 spośród tych pacjentów wyjściowa wartość odstępu PR > 200 ms. Wśród 284 pacjentów z odstępem PR < 200 ms u 14% stwierdzono wydłużenie odstępu PR  $\geq 200$  ms po rozpoczęciu leczenia lorlatynibem. Wydłużenie odstępu PR było zależne od stężenia. U 1% pacjentów wystąpił blok przedsionkowo-komorowy.

U pacjentów, u których wystąpi wydłużenie odstępu PR może być konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Do głównych zaobserwowanych objawów toksyczności (dla dawki odpowiadającej ekspozycji klinicznej u ludzi przy zalecanym dawkowaniu) należały stany zapalne w obrębie wielu tkanek (skóry i szyjki macicy szczurów oraz płuc, tchawicy, skóry, węzłów chłonnych i (lub) jamy ustnej, w tym kości żuchwy psów, a także te związane ze zwiększeniem liczby krwinek białych, fibrynogenu i (lub) globuliny oraz zmniejszeniem stężenia albuminy) oraz zmiany w trzustce (wraz ze zwiększeniem aktywności amylazy i lipazy), wątrobie i drogach żółciowych (wraz ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych), męskim układzie rozrodczym, układzie sercowo-naczyniowym, nerkach i przewodzie pokarmowym, nerwach obwodowych i OUN (możliwość wystąpienia zaburzeń funkcji

poznawczych). Zmiany ciśnienia krwi i częstości akcji serca oraz w obrębie zespołu QRS i odstępu PR obserwowano również u zwierząt po podaniu dużych dawek (około 2,6 razy większych od ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu pojedynczej dawki 100 mg, określonej na podstawie wartości  $C_{max}$ ). Wszystkie zmiany w narządach docelowych, z wyjątkiem hiperplazji przewodów żółciowych, były częściowo lub w pełni odwracalne.

#### Genotoksyczność

Lorlatynib nie wykazuje właściwości mutagennych, ale w warunkach *in vitro* i *in vivo* wykazuje działanie aneugeniczne, przy czym poziom, przy którym nie obserwuje się aneugeniczności, jest w przybliżeniu 16,5-krotnie większy od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 100 mg, określonej na podstawie wartości AUC.

#### Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczego działania lorlatynibu.

#### Toksyczny wpływ na rozród

U samców szczurów i psów wystąpiły przypadki zwyrodnienia kanalików nasiennych i (lub) atrofii jąder oraz zmiany w najądrzach (zapalenie i (lub) wakuolizacja). W gruczole krokowym psów stwierdzono minimalną lub łagodną atrofię po podaniu dawki odpowiadającej ekspozycji klinicznej u ludzi przy zalecanym dawkowaniu. Wpływ na narządy rozrodcze samców był częściowo odwracalny lub w pełni odwracalny

W badaniach toksyczności zarodkowo- płodowej przeprowadzonych na szczurach i królikach zaobserwowano, odpowiednio, wzrost umieralności zarodków oraz zmniejszenie masy i wady wrodzone płodu. W zakresie nieprawidłowości morfologicznych płodu stwierdzono: wykręcenie kończyn, polidaktylię, rozszczep żołądka, deformację nerek, kopulasty kształt czaszki, wysoko wysklepione podniebienie i poszerzenie komór mózgowych. Ekspozycja zwierząt na najmniejsze dawki skutkująca zmianami w ich zarodkach i płodach była równoważna ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu dawki 100 mg, określonej na podstawie wartości AUC.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna  
wapnia wodorofosforan  
skrobi sodowy glikolan  
magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

hypromeloza  
laktoza jednowodna  
makrogol  
triacetyna  
tytanu dwutlenek (E171)  
żelaza tlenek czarny (E172)  
żelaza tlenek czerwony (E172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z OPA/aluminium/PVC pokryte folią aluminiową zawierające 10 tabletek powlekanych.

### Lorviqua 25 mg tabletki powlekane

Każde opakowanie zawiera 90 tabletek powlekanych w 9 blistrach lub 120 tabletek powlekanych w 12 blistrach.

### Lorviqua 100 mg tabletki powlekane

Każde opakowanie zawiera 30 tabletek powlekanych w 3 blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 maja 2019  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 kwietnia 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

02.04.2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Niemcy

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14a ust. 4 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

| <b>Opis</b>  | <b>Termin</b>   |
|--|-----------------|
| W celu dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lorlatynibu w leczeniu pacjentów z NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK, podmiot odpowiedzialny powinien złożyć raport z badania klinicznego fazy III CROWN (1006) porównujący lorlatynib z kryzotynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK. Raport z badania klinicznego zostanie złożony przed: | 31 grudnia 2021 |
| W celu dalszego potwierdzenia skuteczności lorlatynibu u pacjentów, u których wystąpiła progresja po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić jednoramienne badanie prospektywne przy takich samych jego założeniach. Raport z badania klinicznego zostanie złożony przed:  | 30 czerwca 2024 |



**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lorviqua 25 mg tabletki powlekane  
lorlatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg lorlatynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę (dodatkowe informacje znajdują się na ulotce).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

90 tabletek powlekanych  
120 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1355/001      120 tabletek powlekanych  
EU/1/19/1355/003      90 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Lorviqua 25 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lorviqua 25 mg tabletki  
lorlatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer (logo podmiotu odpowiedzialnego)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lorviqua 100 mg tabletki powlekane  
lorlatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lorlatynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę (dodatkowe informacje znajdują się na ulotce).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1355/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Lorviqua 100 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lorviqua 100 mg tabletki  
lorlatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer (logo podmiotu odpowiedzialnego)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Lorviqua 25 mg tabletki powlekane Lorviqua 100 mg tabletki powlekane lorlatynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

#### **Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Lorviqua i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lorviqua
3. Jak przyjmować lek Lorviqua
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lorviqua
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Lorviqua i w jakim celu się go stosuje**

##### **Co to jest lek Lorviqua**

Lek Lorviqua zawiera substancję czynną lorlatynib stosowaną w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym stadium odmiany raka płuca zwanej niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Lek Lorviqua należy do grupy leków, które hamują enzym zwany kinazą chłoniaka anaplastycznego (ALK). Lek Lorviqua podaje się wyłącznie pacjentom, u których występuje zmiana w genie ALK, patrz punkt poniżej **Jak działa lek Lorviqua**.

##### **W jakim celu stosuje się lek Lorviqua**

Lek Lorviqua może być przepisywany pacjentom:

- którzy byli wcześniej leczeni lekiem o nazwie alektynib lub cerytynib, które są inhibitorami ALK; albo
- którzy byli wcześniej leczeni kryzotynibem, a następnie innym inhibitorem ALK.

##### **Jak działa lek Lorviqua**

Lorviqua hamuje działanie enzymu zwanego kinazą tyrozynową i powoduje śmierć komórek nowotworowych u pacjentów ze zmianami w genach dla ALK. Lek Lorviqua jest podawany wyłącznie pacjentom, u których choroba spowodowana jest zmianą w genie kinazy tyrozynowej ALK.

W przypadku wątpliwości związanych z działaniem leku Lorviqua lub dlaczego przepisano ten lek, należy zwrócić się do lekarza.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lorviqua

### Kiedy nie przyjmować leku Lorviqua

- jeśli pacjent ma uczulenie na lorlatynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
  - ryfampicynę (stosowaną w leczeniu gruźlicy),
  - karbamazepinę, fenytoinę (stosowane w leczeniu padaczki),
  - enzalutamid (stosowany w leczeniu raka prostaty),
  - mitotan (stosowany w leczeniu nowotworów nadnerczy),
  - produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*, produkt ziołowy).

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Lorviqua należy porozmawiać z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występuje zwiększone stężenie cholesterolu lub triglicerydów we krwi.
- jeśli u pacjenta występuje zwiększona aktywność enzymów znanych jako amylaza lub lipaza we krwi albo choroba, taka jak zapalenie trzustki, która może zwiększać aktywność tych enzymów.
- jeśli u pacjenta występują choroby serca, w tym niewydolność serca, niska częstość akcji serca lub wyniki elektrokardiografii (EKG) wskazują na zaburzenia aktywności elektrycznej serca zwane wydłużeniem odstępu PR lub blokiem przedsionkowo-komorowym.
- jeśli u pacjenta występuje kaszel, ból w klatce piersiowej, duszność lub nasilenie objawów ze strony układu oddechowego lub kiedykolwiek przebyte zapalenie płuc.

W przypadku wątpliwości przed przyjęciem leku Lorviqua należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią:

- problemy z sercem. Należy natychmiast poinformować lekarza o zmianach częstości bicia serca (szybkie lub powolne), uczuciu oszołomienia, omdleniu, zawrotach głowy i duszności. Objawy te mogą oznaczać choroby serca. Lekarz może sprawdzić, czy w trakcie leczenia lekiem Lorviqua u pacjenta występują problemy z sercem. Jeśli wyniki tych badań będą nieprawidłowe, lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku Lorviqua lub o zaprzestaniu leczenia.
- problemy z mową, trudności w mówieniu, w tym niewyraźna lub powolna mowa. Lekarz może zlecić wykonanie dodatkowych badań i podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku Lorviqua lub o zaprzestaniu leczenia.
- zaburzenia nastroju lub problemy z pamięcią, takie jak zmiana nastroju (w tym depresja, euforia i wahania nastroju), drażliwość, agresja, pobudzenie, niepokój lub zmiany cech osobowości oraz epizody splątania. Lekarz może zlecić wykonanie dodatkowych badań i podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku Lorviqua lub o zaprzestaniu leczenia.
- ból pleców lub brzucha, zażółcenie skóry i białek oczu (żółtaczka), nudności lub wymioty. Objawy te mogą być oznakami zapalenia trzustki. Lekarz może zlecić wykonanie dodatkowych badań i podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku Lorviqua.
- kaszel, ból w klatce piersiowej lub nasilenie objawów ze strony układu oddechowego. Lekarz może zlecić wykonanie dodatkowych badań i leczenie innymi lekami, takimi jak antybiotyki i steroidy. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku Lorviqua lub o zaprzestaniu leczenia.

Lekarz może zlecić wykonanie dodatkowych badań i podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku Lorviqua lub o zaprzestaniu leczenia, jeśli u pacjenta wystąpią:

- problemy z wątrobą. Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent odczuwa większe zmęczenie niż zwykle, występuje zażółcenie skóry i białek oczu, ciemne lub brązowe (koloru herbaty) zabarwienie moczu, nudności, wymioty lub zmniejszony apetyt, ból po prawej stronie brzucha, świąd lub zwiększona skłonność do siniaczenia. Lekarz może zlecić wykonanie badań krwi, aby sprawdzić funkcjonowanie wątroby.

Więcej informacji znajduje się w punkcie 4 **Działania niepożądane**.

## **Dzieci i młodzież**

Ten lek jest wskazany do stosowania wyłącznie u osób dorosłych i nie należy go podawać dzieciom i młodzieży.

## **Badania kontrolne**

Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia u pacjenta będą wykonywane badania krwi. Celem tych badań jest sprawdzenie stężenia cholesterolu, triglicerydów oraz aktywności enzymów amylazy lub lipazy we krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Lorviqua i regularne monitorowanie tych parametrów podczas leczenia.

## **Lek Lorviqua a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym również produktów ziołowych oraz leków wydawanych bez recepty. Wynika to z faktu, że lek Lorviqua może wpływać na działanie innych leków. Również niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Lorviqua.

Leku Lorviqua nie wolno przyjmować z niektórymi lekami. Zostały one wyszczególnione na początku punktu 2 **Kiedy nie przyjmować leku Lorviqua.**

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- boceprewir – lek stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C.
- bupropion – lek stosowany w leczeniu depresji lub pomagający rzucić palenie papierosów.
- dihydroergotamina, ergotamina – leki stosowane w leczeniu migrenowych bólów głowy.
- efawirenz, kobicystat, rytonawir, parytaprewir w połączeniu z rytonawirem i ombitaswirem i (lub) dazabuwirem oraz rytonawir w połączeniu z elwitegrawirem, indynawirem, lopinawirem lub typranawirem – leki stosowane w leczeniu AIDS/HIV.
- ketokonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol – leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych; troleandomycyna – lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń bakteryjnych.
- chinidyna – lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca i innych problemów z sercem.
- pimozyd – lek stosowany w leczeniu problemów ze zdrowiem psychicznym.
- alfentanył i fentanył – leki stosowane w leczeniu silnego bólu.
- cyklosporyna, syrolimus i takrolimus – leki stosowane podczas transplantacji, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepionego narządu.

## **Stosowanie leku Lorviqua z jedzeniem i pićm**

Podczas stosowania leku Lorviqua nie wolno spożywać grejpfrutów ani soku grejpfrutowego, ponieważ mogą one zmieniać ilość leku Lorviqua w organizmie.

## **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

### **- Antykoncepcja – informacje dla kobiet**

Podczas stosowania tego leku pacjentka nie powinna zajść w ciążę. Jeśli pacjentka potencjalnie może mieć dzieci, musi stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (na przykład podwójną barierę: prezerwatywę i diafragmę) w czasie leczenia i przez co najmniej 5 tygodni po zakończeniu leczenia. Lorviqua może zmniejszać skuteczność metod antykoncepcji hormonalnej (na przykład tabletek antykoncepcyjnych), dlatego hormonalne środki antykoncepcyjne nie mogą być uważane za wysoce skuteczne. Jeśli antykoncepcja hormonalna jest nieunikniona, należy ją stosować w połączeniu z prezerwatywą. Właściwą metodę antykoncepcji dla pacjentki i jej partnera, należy omówić z lekarzem.

### **- Antykoncepcja – informacje dla mężczyzn**

Podczas stosowania leku Lorviqua pacjent nie powinien doprowadzić do zapłodnienia partnerki, ponieważ lek może mieć szkodliwy wpływ na dziecko. Jeśli istnieje możliwość, że podczas stosowania tego leku pacjent może doprowadzić do zapłodnienia partnerki, musi on używać

prezerwatywy podczas leczenia i przez co najmniej 14 tygodni po zakończeniu leczenia. Właściwą metodę antykoncepcji dla pacjenta i jego partnerki, należy o mówić z lekarzem.

- **Ciąża**

- Nie należy stosować leku Lorviqua, jeśli pacjentka jest w ciąży. Lek ten może wywierać szkodliwy wpływ na dziecko.
- Pacjenci płci męskiej leczeni lekiem Lorviqua muszą stosować prezerwatywy podczas leczenia i przez co najmniej 14 tygodni po zakończeniu terapii.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego leku lub w ciągu 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

- **Karmienie piersią**

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania tego leku oraz przez 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki, ponieważ nie wiadomo, czy lek Lorviqua może przenikać do mleka ludzkiego i w związku z tym mieć szkodliwy wpływ na dziecko.

- **Płodność**

Lek Lorviqua może mieć szkodliwy wpływ na płodność mężczyzn. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Lorviqua należy porozmawiać z lekarzem na temat metod zachowania płodności.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

W trakcie przyjmowania leku Lorviqua należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, gdyż lek ten może wpływać na stan psychiczny pacjenta.

### **Lek Lorviqua zawiera laktozę**

Jeśli lekarz poinformował pacjenta, że występuje u niego nietolerancja niektórych cukrów, przed przyjęciem tego leku należy porozmawiać z lekarzem.

### **Lek Lorviqua zawiera sód**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkach 25 mg lub 100 mg, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek Lorviqua**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

- Zalecana dawka to jedna tabletka 100 mg przyjmowana doustnie raz na dobę.
- Dawkę leku należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze.
- Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami, pamiętając jednak, aby nie spożywać grejpfrutów ani nie pić soku grejpfrutowego.
- Tabletki należy połykać w całości. Nie należy ich kruszyć, żuć ani rozpuszczać.
- Niekiedy lekarz może zmniejszyć dawkę leku, przerwać leczenie na krótki czas lub całkowicie zaprzestać leczenia, w zależności od stanu zdrowia pacjenta.

### **Wymioty po przyjęciu leku Lorviqua**

W przypadku wymiotów po przyjęciu dawki leku Lorviqua nie należy zażywać dodatkowej dawki, lecz przyjmując kolejną o zwykłej porze.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Lorviqua**

Jeśli pacjent przypadkowo połknie zbyt wiele tabletek, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Może być potrzebna pomoc medyczna.

### **Pominięcie przyjęcia leku Lorviqua**

Postępowanie w przypadku zapomnienia o zażyciu tabletki zależy od długości czasu, jaki pozostał do przyjęcia kolejnej dawki.

- Jeśli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało 4 godziny lub więcej, należy niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę. Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

- Jeśli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 4 godziny, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Lorviqua**

Ważne jest, aby pacjent przyjmował lek Lorviqua codziennie przez okres zalecony przez lekarza. Jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować leku według zaleceń lekarza lub uważa, że już go nie potrzebuje, należy natychmiast porozmawiać z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre z nich mogą być ciężkie.

#### **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane (patrz również punkt 2 Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lorviqua).**

Lekarz może zmniejszyć dawkę leku, przerwać leczenie na krótki czas lub całkowicie zaprzestać leczenia:

- kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej lub nasilenie problemów związanych z oddychaniem
- niskie tętno (50 uderzeń na minutę lub mniej), uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub silne osłabienie, lub utrata przytomności
- ból brzucha, ból pleców, nudności, wymioty, swędzenie, zażółcenie skóry i białek oczu
- zmiany stanu psychicznego, trudności poznawcze, w tym dezorientacja, utrata pamięci i zmniejszona zdolność koncentracji uwagi; zmiany nastroju, w tym drażliwość i wahania nastroju; zmiany w mowie, w tym trudności w mówieniu, na przykład niewyraźna lub powolna mowa.

Inne działania niepożądane leku Lorviqua to:

*Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób*

- zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów (tłuszczów we krwi, które mogą być wykryte w badaniach krwi)
- opuchnięcie kończyn lub skóry
- problemy z oczami, takie jak zaburzenia widzenia na jedno oko lub oboje oczu, podwójne widzenie lub postrzeganie błysków światła
- problemy z nerwami w obrębie rąk i nóg, takie jak: ból, drętwienie, nieprawidłowe odczucia jak uczucie pieczenia lub mrowienia, trudności w chodzeniu lub w wykonywaniu codziennych czynności, na przykład w pisaniu
- zwiększenie aktywności enzymów: lipaza i (lub) amylaza we krwi, które może zostać wykryte w badaniach krwi
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, czyli niedokrwistość, którą można wykryć podczas badań krwi
- biegunka
- zaparcia
- ból stawów
- zwiększenie masy ciała
- ból głowy
- wysypka
- ból mięśni

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

- halucynacje (widzenie lub słyszenie rzeczy, których nie ma)

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Lorviqua**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli pacjent zauważy, że opakowanie jest uszkodzone lub wykazuje oznaki naruszenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Lorviqua**

- Substancją czynną leku jest lorlatynib.  
Lorviqua 25 mg: każda tabletki powlekana (tabletki) zawiera 25 mg lorlatynibu.  
Lorviqua 100 mg: każda tabletki powlekana (tabletki) zawiera 100 mg lorlatynibu.
- Pozostałe składniki to:  
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, wapnia wodorofosforan, skrobi sodowy glikolan, magnezu stearynian.  
Otoczka tabletki: hypromeloza, laktoza jednowodna, makrogol, triacetyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172) i żelaza tlenek czerwony (E172).

Patrz **Lek Lorviqua zawiera laktozę** i **Lek Lorviqua zawiera sól** w punkcie 2.

### **Jak wygląda lek Lorviqua i co zawiera opakowanie**

Lek Lorviqua 25 mg jest dostarczany w postaci okrągłych, jasnoróżowych tabletek powlekanych, z wytłoczonym napisem „Pfizer” po jednej stronie oraz „25” i „LLN” po drugiej stronie.

Lek Lorviqua 25 mg jest dostępny w blistrach po 10 tabletek, które znajdują się w opakowaniach zawierających 90 tabletek (9 blistrów) lub 120 tabletek (12 blistrów).

Lek Lorviqua 100 mg jest dostarczany w postaci owalnych, ciemnoróżowych tabletek powlekanych, z wytłoczonym napisem „Pfizer” po jednej stronie oraz i „LLN 100” po drugiej stronie.  
Lek Lorviqua 100 mg jest dostępny w blistrach po 10 tabletek, które znajdują się w opakowaniach zawierających 30 tabletek (3 blistry).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

**Wielka Brytania**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: 04/2020**

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.