

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Lorviqua[®], 25 mg, film tablete
Lorviqua[®], 100 mg, film tablete

INN: lorlatinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lorviqua, 25 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 25 mg lorlatiniba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom
Jedna film tableta sadrži 1,58 mg laktoza monohidrata.

Lorviqua, 100 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 100 mg lorlatiniba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom
Jedna film tableta sadrži 4,20 mg laktoza monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Lorviqua 25 mg, film tablete

Okrugla film tableta svetloružičaste boje, prečnika 8 mm, sa utisnutom oznakom „Pfizer” na jednoj strani i „25“ i „LLN” na drugoj strani.

Lorviqua 100 mg, film tablete

Ovalna film tableta tamnoružičaste boje, dimenzija 8,5×17 mm, sa utisnutom oznakom „Pfizer” na jednoj strani, i „LLN 100” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Lorviqua kao monoterapija indikovana je za lečenje odraslih pacijenata sa ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitivnim, uznapredovalim nemikrocelularnim kancerom pluća (engl. *non-small cell lung cancer* – NSCLC) koji ranije nisu lečeni inhibitorom ALK-a.

Lek Lorviqua kao monoterapija je indikovana za lečenje odraslih pacijenata sa ALK pozitivnim, uznapredovalim NSCLC-om čija je bolest napredovala nakon primene:

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

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lorlatinibom treba započeti i sprovesti pod nadzorom lekara sa iskustvom u primeni lekova u terapiji kancera.

Za izbor pacijenata za lečenje lorlatinibom neophodno je otkrivanje ALK pozitivnog NSCLC-a, jer su oni jedini pacijenti za koje je dokazana korist od primene terapije. Procenu ALK pozitivnog NSCLC-a treba da utvrde laboratorije sa dokazanom stručnošću za specifičnu tehnologiju koja se koristi. Nepravilno obavljanje testa može dovesti do nepouzdatih rezultata.

Doziranje

Preporučena doza je 100 mg lorlatiniba oralnim putem, jednom dnevno.

Trajanje lečenja

Lečenje lorlatinibom treba nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Odložene ili propuštene doze

Ako pacijent propusti da uzme dozu leka Lorviqua, treba da je uzme čim se seti, osim ako je do sledeće doze preostalo manje od 4 sata. U tom slučaju, pacijent ne treba da uzima propuštenu dozu. Pacijenti ne treba da uzmu 2 doze odjednom kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

Prilagođavanja doze

U zavisnosti od bezbednosti i tolerancije na individualnom nivou, može biti potreban privremeni prekid terapije ili smanjenje doze. Nivoi smanjenja doze lorlatiniba dati su u nastavku:

- Prvi nivo smanjenja doze: 75 mg oralnim putem, jednom dnevno
- Drugi nivo smanjenja doze: 50 mg oralnim putem, jednom dnevno

Potrebno je trajno prekinuti primenu leka ukoliko pacijent ne podnosi dozu lorlatiniba od 50 mg, primenjenu oralnim putem, jednom dnevno.

Preporuke za prilagođavanje doze u slučajevima toksičnosti i kod pacijenata kod kojih se razvije atrioventrikularni (AV) blok navedene su u tabeli 1.

Tabela 1. Preporučena prilagođavanja doze lorlatiniba u slučaju neželjenih reakcija

Neželjena reakcija ^a	Doziranje lorlatiniba
Hiperholesterolemija ili hipertrigliceridemija	
Blaga hiperholesterolemija (vrednost holesterola između gornje granice normalnih vrednosti (engl. <i>upper limit of normal</i> - ULN)) i 300 mg/dL ili	

Tabela 1. Preporučena prilagodavanja doze lorlatiniba u slučaju neželjenih reakcija

Neželjena reakcija ^a	Doziranje lorlatiniba
<p>između ULN i 7,75 mmol/L)</p> <p><u>ILI</u></p> <p>Umerena hiperholesterolemija (vrednosti holesterola između 301 i 400 mg/dL ili između 7,76 i 10,34 mmol/L)</p> <p><u>ILI</u></p> <p>Blaga hipertrigliceridemija (vrednost triglicerida između 150 i 300 mg/dL ili između 1,71 i 3,42 mmol/L)</p> <p><u>ILI</u></p> <p>Umerena hipertrigliceridemija (vrednost triglicerida između 301 i 500 mg/dL ili između 3,43 i 5,7 mmol/L)</p>	<p>Uvesti ili prilagoditi terapiju za smanjenje vrednosti lipida^b u skladu sa odgovarajućim informacijama o leku za smanjenje vrednosti lipida; nastaviti sa istom dozom lorlatiniba.</p>
<p>Teška hiperholesterolemija (vrednost holesterola između 401 i 500 mg/dL ili između 10,35 i 12,92 mmol/L)</p> <p><u>ILI</u></p> <p>Teška hipertrigliceridemija (vrednost triglicerida između 501 i 1000 mg/dL ili između 5,71 i 11,4 mmol/L)</p>	<p>Uvesti terapiju za smanjenje vrednosti lipida^b, ako se trenutno koristi terapija za smanjenje vrednosti lipida, povećati njenu dozu^b u skladu sa odgovarajućim informacijama o leku za smanjenje vrednosti lipida ili preći na novu terapiju za smanjenje vrednosti lipida^b. Nastaviti sa istom dozom lorlatiniba bez prekidanja.</p>
<p>Životno ugrožavajuća hiperholesterolemija (vrednost holesterola preko 500 mg/dL ili preko 12,92 mmol/L)</p> <p><u>ILI</u></p> <p>Životno ugrožavajuća hipertrigliceridemija (vrednost triglicerida preko 1000 mg/dL ili preko 11,4 mmol/L)</p>	<p>Uvesti terapiju za smanjenje vrednosti lipida^b ili povećati dozu ove terapije^b u skladu sa odgovarajućim informacijama o leku za smanjenje vrednosti lipida ili preći na novu terapiju za smanjenje vrednosti lipida^b. Obustaviti primenu lorlatiniba dok stepen hiperholesterolemije i/ili hipertrigliceridemije ne postane umeren ili blag.</p> <p>Ponovo pokušati primenu iste doze lorlatiniba uz primenu maksimalne doze terapije za smanjenje vrednosti lipida^b u skladu sa odgovarajućim informacijama o leku za smanjenje vrednosti lipida.</p> <p>Ako se teška hiperholesterolemija i/ili hipertrigliceridemija ponove uprkos primeni maksimalne doze terapije za smanjenje vrednosti lipida^b u skladu sa odgovarajućim informacijama o leku za smanjenje vrednosti lipida, smanjiti dozu lorlatiniba za 1 nivo.</p>
Dejstva na centralni nervni sistem (CNS) (obuhvata psihotična dejstva i promene u kognitivnim funkcijama, raspoloženju, mentalnom stanju ili govoru)	
Stepen 2: Umereno	Obustaviti primenu doze dok toksičnost ne bude

Tabela 1. Preporučena prilagodavanja doze lorlatiniba u slučaju neželjenih reakcija

Neželjena reakcija^a	Doziranje lorlatiniba
<u>III</u> Stepen 3: Teško	Stepena 1 ili manje. Zatim nastaviti primenu lorlatiniba sa dozom smanjenom za 1 nivo.
Stepen 4: Životno ugrožavajuće/indikovana je hitna intervencija	Trajno prekinuti primenu lorlatiniba.
Povećanje vrednosti lipaze/amilaze	
Stepen 3: Teško	Obustaviti primenu lorlatiniba dok se vrednosti lipaze ili amilaze ne vrate na početne. Zatim nastaviti primenu lorlatiniba sa dozom smanjenom za 1 nivo.
<u>III</u> Stepen 4: Životno ugrožavajuće/indikovana je hitna intervencija	

Tabela 1. Preporučena prilagodavanja doze lorlatiniba u slučaju neželjenih reakcija

Neželjena reakcija ^a	Doziranje lorlatiniba
Intersticijalna bolest pluća (engl. <i>interstitial lung disease</i> – ILD)/pneumonitis	
Stepen 1: Blago <u>ILI</u> Stepen 2: Umereno	Obustaviti primenu lorlatiniba dok se simptomi ne vrate na početni nivo i razmotriti uvođenje kortikosteroida. Zatim nastaviti primenu lorlatiniba sa dozom smanjenom za 1 nivo. Trajno prekinuti primenu lorlatiniba ako se ILD/pneumonitis ponove ili ako ne dođe do oporavka nakon 6 nedelja od prekida terapije lorlatinibom uz terapiju kortikosteroidima.
Stepen 3: Teško <u>ILI</u> Stepen 4: Životno ugrožavajuće/indikovana je hitna intervencija	Trajno prekinuti primenu lorlatiniba.
Produžavanje PR intervala/atrioventrikularni (AV) blok	
AV blok prvog stepena: Asimptomatski	Nastaviti sa istom dozom lorlatiniba bez prekida. Razmotriti dejstva lekova koji se istovremeno primenjuju i proceniti i korigovati poremećenu ravnotežu elektrolita, jer elektrolitni disbalans može da produži PR interval. Pažljivo pratiti EKG/simptome koji su potencijalno povezani sa AV blokom.
AV blok prvog stepena: Simptomatski	Obustaviti primenu lorlatiniba. Razmotriti dejstva lekova koji se istovremeno primenjuju i proceniti i korigovati poremećenu ravnotežu elektrolita, jer elektrolitni disbalans može da produži PR interval. Pažljivo pratiti EKG/simptome koji su potencijalno povezani sa AV blokom. Ako se simptomi povuku, nastaviti sa primenom lorlatiniba sa dozom smanjenom za 1 nivo.
AV blok drugog stepena Asimptomatski	Obustaviti primenu lorlatiniba. Razmotriti dejstva lekova koji se istovremeno primenjuju i proceniti i korigovati poremećenu ravnotežu elektrolita, jer elektrolitni disbalans može da produži PR interval. Pažljivo pratiti EKG/simptome koji su potencijalno povezani sa AV blokom. Ako naredni EKG ne pokaže AV blok drugog stepena, nastaviti sa primenom lorlatiniba sa dozom smanjenom za 1 nivo.
AV blok drugog stepena Simptomatski	Obustaviti primenu lorlatiniba. Razmotriti dejstva lekova koji se istovremeno primenjuju i proceniti i korigovati poremećenu ravnotežu elektrolita, jer elektrolitni disbalans može da produži PR interval. Kod pacijenta posmatrati i pratiti rad srca. Razmotriti ugradnju pejsmejke ako simptomatski AV blok potraje. Ako se simptomi i AV blok drugog stepena povuku ili ako se kod pacijenata stanje vrati na asimptomatski AV blok prvog stepena, nastaviti sa primenom lorlatiniba sa dozom smanjenom za 1 nivo.

Tabela 1. Preporučena prilagodavanja doze lorlatiniba u slučaju neželjenih reakcija

Neželjena reakcija ^a	Doziranje lorlatiniba
Potpuni AV blok	<p>Obustaviti primenu lorlatiniba. Razmotriti dejstva lekova koji se istovremeno primenjuju i proceniti i korigovati poremećenu ravnotežu elektrolita, elektrolitni disbalans može da produži PR interval. Kod pacijenta posmatrati i pratiti rad srca. Može biti indikovana ugradnja pejsmejkeera u slučaju teških simptoma povezanih sa AV blokom. Ako se AV blok ne povuče, može se razmotriti ugradnja trajnog pejsmejkeera.</p> <p>Ako dođe do ugradnje pejsmejkeera, nastaviti sa primenom lorlatiniba u punoj dozi. Ako ne dođe do ugradnje pejsmejkeera, nastaviti sa dozom lorlatiniba smanjenom za 1 nivo tek kada se simptomi povuku, a PR interval bude manji od 200 ms.</p>
Hipertenzija	
3. stepen (sistolni krvni pritisak 160 mmHg ili veći ili dijastolni krvni pritisak 100 mmHg ili veći; indikovana medicinska intervencija; više od jednog antihipertenziva ili indikovana intenzivnija terapija od prethodno primenjene)	<p>Ne primenjujte lorlatinib dok se stanje hipertenzije ne vrati na 1. stepen ili manje (sistolni krvni pritisak manji od 140 mmHg i dijastolni krvni pritisak manji od 90 mmHg), zatim nastavite sa primenom iste doze lorlatiniba.</p> <p>Ako se ponovo pojavi hipertenzija 3. stepena, obustaviti primenu lorlatiniba dok se stanje hipertenzije ne vrati na 1. stepen ili manje, a potom nastavite da primenjujete smanjenu dozu.</p> <p>Ako se optimalnim medicinskim lečenjem ne može postići odgovarajuća kontrola hipertenzije, trajno prekinite primenu lorlatiniba.</p>
4. stepen (posledice koje mogu biti životno ugrožavajuće, indikovana je hitna intervencija)	<p>Ne primenjujte lorlatinib dok se stanje hipertenzije ne vrati na 1. stepen ili manje, zatim nastavite sa primenom smanjene doze ili trajno prekinite primenu lorlatiniba.</p> <p>Ako se ponovno pojavi hipertenzija 4. stepena, trajno prekinite primenu lorlatiniba.</p>
Hiperglikemija	
<p>3. stepen</p> <p><u>ILI</u></p> <p>4. stepen (perzistentna hiperglikemija veća od 250 mg/dL, iako je primenjena optimalna terapija za lečenje hiperglikemije)</p>	<p>Ne primenjujte lorlatinib dok hiperglikemija ne bude pod odgovarajućom kontrolom, a zatim nastavite primenjivati sledeću manju dozu lorlatiniba.</p> <p>Ako se optimalnim medicinskim lečenjem ne može postići odgovarajuća kontrola hiperglikemije, trajno prekinite primenu lorlatiniba.</p>
Druge neželjene reakcije	
<p>Stepen 1: Blago</p> <p><u>ILI</u></p> <p>Stepen 2: Umereno</p>	<p>Razmotriti zadržavanje postojeće doze ili je smanjiti za 1 nivo u skladu sa kliničkim indikacijama.</p>
Stepen 3 ili veći: Teško	Obustaviti primenu lorlatiniba dok simptomi ne budu Stepena 2 ili manje ili na nivou početnih vrednosti.

Tabela 1. Preporučena prilagodavanja doze lorlatiniba u slučaju neželjenih reakcija

Neželjena reakcija ^a	Doziranje lorlatiniba
	Zatim nastaviti sa dozom lorlatiniba smanjenom za 1 nivo.

Skraćenice: CNS = centralni nervni sistem; CTCAE = Zajednički terminološki kriterijumi za neželjene događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); DKP = dijasolni krvni pritisak; EKG = elektrokardiogram; HMG CoA = 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A; NCI = Nacionalni institut za kancer (engl. *National Cancer Institute*); SKP = sistolni krvni pritisak; ULN = gornja granica normale (engl. *upper limit of normal*).

^a Kategorije stepena se zasnivaju na klasifikaciji prema kriterijumima CTCAE instituta NCI.

^b Terapija za smanjenje vrednosti lipida može da obuhvata: inhibitor HMG CoA reduktaze, nikotinsku kiselinu, derivate fibrične kiseline ili etil estre omega-3 masnih kiselina.

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

Istovremena upotreba lorlatiniba sa lekovima koji su snažni inhibitori CYP3A4/5 i proizvodima koji sadrže sok od grejpfruta može da poveća koncentracije lorlatiniba u plazmi. Treba razmotriti istovremenu primenu alternativnog leka sa manjim potencijalom da inhibira CYP3A4/5 (videti odeljak 4.5). Ako je neophodna istovremena primena snažnog inhibitora CYP3A4/5, početnu dozu lorlatiniba od 100 mg jednom dnevno treba smanjiti na 75 mg, jednom dnevno (videti odeljke 4.5 i 5.2). Ako se istovremena upotreba snažnog inhibitora CYP3A4/5 prekine, treba nastaviti sa primenom lorlatiniba u dozi koja se koristila pre uvođenja snažnog inhibitora CYP3A4/5 i nakon perioda eliminacije leka iz organizma (engl. *washout period*) u trajanju od 3 do 5 poluvremena eliminacije jakog inhibitora CYP3A4/5.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Usled ograničenih podataka o primeni leka u ovoj populaciji, nije moguće dati preporuku o doziranju kod pacijenata od 65 godina ili starijih (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagodavanje doze kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega i blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega [apsolutni procenjeni nivo glomerularne filtracije, engl. *absolute estimated glomerular filtration rate (eGFR)*: ≥ 30 mL/min]. Smanjena doza lorlatiniba se preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (apsolutni eGFR < 30 mL/min), npr. kao početnu dozu uzeti 75 mg, oralnim putem, jednom dnevno. (videti odeljak 5.2). Nisu dostupne informacije za pacijente na dijalizi bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagodavanje doze za pacijente sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Nisu dostupne informacije o lorlatinibu kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre. Zbog toga se lorlatinib ne preporučuje kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost lorlatiniba nisu utvrđene kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 18 godina. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Lorviqua je namenjen za oralnu upotrebu.

Pacijentima treba preporučiti da svoju dozu lorlatiniba uzimaju u približno isto vreme svakog dana sa hranom ili bez hrane (videti odeljak 5.2). Tablete treba progutati cele (tablete ne treba žvakati, mrviti ni lomiti pre gutanja). Tabletu ne treba uzimati ako je polomljena, napukla ili na drugi način oštećena.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1

Istovremena primena snažnih induktora CYP3A4/5 (videti odeljke 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hiperlipidemija

Primena lorlatiniba povezana je sa povećanjem vrednosti holesterola i triglicerida u serumu (videti odeljak 4.8). Medijana vremena do pojave ozbiljnog povećanja holesterola u serumu iznosi 104 dana (raspon: od 29 do 518 dana), a triglicerida 120 dana (raspon: od 15 do 780 dana). Vrednosti holesterola i triglicerida u serumu treba proveravati pre uvođenja lorlatiniba, 2, 4 i 8 nedelja nakon uvođenja lorlatiniba i redovno posle toga. Ako je indikovano, potrebno je uvoditi ili povećati dozu lekova za smanjenje vrednosti lipida (videti odeljak 4.2).

Dejstva na centralni nervni sistem

Kod pacijenata koji uzimaju lorlatinib uočena su dejstva na centralni nervni sistem (CNS), uključujući psihotična dejstva i promene u kognitivnim funkcijama, raspoloženju, mentalnom stanju ili govoru (videti odeljak 4.8). Prilagođavanje ili prekid primene doze leka može da bude neophodno kod pacijenata kod kojih se ispolje dejstva leka na CNS (videti odeljak 4.2).

Atrioventrikularni blok

Lorlatinib je ispitivan kod populacije pacijenata koja je izuzimala pacijente sa AV blokom drugog ili trećeg stepena (ukoliko nemaju pejsmejker) ili bilo kojim AV blokom sa PR intervalom > 220 ms. Kod pacijenata koji uzimaju lorlatinib prijavljivani su produžavanje PR intervala i AV blok (videti odeljak 5.2). Elektrokardiogram (EKG) treba pratiti pre uvođenja lorlatiniba i jednom mesečno nakon toga, posebno kod pacijenata sa stanjima koja ih predisponiraju za pojavu klinički značajnih srčanih događaja. Prilagođavanje doze može biti neophodno kod pacijenata kod kojih se razvije AV blok (videti odeljak 4.2).

Smanjenje ejekcione frakcije leve komore

Smanjenje ejekcione frakcije leve komore (engl. *left ventricular ejection fraction* – LVEF) prijavljivano je kod pacijenata koji uzimaju lorlatinib i koji su imali procenu LVEF na početku i najmanje jednu kontrolnu procenu LVEF. Na osnovu dostupnih podataka iz kliničkih studija, nije moguće utvrditi uzročno-posledičnu vezu između dejstava na promene srčane kontraktilnosti i lorlatiniba. Kod pacijenata sa faktorima rizika vezanim za srce i pacijenata koji imaju stanja koja mogu da utiču na LVEF, treba razmotriti praćenje rada srca, uključujući procenu LVEF na početku lečenja i tokom njega. Kod pacijenata kod kojih se razviju relevantni srčani znakovi/simptomi tokom lečenja, treba razmotriti praćenje rada srca, uključujući procenu LVEF.

Povećanje vrednosti lipaze i amilaze

Kod pacijenata koji uzimaju lorlatinib dolazilo je do povećanja vrednosti lipaze i/ili amilaze (videti odeljak 4.8). Medijana vremena do pojave povećanja vrednosti lipaze u serumu iznosi 141 dan (raspon: od 1 do 1091 dan), a amilaze 138 dana (raspon: od 1 do 1112 dana). Rizik od pankreatitisa treba razmotriti kod pacijenata koji uzimaju lorlatinib usled istovremene hipertrigliceridemije i/ili potencijalnog intrinzičnog mehanizma. Kod pacijenata treba proveravati povećanje vrednosti lipaze i amilaze pre početka lečenja lorlatinibom i redovno nakon toga u skladu sa kliničkim indikacijama (videti odeljak 4.2).

Intersticijalna bolest pluća (ILD)/pneumonitis

Kod primene lorlatiniba dolazilo je do teških ili životno ugrožavajućih pulmonalnih neželjenih reakcija koje odgovaraju ILD/pneumonitisu (videti odeljak 4.8). Kod svakog pacijenta koji ima pogoršanje respiratornih simptoma koji ukazuju na ILD/pneumonitis (npr. dispneja, kašalj i groznica), odmah treba proveriti da li je prisutan ILD/pneumonitis. Treba obustaviti i/ili trajno prekinuti primenu lorlatiniba u zavisnosti od ozbiljnosti stanja (videti odeljak 4.2).

Hipertenzija

Kod pacijenata koji su uzimali lorlatinib prijavljena je hipertenzija (videti odeljak 4.8). Potrebno je kontrolisati krvni pritisak pre početka primene lorlatiniba. Tokom lečenja lorlatinibom, treba pratiti krvni pritisak nakon 2 nedelje i posle toga najmanje jednom mesečno. U zavisnosti koliko je teško stanje, potrebno je privremeno prekinuti primenu lorlatiniba i nastaviti sa primenom smanjene doze ili trajno prekinuti primenu lorlatiniba (videti odeljak 4.2).

Hiperglikemija

Kod pacijenata koji su uzimali lorlatinib pojavila se hiperglikemija (videti odeljak 4.8). Koncentraciju glukoze u serumu natašte je potrebno proceniti pre početka primene lorlatiniba i nakon toga, koncentraciju glukoze u serumu natašte treba pratiti periodično prema nacionalnim smernicama. U zavisnosti koliko je teško stanje, potrebno je privremeno prekinuti primenu lorlatiniba i nastaviti sa primenom smanjene doze ili trajno prekinuti primenu lorlatiniba (videti odeljak 4.2).

Interakcije sa drugim lekovima

U studiji sprovedenoj kod zdravih dobrovoljaca, istovremena primena lorlatiniba i rifampina, snažnog induktora CYP3A4/5, povezana je sa povećanjima vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST), bez povećanja ukupnog bilirubina i alkalne fosfataze (videti odeljak 4.5). Kontraindikovana je istovremena primena snažnog induktora CYP3A4/5 (videti odeljke 4.3 i 4.5). Nisu primećene klinički značajne promene u testovima funkcije jetre kod zdravih ispitanika nakon istovremene primene lorlatiniba sa modafinilom, umerenim induktorom CYP3A4/5 (videti odeljak 4.5.).

Treba izbegavati istovremenu primenu lorlatiniba sa supstratima CYP3A4/5 uskog terapijskog indeksa, uključujući, između ostalog, alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonske kontraceptive, pimoziid, hinidin, sirolimus i takrolimus, budući da lorlatinib može smanjiti koncentraciju ovih lekova (videti odeljak 4.5).

Plodnost i trudnoća

Tokom lečenja lorlatinibom i najmanje 14 nedelja nakon poslednje doze, muški pacijenti koji imaju partnerke u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivnu kontracepciju, uključujući kondom, a muški pacijenti, čije su partnerke u drugom stanju, moraju da koriste kondome (videti odeljak 4.6). Muška plodnost može biti kompromitovana tokom lečenja lorlatinibom (videti odeljak 5.3). Muškarci pre lečenja treba da zatraže savet o efektivnom očuvanju plodnosti. Ženama u reproduktivnom periodu treba savetovati da izbegavaju začeće dok uzimaju lorlatinib. Pacijentkinje tokom lečenja lorlatinibom moraju da koriste visoko efektivan nehormonski metod kontracepcije budući da lorlatinib hormonske kontraceptive može učiniti neefektivnim (videti odeljke 4.5 i 4.6). Ako hormonski metod kontracepcije nije moguće izbeći, neophodno je koristiti kondom u kombinaciji sa hormonskom metodom kontracepcije. Efektivna kontracepcija se mora nastaviti najmanje 35 dana nakon završetka terapije (videti odeljak 4.6). Nije poznato da li lorlatinib utiče na žensku plodnost.

Laktoza

Lek Lorviqua sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Sadržaj natrijuma

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti od 25 mg ili 100 mg, tj. suštinski je bez natrijuma. Pacijente na dijeti sa malim unosom natrijuma treba informisati da ovaj proizvod praktično „ne sadrži natrijum“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke interakcije

In vitro podaci pokazuju da se lorlatinib prvenstveno metaboliše putem CYP3A4 i uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT)1A4, uz manje učestvovanje CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 i UGT1A3.

Dejstvo drugih lekova na lorlatinib

Induktori CYP3A4/5

Rifampin, jak induktor CYP3A4/5, primenjen oralno u dozi od 600 mg jednom dnevno u periodu od 12 dana, smanjio je kod zdravih dobrovoljaca srednju vrednost površine ispod krive (PIK) lorlatiniba za 85% i C_{max} za 76% pojedinačne oralne doze lorlatiniba od 100 mg; uočena su i povećanja vrednosti AST-a i ALT-a. Istovremena primena lorlatiniba sa jakim induktorima CYP3A4/5 (npr. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin i kantaron) može smanjiti koncentracije lorlatiniba u plazmi. Kontraindikovana je primena jakog induktora CYP3A4/5 sa lorlatinibom (videti odeljke 4.3 i 4.4). Nisu primećene klinički značajne promene u testovima funkcije jetre nakon istovremene oralne primene pojedinačne doze lorlatiniba od 100 mg sa umerenim CYP3A4/5 induktorom modafinilom (400 mg jednom dnevno tokom 19 dana) kod zdravih dobrovoljaca. Istovremena primena modafinila nije imala značajan uticaj na farmakokinetiku lorlatiniba.

CYP3A4/5 inhibitori

Itrakonazol, snažan inhibitor CYP3A4/5, primenjen oralno u dozi od 200 mg jednom dnevno tokom 5 dana, povećao je kod zdravih dobrovoljaca srednju vrednost PIK lorlatiniba za 42% i C_{max} za 24% pojedinačne oralne doze lorlatiniba od 100 mg. Istovremena primena lorlatiniba i jakih inhibitora CYP3A4/5 (npr. boceprevir, kobicistat, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, troleandomicin, vorikonazol, ritonavir, paritaprevir u kombinaciji sa ritonavirovom i ombitasvirom i/ili dasabuvirom, kao i ritonavir u kombinaciji sa elvitegravirom, indinavirom, lopinavirom ili tipranavirom) može povećati koncentracije lorlatiniba u plazmi. Proizvodi od grejpfruta takođe mogu povećati koncentracije lorlatiniba u plazmi i treba ih izbegavati. Treba razmotriti istovremenu primenu drugog leka sa manjim potencijalom da inhibira CYP3A4/5. Ako se istovremeno mora primenjivati jak inhibitor CYP3A4/5, preporučuje se smanjenje doze lorlatiniba (videti odeljak 4.2).

Dejstvo lorlatiniba na druge lekove

Supstrati CYP3A4/5

In vitro studije su pokazale da je lorlatinib vremenski zavisin inhibitor, kao i induktor CYP3A4/5. Lorlatinib u dozi od 150 mg primenjivan oralno jednom dnevno tokom 15 dana smanjio je vrednost PIK_{inf} pojedinačne oralne doze midazolama od 2 mg (osetljiv CYP3A supstrat) za 61%, a C_{max} za 50%. Dakle, lorlatinib je umereni induktor CYP3A. Zbog toga treba izbegavati istovremenu primenu lorlatiniba sa supstratima CYP3A4/5 uskog terapijskog indeksa, uključujući, između ostalog, alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonske kontraceptive, pimoziid, kinidin, sirolimus i takrolimus, budući da lorlatinib može smanjiti koncentraciju ovih lekova (videti odeljak 4.4).

Supstrati CYP2B6

Lorlatinib primenljiv u dozi od 100 mg jednom dnevno, tokom 15 dana, smanjio je vrednosti PIK_{inf} i C_{max} pojedinačne oralno primenjene doze od 100 mg bupropiona (kombinovani supstrat enzima CYP2B6 i CYP3A4) za 49,5% odnosno 53%. Zbog toga, lorlatinib je slab induktor enzima CYP2B6 i nije potrebno prilagođavanje doze kada se lorlatinib primenjuje u kombinaciji sa lekovima koji se uglavnom metabolišu putem enzima CYP2B6.

Supstrati CYP2C9

Lorlatinib primenljiv u dozi od 100 mg jednom dnevno, tokom 15 dana, smanjio je vrednosti PIK_{inf} i C_{max} pojedinačne oralno primenjene doze od 500 mg tolbutamida (osetljiv CYP2C9 supstrat) za 43% odnosno 15%. Zbog toga, lorlatinib je slab induktor enzima CYP2C9 i nije potrebno prilagođavanje doze lekova koji se uglavnom metabolišu putem enzima CYP2C9. Međutim, u slučaju istovremenog lečenja lekovima koji imaju uski terapijski indeks, a koji se metabolišu putem enzima CYP2C9 (npr. kumarinski antikoagulansi), stanje pacijenata je potrebno pratiti.

UGT supstrati

Lorlatinib primenljiv u dozi od 100 mg jednom dnevno, tokom 15 dana, smanjio je vrednosti PIK_{inf} i C_{max} pojedinačne oralno primenjene doze od 500 mg acetaminofena (UGT, SULT, CYP1A2, 2A6, 2D6 i 3A4 supstrat) za 45% odnosno 28%. Zbog toga, lorlatinib je slab UGT induktor i nije potrebno prilagođavanje doze lekova koji se uglavnom metabolišu putem UGT. Međutim, u slučaju istovremenog lečenja lekovima koji imaju uski terapijski indeks, a koji se metabolišu putem UGT, stanje pacijenata je potrebno pratiti.

P-glikoprotein supstrati

Lorlatinib primenljiv u dozi od 100 mg jednom dnevno, tokom 15 dana, smanjio je vrednosti PIK_{inf} i C_{max} pojedinačne oralno primenjene doze od 60 mg feksofenadina [osetljiv P-glikoprotein (P-gp) supstrat] za 67% odnosno 63%. Zbog toga, lorlatinib je umeren induktor P-gp. Potreban je oprez kada se lekovi sa uskim terapijskim indeksom koji su P-gp supstrati (npr. digoksin, dabigatraneteksilat) primenjuju u kombinaciji sa lorlatinibom zbog mogućeg smanjenja koncentracija navedenih supstrata u plazmi.

In vitro studije inhibicije i indukcije drugih enzima CYP

In vitro, lorlatinib ima mali potencijal da izazove interakcije između lekova putem indukcije CYP1A2.

In vitro studije sa transporterima lekova, isključujući P-gp

In vitro studije su pokazale da lorlatinib može imati potencijal da inhibira BCRP (gastrointestinalni trakt), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 i OAT3 u klinički relevantnim koncentracijama. Lorlatinib treba primenjivati uz oprez u kombinaciji sa BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 i OAT3 supstratima, jer se klinički relevantne promene u izloženosti navedenih supstrata u plazmi ne mogu isključiti.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod muškaraca i žena

Ženama u reproduktivnom periodu treba savetovati da izbegavaju trudnoću dok uzimaju lorlatinib. Kod pacijentkinja tokom lečenja lorlatinibom neophodno je korišćenje visoko efektivnog nehormonskog metoda kontracepcije budući da lorlatinib hormonske kontraceptive može učiniti neefektivnim (videti odeljke 4.4 i 4.5). Ako hormonski metod kontracepcije nije moguće izbeći, mora se koristiti kondom u kombinaciji sa hormonskim metodom kontracepcije. Sa efektivnom kontracepcijom se mora nastaviti najmanje 35 dana nakon završetka terapije.

Tokom lečenja lorlatinibom i najmanje 14 nedelja nakon poslednje doze, muški pacijenti koji imaju partnerke u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivnu kontracepciju, uključujući kondom, a muški pacijenti čije partnerke su u drugom stanju, moraju da koriste kondome.

Trudnoća

Studije sprovedene na životinjama pokazale su embriofetalnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Nema podataka o primeni lorlatiniba kod trudnica. Lorlatinib može dovesti do oštećenja ploda kad se primenjuje kod trudnica.

Lorlatinib se ne preporučuje tokom trudnoće, kao i kod žena u reproduktivnim periodu koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato da li se lorlatinib ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Nije moguće isključiti rizik za novorođenčad/odojčad.

Lorlatinib ne treba koristiti tokom dojenja. Dojenje treba prekinuti tokom lečenja lorlatinibom i 7 dana nakon poslednje doze.

Plodnost

Na osnovu pretkliničkih podataka o bezbednosti primene leka, plodnost muškaraca može biti kompromitovana tokom lečenja lorlatinibom (videti odeljak 5.3). Nije poznato da li lorlatinib utiče na plodnost kod žena. Muškarci pre lečenja treba da zatraže savet o efektivnom očuvanju plodnosti.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lorlatinib ima umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Treba biti oprezan pri upravljanju vozilima ili rukovanju mašinama budući da su kod pacijenata uočena dejstva na CNS (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije bile su hiperholesterolemija (81,1%), hipertrigliceridemija (67,2%), edem (55,7%), periferna neuropatija (43,7%), povećanje telesne mase (30,9%), kognitivna dejstva (27,7%), zamor (27,3%), artralgiya (23,5%), dijareja (22,9%) i dejstva na raspoloženje (21,0%).

Ozbiljne neželjene reakcije su prijavljene kod 7,4% pacijenata koji su primali lorlatinib. Najčešće ozbiljne neželjene reakcije na lek bile su kognitivna dejstva i pneumonitis.

Kod 20,0% pacijenata koji su primali lorlatinib došlo je do smanjenja doze usled neželjenih reakcija. Najčešće neželjene reakcije koje su dovele do smanjenja doze bile su edem i periferna neuropatija. Kod 3,2% pacijenata koji su primali lorlatinib došlo je do trajnog prekida terapije usled neželjenih reakcija. Najčešće neželjene reakcije koje su dovele do trajnog prekida terapije bile su kognitivna dejstva, periferna neuropatija, pneumonitis i psihotični efekti.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 2 prikazuje neželjene reakcije do kojih je došlo kod 476 odraslih pacijenata sa uznapredovalim nemikrocelularnim kancerom pluća lečenih lorlatinibom od 100 mg jednom dnevno u okviru studije A (N=327) i studije CROWN (N=149).

Neželjene reakcije navedene u tabeli 2 prikazane su prema klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalosti, a definisane su na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$). Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućoj medicinskoj ozbiljnosti.

Tabela 2. Neželjene reakcije

Klasa sistema organa i neželjena reakcija	Kategorija učestalosti	Svi stepeni %	Stepen 3-4 %
Poremećaji krvi i limfnog sistema Anemija	Veoma često	18,5	4,2
Poremećaji metabolizma i ishrane Hiperholesterolemija ^a Hipertrigliceridemija ^b Hiperglikemija	Veoma često Veoma često Često	81,1 67,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Psijhijatrijski poremećaji Promene raspoloženja ^c Psihotični efekti ^d Promene u mentalnom stanju	Veoma često Često Često	21,0 6,5 2,0	1,5 0,4 1,7
Poremećaji nervnog sistema Kognitivna dejstva ^e Periferna neuropatija ^f Glavobolja Dejstva na govor ^g	Veoma često Veoma često Veoma često Često	27,7 43,7 17,9 8,2	2,9 2,7 0,6 0,6
Poremećaji oka Poremećaj vida ^h	Veoma često	17,2	0,2
Vaskularni poremećaji Hipertenzija	Veoma često	13,0	6,1
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji Pneumonitis ⁱ	Često	1,9	0,6
Gastrointestinalni poremećaji Dijareja Mučnina Konstipacija	Veoma često Veoma često Veoma često	22,9 17,6 17,4	1,5 0,6 0,2
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Osip ^j	Veoma često	13,7	0,2
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva Artralgija Mijalgija ^k	Veoma često Veoma često	23,5 19,3	0,8 0,2
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene Edem ^l Zamor ^m	Veoma često Veoma često	55,7 27,3	2,7 1,3
Ispitivanja Povećana telesna masa Povećane vrednosti lipaze Povećane vrednosti amilaze Produžavanje PR-a na	Veoma često Veoma često Veoma često Povremeno	30,9 12,4 11,3 0,8	10,1 6,9 2,7 0

Neželjene reakcije koje predstavljaju isti medicinski koncept ili stanje grupisane su zajedno i prijavljene kao jedna neželjena reakcija u prethodnoj tabeli. Pojmovi koji su zaista prijavljeni u studijama i koji doprinose relevantnoj neželjenoj reakciji navedeni su u zagradama u nastavku.

- ^a Hiperholesterolemija (uključujući povećanu vrednost holesterola u krvi, hiperholesterolemiju).
- ^b Hipertrigliceridemija (uključujući povećanu vrednost triglicerida u krvi, hipertrigliceridemiju).
- ^c Dejstva na raspoloženje (uključujući afektivni poremećaj, afektivnu nestabilnost, agresiju, agitaciju, ljutnju, anksioznost, bipolarni I poremećaj, depresivno raspoloženje, depresiju, depresivni simptom, euforično raspoloženje, razdražljivost, maniju, izmenjeno raspoloženje, nagle promene raspoloženja, napad panike, promenu ličnih osobina, stres).
- ^d Psihitični efekti (uključujući slušnu halucinaciju, halucinaciju, vizuelnu halucinaciju).
- ^e Kognitivna dejstva (uključujući događaje iz klase sistema organa „Poremećaji nervnog sistema“: amneziju, kognitivni poremećaj, demenciju, poremećaj pažnje, oštećenje memorije, oštećenje mentalnih funkcija, kao i događaje iz klase sistema organa „Psihijatrijski poremećaji“: poremećaj nedostatka pažnje/hiperaktivnosti, stanje konfuzije, delirijum, dezorijentisanost, poremećaj čitanja). U okviru ovih dejstava, češće su prijavljivani pojmovi iz klase sistema organa „Poremećaji nervnog sistema“ nego pojmovi iz klase sistema organa „Psihijatrijski poremećaji“.
- ^f Periferna neuropatija (uključujući osećaj pečenja, dizesteziju, mravinjanje, poremećaj hoda, hipoestezija, motornu disfunkciju, slabost mišića, neuralgiju, perifernu neuropatiju, neurotoksičnost, paresteziju, perifernu motornu neuropatiju, perifernu senzornu neuropatiju, paralizu peronealnog živca, senzorni poremećaj).
- ^g Dejstva na govor (dizartrija, usporen govor, poremećaj govora).
- ^h Poremećaj vida (uključujući diplopiju, fotofobiju, fotopsiju, zamagljen vid, smanjenje oštine vida, oštećenje vida, zamućenja u vidnom polju).
- ⁱ Pneumonitis (uključujući intersticijalnu bolest pluća, mrlju na plućima, pneumonitis).
- ^j Osip (uključujući akneiformni dermatitis, makulopapularni osip, pruritus, osip).
- ^k Mijalgija (uključujući mišićno-skeletni bol, mijalgiju).
- ^l Edem (uključujući generalizovani edem, edem, periferni edem, periferni otok, otok).
- ^m Zamor (uključujući asteniju, zamor).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Hiperholesterolemija/hipertrigliceridemija

Neželjene reakcije povećanja vrednosti holesterola u serumu prijavljene su kod 81,1%, a povećanja vrednosti triglicerida kod 67,2% pacijenata. Među njima, blage ili umerene neželjene reakcije hiperholesterolemije javile su se kod 62,8% pacijenata, a blage ili umerene neželjene reakcije hipertrigliceridemije kod 47,9% pacijenata (videti odeljak 4.4). Medijana vremena do nastanka hiperholesterolemije i hipertrigliceridemije iznosila je 15 dana (raspon za hiperholesterolemiju: od 1 do 784 dana; raspon za hipertrigliceridemiju: od 1 do 796 dana). Medijana trajanja hiperholesterolemije iznosila je 451 dan, a hipertrigliceridemije 427 dana.

Dejstva na centralni nervni sistem

Neželjene reakcije povezane sa CNS-om primarno su predstavljale kognitivna dejstva (27,7%), dejstva na raspoloženje (21,0%), dejstva na govor (8,2%) i psihitični efekti (6,5%) i generalno su bile blage, prolazne i spontano reverzibilne nakon odlaganja doze i/ili smanjenja doze (videti odeljke 4.2 i 4.4). Najčešće kognitivno dejstvo bilo kog stepena bilo je oštećenje memorije (11,3%), a najčešće reakcije stepena 3 ili 4 bile su stanje konfuzije i kognitivni poremećaj (1,7% odnosno 0,8%). Najčešće dejstvo na raspoloženje bilo kog stepena bila je anksioznost (6,5%), a najčešće reakcije stepena 3 i 4 bile su razdražljivost i depresija (0,8% odnosno 0,4%). Najčešće dejstvo na govor bilo kog stepena bilo je dizartrija (4,0%), a reakcije stepena 3 ili 4 bile su dizartrija, usporen govor i poremećaj govora (svaka 0,2%). Najčešći psihitični efekat bilo kog stepena bila je halucinacija (3,7%), dok su najčešće neželjene reakcije stepena 3 ili 4 bile halucinacija, zvučna halucinacija i vizuelna halucinacija (svaka 0,3%). Medijana vremena, do nastanka kognitivnih promena iznosila je 109 dana, do uticaja na raspoloženje iznosila je 43 dana, do uticaja na govor iznosila je 49 dana i do psihitičnih efekata iznosila je 23 dana. Medijana trajanja kognitivnih dejstava iznosila je 223 dana, dejstava na raspoloženje iznosila je 143 dana, dejstava na govor iznosila je 147 dana i psihitičnih efekata iznosila je 74 dana.

Hipertenzija

Hipertenzija, kao neželjena reakcija, prijavljena je kod 13 % pacijenata uključenih u studiju A i CROWN (B7461006). Među njima su se blage ili umerene neželjene reakcije hipertenzije pojavile kod 6,9 % pacijenata (videti odeljak 4.4). Medijana vremena do pojave hipertenzije iznosila je 208 dana (opseg: 1 do 1028 dana). Medijana trajanja hipertenzije iznosila je 219 dana.

Hiperglikemija

Hiperglikemija, kao neželjena reakcija, prijavljena je kod 9,2 % pacijenata uključenih u studiju A i CROWN (B7461006). Među njima su se blage ili umerene neželjene reakcije hiperglikemije pojavile kod 6,1% pacijenata (videti odeljak 4.4). Medijana vremena do pojave hiperglikemije iznosila je 145 dana (opseg: 1 do 1058 dana). Medijana trajanja hiperglikemije iznosila je 113 dana.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Terapija predoziranja ovim lekom sastoji se od primene opštih suportivnih mera. Zbog dozno zavisnog dejstva na PR interval, preporučuje se praćenje EKG nalaza. Ne postoji antidot za lorlatinib.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; inhibitori anaplastične limfomske kinaze (ALK)

ATC šifra: L01ED05

Mehanizam dejstva

Lorlatinib predstavlja selektivni ATP (adenozin trifosfat) kompetitivni inhibitor ALK i c-ros onkogen 1 (ROS1) tirozin kinaza.

U prekliničkim studijama, lorlatinib je inhibirao katalitičke aktivnosti nemutiranog ALK i klinički relevantnih mutiranih ALK kinaza u testovima zasnovanim na rekombinantnim enzimima i ćelijama. Lorlatinib je pokazao izrazito antitumorsko dejstvo kod miševa sa tumorskim ksenograftima koji izražavaju EML4 (engl. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) fuzije sa varijantom ALK 1 (v1), uključujući ALK mutacije L1196M, G1269A, G1202R i I1171T. Poznato je da dve od ovih ALK mutacija, G1202R i I1171T, omogućavaju rezistentnost na alektinib, brigatinib, ceritinib i krizotinib. Lorlatinib je takođe pokazao sposobnost prodiranja kroz krvno-moždanu barijeru. Lorlatinib je pokazao dejstvo kod miševa sa ortotopnim implantatima tumora na mozgu EML4-ALK ili EML4-ALK^{L1196M}.

Klinička efikasnost

Prethodno nelečen ALK pozitivan uznapredovali NSCLC (studija CROWN)

Efikasnost lorlatiniba pri lečenju pacijenata sa ALK pozitivnim NSCLC-om koji nisu prethodno primili sistemsku terapiju za metastatsku bolest ustanovljena je u otvorenoj, randomizovanoj, aktivno kontrolisanoj, multicentričnoj studiji B7461006 (studija CROWN). Bilo je potrebno da pacijenti imaju funkcionalni status 0–2 prema grupi Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) i ALK pozitivan NSCLC identifikovan testom VENTANA ALK (D5F3) CDx. Neurološki stabilni pacijenti sa lečenim ili nelečenim asimptomatskim metastazama na CNS-u, uključujući leptomeningealne metastaze, ispunjavali su uslove. Bilo je neophodno da pacijenti završe radioterapiju, uključujući stereotaksičko ozračivanje ili delimično ozračivanje mozga u okviru 2 nedelje pre randomizacije; ozračivanje celog mozga u okviru 4 nedelje pre randomizacije.

Pacijenti su randomizovani u grupu koja dobija lorlatinib u dozi od 100 mg oralnim putem jednom dnevno ili u grupu koja dobija krizotinib u dozi od 250 mg oralnim putem dva puta dnevno, u odnosu 1:1. Randomizacija je stratifikovana po etničkom poreklu (azijsko u odnosu na neazijsko) i prisustvu ili odsustvu metastaza na CNS-u na početku ispitivanja. Lečenje u obe grupe bilo je nastavljeno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Glavni parametar praćenja ishoda efikasnosti bilo je preživljavanje bez progresije (engl. *progression-free survival* – PFS) utvrđeno slepim nezavisnim centralnim pregledom (engl. *Blinded Independent Central Review* – BICR) u skladu sa pravilima *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) verzije 1.1 (v1.1). Dodatni parametri praćenja efikasnosti bili su ukupno preživljavanje (engl. *overall survival* – OS), PFS prema proceni istraživača, PFS2 i povezani podaci koji se odnose na procenu tumora prema BICR-u, uključujući stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate* – ORR), trajanje odgovora (engl. *duration of response* – DOR) i vreme do intrakranijalne progresije (engl. *time to intracranial progression* – IC-TTP). Kod pacijenata sa metastazama na CNS-u na početku ispitivanja, dodatni parametri praćenja ishoda bili su stopa intrakranijalnog objektivnog odgovora (engl. *intracranial objective response rate* – IC-ORR) i intrakranijalno trajanje odgovora (engl. *intracranial duration of response* – IC-DOR), sve prema BICR-u.

Ukupno 296 pacijenata randomizovano je u grupu za lorlatinib (n=149) ili krizotinib (n=147). Demografske karakteristike ukupne populacije studije bile su: medijana starosti 59 godina (raspon: od 26 do 90 godina), starost ≥ 65 godina (35%), 59% žena, 49% pripadnika bele rase, 44% Azijata i 0,3% pripadnika crne rase. Većina pacijenata imala je adenokarcinom (95%) i nikad nisu bili pušači (59%). Metastaze na centralnom nervnom sistemu koje su utvrdili BICR neuroradiolozi bile su prisutne kod 26% (n=78) pacijenata: među njima, 30 pacijenata imalo je merljive lezije CNS-a.

Rezultati studije CROWN su objedinjeni su u tabeli 3. Kod tačke preseka podataka, podaci za OS i PFS2 nisu bili završeni.

Tabela 3. Rezultati o ukupnoj efikasnosti u studiji CROWN

Parametar praćenja efikasnosti	Lorlatinib N=149	Krizotinib N=147
Medijana perioda praćenja, meseci (95% CI) ^a	18 (16, 20)	15 (13, 18)
Preživljavanje bez progresije prema BICR-u		
Broj pacijenata sa događajem, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Progresivna bolest, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
Smrt, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Medijana, meseci (95% CI) ^a	NP (NP, NP)	9 (8, 11)
Hazard ratio (95% CI) ^b	0,28 (0,19, 0,41)	
p-vrednost [*]	< 0,0001	
Ukupno preživljavanje		
Broj pacijenata sa događajem, n (%)	23 (15%)	28 (19%)
Medijana, meseci (95% CI) ^a	NP (NP, NP)	NP (NP, NP)
Odnos rizika (95% CI) ^b	0,72 (0,41, 1,25)	

Parametar praćenja efikasnosti	Lorlatinib N=149	Krizotinib N=147
Preživljavanje bez progresije prema INV-u		
Broj pacijenata sa događajem, n (%)	40 (27%)	104 (71%)
Progresivna bolest, n (%)	34 (23%)	99 (67%)
Smrt, n (%)	6 (4%)	5 (3%)
Medijana, meseci (95% CI) ^a	NP (NP, NP)	9 (7, 11)
<i>Hazard ratio</i> (95% CI) ^b	0,21 (0,14, 0,31)	
p-vrednost [*]	< 0,0001	
Ukupan odgovor prema BICR-u		
Stopa ukupnog odgovora, n (%)	113 (76%)	85 (58%)
(95% CI) ^c	(68, 83)	(49, 66)
Vreme do intrakranijalne progresije		
Medijana, meseci (95% CI) ^a	NP (NP, NP)	16,6 (11, NP)
<i>Hazard ratio</i> (95% CI) ^b	0,07 (0,03, 0,17)	
Trajanje odgovora		
Broj osoba sa odgovorom	113	85
Medijana, meseci (95% CI) ^a	NP (NP, NP)	11 (9, 13)
Ukupni intrakranijalni odgovor kod pacijenata sa merljivim lezijama CNS-a na početku ispitivanja		
	N=17	N=13
Stopa intrakranijalnog odgovora, n (%)	14 (82%)	3 (23%)
(95% CI) ^c	(57, 96)	(5, 54)
Stopa potpunog odgovora	71%	8%
Trajanje odgovora		
Broj osoba sa odgovorom	14	3
Medijana, meseci (95% CI) ^a	NP (NP, NP)	10 (9, 11)
Ukupni intrakranijalni odgovor kod pacijenata sa merljivim ili nemerljivim lezijama CNS-a na početku ispitivanja		
	N=38	N=40
Stopa intrakranijalnog odgovora, n (%)	25 (66%)	8 (20%)
(95% CI) ^c	(49, 80)	(9, 36)
Stopa potpunog odgovora	61%	15%
Trajanje odgovora		
Broj osoba sa odgovorom	25	8
Medijana, meseci (95% CI) ^a	NP (NP, NP)	9 (6, 11)

Skraćenice: BICR = slepi nezavisni centralni pregled (engl. *Blinded Independent Central Review* – BICR); CI = interval pouzdanosti (engl. confidence interval – CI); CNS = centralni nervni sistem; INV = procena istraživača; N/n = broj pacijenata; NP = nije procenjivo.

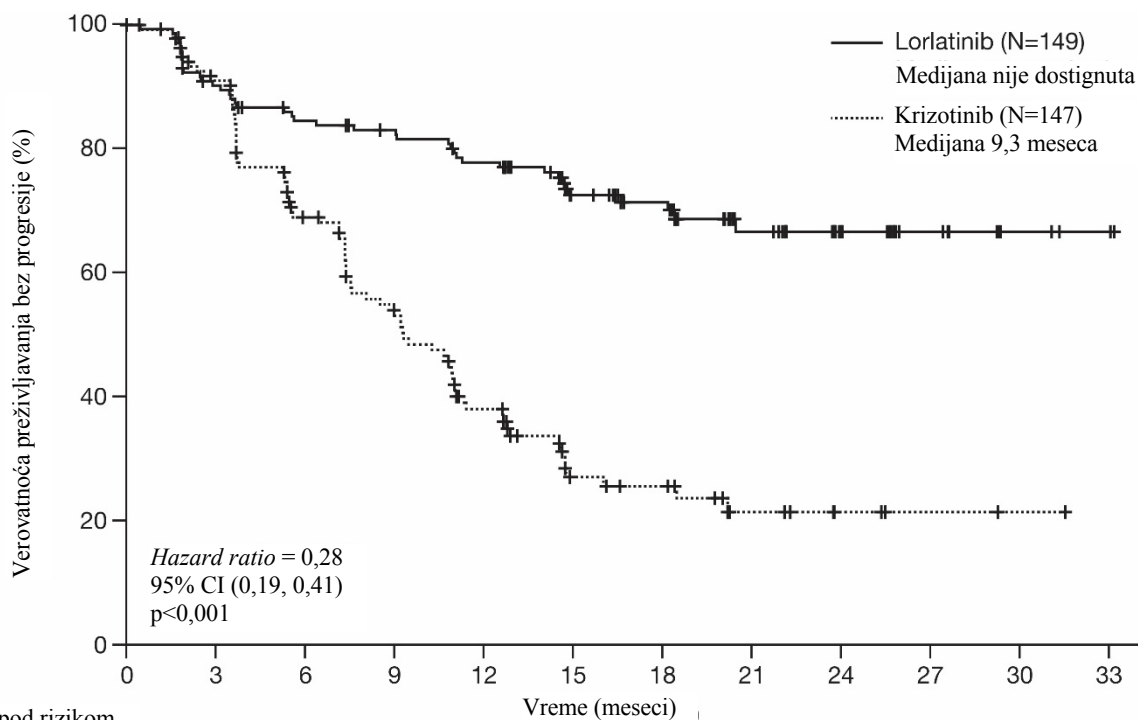
* p-vrednost zasnovana na 1-stranom stratifikovanom log rank testu.

^a Na osnovu *Brookmeyer*-ove i *Crowley*-ove metode.

^b *Hazard ratio* na osnovu *Cox*-ovog modela proporcionalnih rizika; prema proporcionalnim rizicima, *hazard ratio* < 1 ukazuje na smanjenje stope rizika u korist lorlatiniba.

^c Primenom egzaktnog metoda na osnovu binomne raspodele.

Slika 1. Kaplan-Meier-ov grafikon preživljavanja bez progresije prema slepom nezavisnom centralnom pregledu u studiji CROWN



Br. pod rizikom

Lorlatinib	149	129	118	113	105	73	59	33	20	11	4	2
Krizotinib	147	120	84	62	39	19	16	8	4	2	1	0

Skraćenice: CI = interval pouzdanosti; N/No. = broj pacijenata.

Korist od lečenja lorlatinibom bila je uporediva u svim podgrupama karakteristika vezanih za pacijente i bolest na početku ispitivanja, uključujući pacijente sa metastazama na CNS-u na početku ispitivanja (n=38, HR=0,2, 95% CI: 0,10–0,43) i pacijente bez metastaza na CNS-u na početku ispitivanja (n=111, OR=0,32, 95% CI: 0,20–0,49).

ALK pozitivan uznapredovali NSCLC ranije lečen inhibitorom ALK kinaze

Primena lorlatiniba u lečenju ALK pozitivnog, uznapredovalog nemikrocelularnog kancera pluća nakon lečenja najmanje jednim inhibitorom ALK tirozin kinaze druge generacije ispitivana je u studiji A, multicentričnoj studiji faze 1/2 sa jednom grupom pacijenata. Ukupno 139 pacijenata sa ALK pozitivnim, uznapredovalim nemikrocelularnim kancerom pluća nakon lečenja najmanje jednim inhibitorom ALK tirozin kinaze druge generacije uključeno je u deo studije faze 2. Pacijenti su kontinuirano primali lorlatinib oralnim putem u preporučenoj dozi od 100 mg jednom dnevno.

Primarni parametar praćenja efikasnosti u delu studije faze 2 bio je ORR, uključujući intrakranijalni (engl. *intracranial* – IC) ORR, prema nezavisnom centralnom pregledu (engl. *Independent Central Review* – ICR) u skladu sa modifikovanim RECIST-om v. 1.1. Sekundarni parametri praćenja uključivali su DOR, IC-DOR, vreme do tumorskog odgovora (engl. *time-to-tumour response* – TTR) i PFS.

Demografski podaci 139 pacijenata sa ALK pozitivnim, uznapredovalim nemikrocelularnim kancerom pluća nakon lečenja najmanje jednim inhibitorom ALK tirozin kinaze druge generacije, pokazuju da je među njima bilo 56% žena, 48% pripadnika bele rase, 38% osoba azijskog porekla, a medijana starosti je bila 53 godine (raspon: 29–83 godine) dok je 16% pacijenata imalo ≥ 65 godina. Kod 96% pacijenata, funkcionalni status prema ECOG-u na početku studije iznosio je 0 ili 1. Na početku studije metastaze na mozgu bile su prisutne kod 67% pacijenata. Od 139 pacijenata, 20% je prethodno primilo 1 inhibitor ALK tirozin kinaze, isključujući krizotinib, 47% je prethodno primilo 2 inhibitora ALK tirozin kinaze, a 33% je prethodno primilo 3 ili više inhibitora ALK tirozin kinaze.

Glavni rezultati efikasnosti za studiju A navedeni su u tabelama 4 i 5.

Tabela 4. Ukupni rezultati efikasnosti u studiji A prema prethodnoj terapiji

Parametar praćenja efikasnosti	Jedan prethodni ALK TKI^a sa prethodnom hemioterapijom ili bez nje (N = 28)	Dva ili više prethodnih ALK TKI sa prethodnom hemioterapijom ili bez nje (N = 111)
Stopa objektivnog odgovora ^b (95% CI)	42,9% (24,5; 62,8)	39,6% (30,5; 49,4)
Potpun odgovor, n	1	2
Delimičan odgovor, n	11	42
Trajanje odgovora Medijana, meseci (95% CI)	5,6 (4,2; ND)	9,9 (5,7; 24,4)
Preživljavanje bez progresije bolesti Medijana, meseci (95% CI)	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)

Skraćenice: ALK = anaplastična limfomska kinaza; CI = interval pouzdanosti; ICR = nezavisni centralni pregled; N/n = broj pacijenata; ND = nije dostignuto; TKI = inhibitor tirozin kinaze.

^a Alektinib, brigatinib ili ceritinib.

^b Prema ICR-u.

Tabela 5. Intrakranijalni* rezultati efikasnosti u studiji A prema prethodnoj terapiji

Parametar praćenja efikasnosti	Jedan prethodni ALK TKI^a sa prethodnom hemioterapijom ili bez nje (N = 9)	Dva ili više prethodnih ALK TKI sa prethodnom hemioterapijom ili bez nje (N = 48)
Stopa objektivnog odgovora ^b (95% CI)	66,7% (29,9; 92,5)	52,1% (37,2; 66,7)
Potpun odgovor, n	2	10
Delimičan odgovor, n	4	15
Trajanje intrakranijalnog odgovora Medijana, meseci (95% CI)	ND (4,1; ND)	12,4 (6,0; ND)

Skraćenice: ALK = anaplastična limfomska kinaza; CI = interval pouzdanosti; ICR = nezavisni centralni pregled; N/n = broj pacijenata; ND = nije dostignuto; TKI = inhibitor tirozin kinaze.

* Kod pacijenata sa najmanje jednom merljivom metastazom na mozgu na početku studije.

^a Alektinib, brigatinib ili ceritinib.

^b Prema ICR-u.

U populaciji ukupne efikasnosti od 139 pacijenata, 56 pacijenata je imalo potvrđen objektivni odgovor prema ICR-u sa medijanom TTR-a od 1,4 meseca (raspon: od 1,2 do 16,6 meseci). OOR za osobe azijskog porekla iznosio je 49,1% (95% CI: 35,1; 63,2) i 31,5% za osobe koje nisu azijskog porekla (95% CI: 21,1; 43,4). Kod 31 pacijenta sa potvrđenim IC objektivnim tumorskim odgovorom i najmanje jednom merljivom metastazom na mozgu na početku studije prema ICR-u, medijana IC-TTR-a iznosila je 1,4 meseca (raspon: od 1,2 do 16,2 meseca). IC-ORR iznosio je 54,5% za osobe azijskog porekla (95% CI: 32,2; 75,6) i 46,4% za osobe koje nisu azijskog porekla (95% CI: 27,5; 66,1).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Lorviqua u svim podgrupama pedijatrijske populacije kod karcinoma pluća (mikrocelularnog i nemikrocelularnog karcinoma) (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Za ovaj lek je izdata „uslovna dozvola za lek“.

To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom leku.

Evropska agencija za lekove će najmanje jednom godišnje procenjivati nove informacije o ovom leku i ažuriraće Sažetak karakteristika leka ukoliko je neophodno.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Maksimalne koncentracije lorlatiniba u plazmi dostignute su brzo, sa medijanom T_{max} od 1,2 sata nakon primene pojedinačne doze od 100 mg i 2,0 sata nakon više doza od 100 mg jednom dnevno.

Nakon oralne primene tableta lorlatiniba, srednja apsolutna bioraspodljivost iznosi 80,8% (90% CI: 75,7, 86,2) u poređenju sa intravenskom primenom.

Primena lorlatiniba sa visokokalorijskim obrokom koji ima visok sadržaj masti izazvala je 5% veću izloženost u odnosu na primenu natašte. Lorlatinib može da se primenjuje uz obrok ili nezavisno od njega.

Uz dozu od 100 mg jednom dnevno, geometrijska srednja vrednost (% koeficijent varijacije [CV]) maksimalne koncentracije u plazmi iznosila je 577 (42) nanogram/mL, a PIK_{24} je iznosio 5650 (39) nanogram·h/mL kod pacijenata sa kancerom. Geometrijska srednja vrednost (% CV) klirensa nakon oralne primene iznosila je 17,7 (39) L/h.

Distribucija

In vitro vezivanje lorlatiniba za proteine humane plazme iznosi 66% sa umerenim vezivanjem za albumin ili za α_1 -kiseli glikoprotein.

Biotransformacija

Kod ljudi, lorlatinib podleže oksidaciji i glukuronidaciji kao primarnim metaboličkim putevima. *In vitro* podaci ukazuju na to da se lorlatinib primarno metaboliše putem CYP3A4 i UGT1A4, uz manje učestvovanje CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 i UGT1A3.

U plazmi je uočeno da je metabolit lorlatiniba nastao uz učešće benzoewe kiseline, koji se dobija oksidativnim cepanjem amidnih i aromatičnih etarskih veza lorlatiniba, glavni metabolit odgovoran za 21% cirkulišuće radioaktivnosti. Metabolit oksidativnog cepanja farmakološki je neaktivan.

Eliminacija

Nakon pojedinačne doze od 100 mg, poluvreme eliminacije lorlatiniba u plazmi iznosilo je 23,6 sati. Procenjeno efektivno poluvreme eliminacije lorlatiniba u plazmi u stanju ravnoteže nakon završetka autoindukcije iznosio je 14,83 sata. Nakon oralne primene radioaktivno obeležene doze lorlatiniba od 100 mg, srednja vrednost radioaktivnosti pronađene u urinu iznosila je 47,7%, a u stolici 40,9%, tako da je srednja vrednost ukupno pronađene radioaktivnosti iznosila 88,6%.

Nepromenjeni lorlatinib bio je glavna komponenta u humanoj plazmi i činio je 44% ukupne radioaktivnosti, a u stolici je činio 9,1% ukupne radioaktivnosti. U urinu je detektovano manje od 1% nepromenjenog lorlatiniba.

Dodatno, lorlatinib je induktor putem humanog receptora za pregnan X (engl. *pregnane-X-receptor*, PXR) i humanog konstitutivnog receptora za androstan (engl. *constitutive androstane receptor*, CAR).

Linearnost/nelinearnost

Pri primeni pojedinačne doze u rasponu doza od 10 do 200 mg, sistemska izloženost (vrednosti PIK_{inf} i C_{max}) lorlatinibu povećavala se u zavisnosti od doze. Nema dovoljno podataka o primeni doze u rasponu od 10 do 200 mg, ali nije uočeno odstupanje od linearnosti za vrednosti PIK_{inf} i C_{max} nakon pojedinačne doze.

Nakon višestruke primene doze jednom dnevno, vrednost C_{max} lorlatiniba se povećavala srazmerno primenjenoj dozi, dok se vrednost PIK_{tau} povećavala neznatno manje nego srazmerno, kod primene doze u rasponu od 10 do 200 mg jednom dnevno.

Pored toga, izloženosti lorlatinibu u plazmi u stanju ravnoteže manje su od onih koje se očekuju kod farmakokinetike pojedinačne doze, što ukazuje na neto efekat autoindukcije koji zavisi od vremena.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da se lorlatinib metaboliše u jetri, oštećenje funkcije jetre će verovatno povećati koncentracije lorlatiniba u plazmi. Sprovedene kliničke studije nisu uključivale pacijente kod kojih je AST ili ALT $> 2,5 \times ULN$, ukoliko je kao posledica postojećeg maligniteta $> 5,0 \times ULN$ ili ako je ukupni bilirubin $> 1,5 \times ULN$. Populacione farmakokinetičke analize pokazale su da se izloženost lorlatinibu nije klinički značajno promenila kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre ($n = 50$). Ne preporučuje se prilagođavanje doze za pacijente sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Nisu dostupne informacije za pacijente sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Manje od 1% primenjene doze detektuje se u urinu kao nepromenjeni lorlatinib. Populacione farmakokinetičke analize pokazale su da se izloženost lorlatinibu u plazmi u stanju ravnoteže i C_{max} vrednosti blago povećavaju uz pogoršanje funkcije bubrega u odnosu na funkciju bubrega sa početka ispitivanja. Na osnovu studija o oštećenju funkcije bubrega ne preporučuje se prilagođavanje početne doze za pacijente sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega [eGFR zasnovan na *Modification of Diet in Renal Disease Study equation (MDRD)* izvedeni eGFR (u mL/min/1.73 m²) x izmerena površina tela/1,73 ≥ 30 mL/min). U ovoj studiji vrednost PIK lorlatiniba se povećala za 41% kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (apsolutni eGFR < 30 mL/min) u poređenju sa ispitanicima sa očuvanom funkcijom bubrega (apsolutni eGFR ≥ 90 mL/min). Smanjena doza lorlatiniba se preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega, npr. kao početnu dozu uzeti 75 mg oralno, jednom dnevno (videti odeljak 4.2). Nisu dostupne informacije za pacijente na dijalizi.

Starost, pol, rasa, telesna masa i fenotip

Populacione farmakokinetičke analize kod pacijenata sa uznapredovalim nemikrocelularnim kancerom pluća i kod zdravih dobrovoljaca pokazuju da starost, pol, rasa, telesna masa i fenotipovi za CYP3A5 i CYP2C19 nemaju klinički značajan uticaj.

Elektrofiziologija srca

U studiji A, 2 pacijenta (0,7%) imala su apsolutne vrednosti za Fredericia korigovani QTc (QTcF) > 500 ms, dok je 5 pacijenata (1,8%) imalo promenu vrednosti QTcF od početne vrednosti > 60 ms.

Pored toga, dejstvo pojedinačne oralne doze lorlatiniba (50 mg, 75 mg i 100 mg), uz primenu 200 mg itrakonazola jednom dnevno i bez primene 200 mg itrakonazola jednom dnevno, procenjeno je u dvosmernoj unakrsnoj studiji sprovedenoj kod 16 zdravih dobrovoljaca. U ovoj studiji nisu uočena povećanja srednje vrednosti QTc pri srednjim vrednostima zabeleženih koncentracija lorlatiniba.

Kod 295 pacijenata koji su primali lorlatinib u preporučenoj dozi od 100 mg jednom dnevno i uradili EKG nalaz tokom studije A, lorlatinib je ispitivan u populaciji pacijenata koja je isključivala osobe koje su imale QTc interval > 470 ms. U populaciji studije, maksimalna srednja vrednost promene od početne vrednosti za PR interval iznosila je 16,4 ms (dvostrani 90% gornji CI je 19,4 ms) (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.8). Među njima, 7 pacijenata je imalo početnu vrednost PR > 200 ms. Od 284 pacijenta sa PR intervalom < 200 ms, 14% je imalo produženje PR intervala \geq 200 ms nakon uvođenja lorlatiniba. Produženje PR intervala pokazalo je zavisnost od koncentracije. Atrioventrikularni blok je zabeležen kod 1,0% pacijenata.

Kod pacijenata kod kojih se razvije produženje PR intervala može biti neophodno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost ponovljene doze

Glavne uočene toksičnosti bile su zapaljenja različitih tkiva (kože i grlića materice kod pacova i pluća, dušnika, kože, limfnih čvorova i/ili usne duplje, uključujući mandibularnu kost, kod pasa; povezane sa povećanim koncentracijama belih krvnih zrnaca, fibrinogena i/ili globulina i sniženim vrednostima albumina) i promene u pankreasu (sa povećanim vrednostima amilaze i lipaze), hepatobilijarnom sistemu (sa povećanim vrednostima jetrenih enzima), muškom reproduktivnom sistemu, kardiovaskularnom sistemu, bubrezima i gastrointestinalnom traktu, perifernim nervima i centralnom nervnom sistemu (potencijal za oštećenje kognitivnih funkcija) pri dozi koja odgovara kliničkoj izloženosti ljudi pri preporučenom doziranju. Promene u krvnom pritisku i srčanoj frekvenciji, kao i QRS kompleksu i PR intervalu bile su takođe uočene kod životinja nakon akutnog doziranja (pri izloženosti približno 2,6 puta većoj od kliničke izloženosti ljudi pri dozi od 100 mg nakon pojedinačne doze na osnovu vrednosti C_{max}). Svi nalazi ciljnih organa sa izuzetkom hiperplazije hepatičnog žučnog puta bili su delimično do potpuno reverzibilni.

Genotoksičnost

Lorlatinib nema mutagena svojstva, ali ima aneugena svojstva *in vitro* i *in vivo* sa nivoom pri kom nije uočeno dejstvo za aneugenost koja je približno 16,5 puta veća od kliničke izloženosti ljudi pri dozi od 100 mg na osnovu PIK vrednosti.

Karcinogenost

Nisu sprovedene studije o karcinogenosti lorlatiniba.

Reproduktivna toksičnost

Kod pacova i pasa uočene su degeneracija semenih kanalića i/ili atrofija u testisima i epididimne promene (zapaljenje i/ili vakuolizacija). Kod pasa uočena je minimalna do blaga žlezdana atrofija prostate pri dozi koja odgovara kliničkoj izloženosti ljudi pri preporučenom doziranju. Dejstva na muške reproduktivne organe bila su delimično do potpuno reverzibilna.

U studijama embriofetalne toksičnosti sprovedenim na pacovima i zečevima, uočene su povećana smrtnost embriona, smanjena telesna masa fetusa i malformacije. Morfološke abnormalnosti fetusa uključivale su zaokrenute udove, polidaktiliju, gastrošizu, malformaciju bubrega, kupolastu glavu, visoko nepce i dilataciju ventrikula mozga. Izloženost pri najmanjim dozama koja je dovela do embriofetalnih dejstava kod životinja odgovarala je kliničkoj izloženosti ljudi pri dozi od 100 mg na osnovu PIK vrednosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lorviqua, 25 mg, film tablete

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna

Kalcijum-hidrogenfosfat

Natrijum-skrobglikolat (tip A)

Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete:

Opadry® II 33G200010 Tan, sastava:

Hipromeloza

Laktoza, monohidrat

Makrogol

Triacetin

Titan-dioksid (E171)

Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

Lorviqua, 100 mg, film tablete

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna

Kalcijum-hidrogenfosfat

Natrijum-skrobglikolat (tip A)

Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete:

Opadry® II 33G200003 Lavender, sastava:

Hipromeloza

Laktoza, monohidrat

Makrogol

Triacetin

Titan-dioksid (E171)

Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Tri (3) godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Lorviqua, 25 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC blister sa aluminijumskom folijom u kome se nalazi 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 9 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 90 film tableta) i Uputstvo za lek.

Lorviqua, 100 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC blister sa aluminijumskom folijom u kome se nalazi 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PFIZER SRB D.O.O., Trešnjiog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Lorviqua, 25 mg, film tablete: 515-01-00701-23-001

Lorviqua, 100 mg, film tablete: 515-01-00702-23-001

Za ovaj lek je izdata „uslovna dozvola za lek“ na period od 12 meseci.

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 12.04.2021.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.11.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2023.