

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lorviqua 25 mg potahované tablety
Lorviqua 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lorviqua 25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lorlatinibum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát laktózy 1,58 mg.

Lorviqua 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lorlatinibum 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát laktózy 4,20 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Lorviqua 25 mg potahované tablety

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

Lorviqua 100 mg potahované tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lorviqua je v monoterapii indikována k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na anaplastickou lymfomovou kinázu (ALK), u nichž došlo k progresi onemocnění po:

- léčbě alektinibem nebo ceritinibem jako první léčbě inhibitory tyrozinkináz (TKI) ALK; nebo
- léčbě krizotinibem a nejméně jedním dalším ALK TKI.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Doporučená dávka je 100 mg lorlatinibu užívaná perorálně jednou denně.

Doba trvání léčby

S léčbou lorlatinibem se doporučuje pokračovat tak dlouho, dokud z ní má pacient klinický přínos bez nepřijatelné toxicity.

Zpožděná nebo vynechaná dávka

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

Úprava dávkování

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

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

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

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

Tabulka 1. Doporučené úpravy dávky lorlatinibu z důvodu nežádoucích účinků

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

Tabulka 1. Doporučené úpravy dávky lorlatinibu z důvodu nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek^a	Dávka lorlatinibu
Lehká hypertriacylglycerolemie (triacylglyceroly mezi 150 a 300 mg/dl nebo mezi 1,71 a 3,42 mmol/l) <u>NEBO</u> Středně závažná hypertriglyceridemie (triglyceridy mezi 301 a 500 mg/dl nebo mezi 3,43 a 5,7 mmol/l)	
Závažná hypercholesterolemie (cholesterol mezi 401 a 500 mg/dl nebo mezi 10,35 a 12,92 mmol/l) <u>NEBO</u> Závažná hypertriacylglycerolemie (triacylglyceroly mezi 501 a 1 000 mg/dl nebo mezi 5,71 a 11,4 mmol/l)	Zahajte hypolipidemickou léčbu; ^b pokud ji pacient již dostává, zvyšte dávku této léčby ^b v souladu s informacemi pro preskripci příslušného léku nebo přejděte na jinou hypolipidemickou léčbu ^b . Pokračujte bez přerušení v podávání lorlatinibu ve stejné dávce.
Život ohrožující hypercholesterolemie (cholesterol nad 500 mg/dl nebo nad 12,92 mmol/l) <u>NEBO</u> Život ohrožující hypertriacylglycerolemie (triacylglyceroly nad 1 000 mg/dl nebo nad 11,4 mmol/l)	Zahajte hypolipidemickou léčbu ^b nebo zvyšte dávku této léčby ^b v souladu s informacemi pro preskripci příslušného léku nebo přejděte na jinou hypolipidemickou léčbu ^b . Přerušete podávání lorlatinibu, a to až do poklesu hypercholesterolemie a/nebo hypertriacylglycerolemie na střední nebo lehký stupeň závažnosti. Znovu začněte podávat stejnou dávku lorlatinibu a zároveň maximalizujte hypolipidemickou léčbu ^b v souladu s informacemi pro preskripci příslušného léku. Pokud se navzdory maximálně intenzivní hypolipidemické léčbě ^b podávané v souladu s informacemi pro preskripci příslušného léku závažná hypercholesterolemie a/nebo hypertriacylglycerolemie vrátí, snižte dávku lorlatinib o 1 dávkový stupeň.
Účinky na centrální nervový systém (kognitivní změny, změny nálady nebo řeči)	
Stupeň 2: středně závažný <u>NEBO</u> Stupeň 3: závažný	Přerušete podávání, dokud toxicita neklesne na stupeň 1 nebo níže. Poté znovu začněte podávat lorlatinib v dávce snížené o 1 dávkový stupeň.
Stupeň 4: život ohrožující/vyžadující okamžitý zásah	Podávání lorlatinibu trvale ukončete.
Zvýšení lipázy/amylázy	
Stupeň 3: závažný <u>NEBO</u> Stupeň 4: život ohrožující/vyžadující okamžitý zásah	Přerušete podávání lorlatinibu, dokud se lipáza nebo amyláza nevrátí na výchozí hodnotu. Poté znovu začněte podávat lorlatinib v dávce snížené o 1 dávkový stupeň.
Intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida	
Stupeň 1: lehký <u>NEBO</u>	Přerušete podávání lorlatinibu, dokud se příznaky nevrátí na výchozí hodnoty, a zvažte zahájení podávání kortikosteroidů. Znovu začněte podávat

Tabulka 1. Doporučené úpravy dávky lorlatinibu z důvodu nežádoucích účinků

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

Tabulka 1. Doporučené úpravy dávky lorlatinibu z důvodu nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek ^a	Dávka lorlatinibu
Úplná AV blokáda	<p>Přerušete podávání lorlatinibu. Vezměte v úvahu účinky souběžně užívaných léčivých přípravků a vyšetřete a korigujte elektrolytickou nerovnováhu, která může PR interval prodlužovat. Odešlete pacienta na pozorování a monitorování srdeční činnosti. V případě závažných příznaků spojených s AV blokádou může být indikováno zavedení kardiostimulátoru. Pokud AV blokáda neodezní, je vhodné zvážit zavedení permanentního kardiostimulátoru.</p> <p>Pokud je zaveden kardiostimulátor, znovu zahajte podávání lorlatinibu v plné dávce. Pokud kardiostimulátor není zaveden, znovu začněte podávat lorlatinib v dávce snížené o 1 dávkový stupeň teprve poté, co příznaky odezní a PR interval je kratší než 200 ms.</p>
Další nežádoucí účinky	
Stupeň 1: lehký <u>NEBO</u> Stupeň 2: středně závažný	Zvažte udržení dávky na současné hladině nebo její snížení o 1 dávkový stupeň, podle toho, co je klinicky indikováno.
Vyšší než nebo rovno stupni 3: závažný	Přerušete podávání lorlatinibu, dokud příznaky neodezní na stupeň 2 nebo nižší či do výchozího stavu. Poté znovu začněte podávat lorlatinib v dávce snížené o 1 dávkový stupeň.

Zkratky: CTCAE = obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky; EKG = elektrokardiogram; HMG CoA = 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A; NCI = národní institut pro výzkum rakoviny (National Cancer Institute); ULN = horní mez normálu.

^a Kategorie stupňů vycházejí z klasifikace NCI CTCAE.

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

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

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

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

Porucha funkce ledvin

Z populační farmakokinetické analýzy nevyplývá potřeba úpravy dávky u pacientů s normální funkcí ledvin a s lehkou nebo středně těžkou ($CL_{cr}: \geq 30$ ml/min) poruchou funkce ledvin. Informace o používání lorlatinibu u pacientů s těžkou ($CL_{cr}: < 30$ ml/min) poruchou funkce ledvin jsou velmi

omezené. Proto se nedoporučuje podávat lorlatinib pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lorlatinibu u pediatrických pacientů mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Lorviqua je určen k perorálnímu podání.

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

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hyperlipidemie

Užívání lorlatinibu je spojeno s nárůstem hladin cholesterolu a triacylglycerolů v séru (viz bod 4.8). Medián doby výskytu závažného nárůstu hladin cholesterolu a triacylglycerolů v séru je 201 dní (rozsah: 42 až 518 dní) pro cholesterol a 127 dní (rozsah: 15 až 358 dní) pro triacylglyceroly. Hladiny cholesterolu a triacylglycerolů v séru je nutné monitorovat před zahájením léčby lorlatinibem; 2, 4 a 8 týdnů po zahájení léčby lorlatinibem a poté v pravidelných intervalech. Pokud je to indikováno, zahajte podávání hypolipidemik, příp. zvýšte jejich dávku (viz bod 4.2).

Účinky na centrální nervový systém

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

Atrioventrikulární blokáda

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

Pokles ejekční frakce levé komory

U pacientů užívajících lorlatinib, kterým bylo provedeno vyšetření ejekční frakce levé komory (LVEF) ve výchozím stavu a nejméně jednou poté, byl hlášen pokles LVEF. Na základě dostupných

údajů z klinických studií není možné stanovit příčinný vztah mezi účinky na změny v kontraktilitě srdce a lorlatinibem. U pacientů se srdečními rizikovými faktory a u pacientů s onemocněními, která mohou mít vliv na LVEF, je nutné zvážit monitorování srdce včetně vyšetření LVEF ve výchozím stavu a během léčby. U pacientů, u kterých se během léčby rozvinou relevantní srdeční známky/příznaky, je nutné zvážit monitorování srdce včetně vyšetření LVEF.

Zvýšení lipázy a amylázy

U pacientů užívajících lorlatinib docházelo k nárůstům lipázy a/nebo amylázy (viz bod 4.8). Medián doby výskytu zvýšení hladiny lipázy v séru je 70 dní (rozsah: 7 až 696 dní) a hladiny amylázy v séru je 41 dní (rozsah: 7 až 489 dní). U pacientů užívajících lorlatinib je nutné brát v potaz riziko pankreatitidy v důsledku konkomitantní hypertriacylglycerolemie a/nebo potenciálního vnitřního mechanismu. Před zahájením léčby lorlatinibem a poté v pravidelných intervalech (podle klinických indikací) je nutné pacienty monitorovat na přítomnost zvýšení lipázy a amylázy (viz bod 4.2).

Intersticiální plicní onemocnění / pneumonitida

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

Vzájemné lékové interakce

Ve studii prováděné se zdravými dobrovolníky bylo souběžné podávání lorlatinibu a rifampinu, což je silný induktor CYP3A4/5, spojeno s nárůstem alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) bez nárůstu celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy (viz bod 4.5). Souběžné podávání se silným induktorem CYP3A4/5 je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5).

Pokud je to možné, je nutno předcházet souběžnému užívání se středně silnými induktory CYP3A4/5, které také mohou snižovat koncentraci lorlatinibu v plazmě (viz bod 4.5).

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

Fertilita a těhotenství

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

Intolerance laktózy

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

Sodíková dieta

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Data získaná *in vitro* naznačují, že je lorlatinib primárně metabolizován CYP3A4 a uridindifosfát-glukuronosyltransferázou (UGT)1A4, za mírného přispění CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 a UGT1A3.

Induktory CYP3A4/5

Rifampin, což je silný induktor CYP3A4/5, podávaný v perorálních dávkách 600 mg jednou denně po dobu 12 dní snižoval průměrnou plochu pod křivkou (AUC) lorlatinibu o 85 % a C_{max} o 76 % při jednorázové 100mg perorální dávce lorlatinibu u zdravých dobrovolníků; také byla zaznamenána zvýšení AST a ALT. Souběžné podávání lorlatinibu se silnými induktory CYP3A4/5 (např. rifampicinem, karbamazepinem, enzalutamidem, mitotanem, fenytoinem a třezalkou tečkovanou) může snižovat koncentraci lorlatinibu v plazmě. Podávání silného induktoru CYP3A4/5 s lorlatinibem je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4). Pokud je to možné, je nutno předcházet souběžnému užívání se středně silnými induktory CYP3A4/5, které také mohou snižovat koncentraci lorlatinibu v plazmě (viz bod 4.4).

Inhibitory CYP3A4/5

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

Léčivé přípravky, na jejichž koncentraci v plazmě může mít lorlatinib vliv

Substráty CYP3A4/5

Studie *in vitro* ukázaly, že lorlatinib je časově závislým inhibitorem a zároveň induktorem cytochromu CYP3A4/5 a aktivuje lidský pregnanový X receptor (PXR), přičemž výsledným účinkem *in vivo* je indukce. Souběžné podávání lorlatinibu pacientům mělo za následek sníženou AUC perorálního midazolamu, pokud byl midazolam podáván samostatně, což naznačuje, že lorlatinib je induktorem cytochromu CYP3A4/5. Lorlatinib v dávce 150 mg perorálně jednou denně po dobu 15 dní snížil AUC_{inf} jednorázové perorální dávky 2 mg midazolamu (senzitivního substrátu CYP3A) o 61 % a C_{max} o 50 %. Z toho vyplývá, že lorlatinib je středně silný induktor cytochromu CYP3A. Souběžnému podávání lorlatinibu a substrátů CYP3A4/5 s úzkými terapeutickými indexy, mezi které patří mimo jiné alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, hormonální antikoncepce, pimozid, chinidin, sirolimus a takrolimus, je tedy nutno předcházet, protože lorlatinib může snižovat koncentraci těchto léčivých přípravků (viz bod 4.4).

Studie in vitro jiných případů inhibice a indukce CYP

Lorlatinib může potenciálně inhibovat cytochrom CYP2C9.

Studie *in vitro* dále ukázaly, že lorlatinib je induktorem cytochromu CYP2B6 a že aktivuje lidský konstitutivní androstanový receptor (CAR). Souběžné podávání lorlatinibu se substráty CYP2B6 (např. s bupropionem, efavirenzem) může mít za následek snížené koncentrace substrátu CYP2B6 v plazmě. *In vitro* má lorlatinib slabý potenciál zapříčinit lékové interakce prostřednictvím indukce cytochromu CYP1A2.

Studie inhibice UGT in vitro

Studie *in vitro* ukazují, že lorlatinib může potenciálně inhibovat UGT1A1.

Studie in vitro s lékovými transportéry

Studie *in vitro* ukázaly, že lorlatinib může potenciálně inhibovat P-glykoprotein (P-gp, systémově a v gastrointestinálním [GI] traktu), BCRP (GI trakt), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 a OAT3 v klinicky relevantních koncentracích.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

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

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

Těhotenství

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

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

Kojení

Není známo, zda se lorlatinib a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byla hypercholesterolemie (84,4%), hypertriacylglycerolemie (67,1 %), edém (54,6 %), periferní neuropatie (47,8 %), kognitivní poruchy (28,8 %), únava (28,1 %), zvýšení tělesné hmotnosti (26,4 %) a poruchy nálady (22,7 %).

Ke snížení dávky z důvodu nežádoucích účinků došlo u 23,4 % pacientů dostávajících lorlatinib. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly ke snížení dávky, byl edém a periferní neuropatie. K trvalému vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků došlo u 3,1 % pacientů dostávajících lorlatinib. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k trvalému vysazení byly kognitivní poruchy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky, které se vyskytly u 295 dospělých pacientů léčených lorlatinibem v dávce 100 mg jednou denně s pokročilým NSCLC ze studie A.

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

Tabulka 2. Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů a nežádoucí účinek	Kategorie frekvence	Všechny stupně %	Stupeň 3–4 %
Poruchy krve a lymfatického systému Anémie	Velmi časté	15,9	5,1
Poruchy metabolismu a výživy Hypercholesterolemie ^a	Velmi časté	84,4	16,6
Hypertriacylglycerolemie ^b	Velmi časté	67,1	16,6
Psychiatrické poruchy Poruchy nálady ^c	Velmi časté	22,7	1,7
Halucinace ^d	Časté	8,1	1,0
Poruchy nervového systému Kognitivní poruchy ^e	Velmi časté	28,8	2,0
Periferní neuropatie ^f	Velmi časté	47,8	2,7
Bolest hlavy	Velmi časté	18,0	0,7
Poruchy řeči ^g	Časté	9,8	0,3
Poruchy oka Porucha zraku ^h	Velmi časté	15,3	0,3
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Pneumonitida ⁱ	Časté	1,4	1,0
Gastrointestinální poruchy Průjem	Velmi časté	22,7	1,0
Nauzea	Velmi časté	18,3	0,7
Zácpa	Velmi časté	15,9	0
Poruchy kůže a podkožní tkáně Vyrážka ^j	Velmi časté	14,2	0,3

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Artralgie	Velmi časté	24,7	0,7
Myalgie ^k	Velmi časté	19,3	0
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Edém ^l	Velmi časté	54,6	2,4
Únava ^m	Velmi časté	28,1	0,7
Vyšetření			
Zvýšení tělesné hmotnosti	Velmi časté	26,4	5,4
Zvýšená lipáza	Velmi časté	13,9	8,8
Zvýšená amyláza	Velmi časté	10,2	3,1
Prodloužení PR intervalu na elektrokardiogramu	Méně časté	0,7	0

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

- ^a Hypercholesterolemie (včetně zvýšeného cholesterolu v krvi, hypercholesterolemie).
- ^b Hypertriacylglycerolemie (včetně zvýšených triacylglycerolů v krvi, hypertriacylglycerolemie).
- ^c Poruchy nálady (včetně afektivní poruchy, afektivní lability, agrese, agitovanosti, úzkosti, depresivní nálady, deprese, euforické nálady, podrážděnosti, mánie, změněné nálady, výkyvů nálady, změn osobnosti, stresu).
- ^d Halucinace (včetně sluchové halucinace, halucinace, zrakové halucinace).
- ^e Kognitivní poruchy (včetně příhod z třídy orgánových systémů Poruchy nervového systému: amnézie, kognitivní porucha, demence, porucha pozornosti, poruchy paměti, mentální porucha; a také včetně příhod z třídy orgánových systémů Psychiatrické poruchy: porucha zhoršené pozornosti/hyperaktivity, stav zmatenosti, delirium, dezorientace, porucha čtení). Z těchto účinků byly častěji hlášeny termíny z třídy orgánových systémů Poruchy nervového systému než z třídy orgánových systémů Psychiatrické poruchy.
- ^f Periferní neuropatie (včetně pocitu pálení, syndromu karpálního tunelu, dysestezie, mravenčení, poruchy chůze, hypestezie, svalové slabosti, neuralgie, periferní neuropatie, neurotoxicity, parestezie, periferní senzorycké neuropatie, obrny nervus peroneus, senzitivního poškození).
- ^g Poruchy řeči (dysartrie, pomalá řeč, porucha řeči).
- ^h Porucha zraku (včetně diplopie, fotofobie, fotopsie, rozmazaného vidění, snížené zrakové ostrosti, postižení zraku, plovoucí sklivcové zákalky).
- ⁱ Pneumonitida (včetně intersticiálního plicního onemocnění, pneumonitidy).
- ^j Vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy, makulopapulózní vyrážky, svědící vyrážky, vyrážky).
- ^k Myalgie (včetně muskuloskeletální bolesti, myalgie).
- ^l Edém (včetně generalizovaného edému, edému, periferního edému, periferního zduření, zduření).
- ^m Únava (včetně astenie, únavy).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypercholesterolemie/hypertriacylglycerolemie

Nežádoucí účinky v podobě zvýšení cholesterolu v séru byly hlášeny u 84,4 % pacientů a zvýšení triacylglycerolů v séru u 67,1 % pacientů. Z těchto případů se lehké nebo středně závažné nežádoucí účinky hypercholesterolemie vyskytly u 67,8 % pacientů a hypertriacylglycerolemie u 50,5 % pacientů (viz bod 4.4). Medián doby do nástupu hypercholesterolemie i do nástupu hypertriacylglycerolemie byl 15 dní (rozsah: 1 až 399 dní). Medián doby trvání hypercholesterolemie byl 381 a hypertriacylglycerolemie 405 dní.

Účinky na centrální nervový systém

Nežádoucí účinky na CNS byly primárně kognitivní poruchy (28,8 %), poruchy nálady (22,7 %) a poruchy řeči (9,8 %) a byly obecně lehké, přechodné a spontánně reverzibilní po přerušení a/nebo snížení dávky (viz body 4.2 a 4.4). Nejčastější kognitivní poruchou jakéhokoli stupně byly poruchy paměti (11,5 %) a nejčastějšími účinky 3. nebo 4. stupně byly kognitivní porucha a stav zmatenosti (u obou 0,7 %). Nejčastější poruchou nálady jakéhokoli stupně byla podrážděnost (6,1 %), která byla rovněž nejčastějším účinkem 3. nebo 4. stupně (1,0 %). Nejčastější poruchou řeči jakéhokoli stupně byla dysartrie (4,1 %) a nejčastějším účinkem 3. nebo 4. stupně byla pomalá řeč (0,3 %). Medián doby do nástupu kognitivních poruch byl 92 dní, do nástupu poruchy nálady 44 dní a do nástupu poruchy

řeči 42 dní. Medián doby trvání kognitivních poruch byl 224 dní, poruchy nálady 83 dní a poruchy řeči 106 dní.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01XE44

Mechanismus účinku

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

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

Klinická účinnost

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti fáze 2 této studie byl výskyt objektivní odpovědi (ORR), včetně intrakraniální (IC)-ORR, podle nezávislého centrálního zhodnocení (ICR) provedeného dle modifikovaných kritérií hodnocení odpovědi u solidních tumorů (modifikovaná kritéria RECIST verze 1.1). Sekundárními cílovými parametry byly doba trvání odpovědi (DOR), IC-DOR, doba do odpovědi nádoru (TTR) a doba přežití bez progresu (PFS).

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

Hlavní výsledky účinnosti pro studii A jsou uvedeny v tabulkách 3 a 4.

Tabulka 3. Výsledky celkové účinnosti ve studii A podle předchozí léčby

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

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

^a Alektinib, brigatinib nebo ceritinib.

^b Podle ICR.

Tabulka 4. Výsledky intrakraniální* účinnosti ve studii A podle předchozí léčby

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

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

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

^a Alektinib, brigatinib nebo ceritinib.

^b Podle ICR.

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

Pediatrická populace

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

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

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

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

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

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

Linearita/nelinearita

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

V ustáleném stavu se systémová expozice (AUC_{24} a C_{max}) zvyšovala méně než proporcionálně v rozsahu dávky 10 až 200 mg.

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

V moči je zjištěno méně než 1 % nezměněného lorlatinibu z podané dávky. Populační farmakokinetické analýzy prokázaly, že expozice lorlatinibu nebyla u pacientů s lehkou ($n = 103$) nebo středně těžkou ($n = 41$) poruchou funkce ledvin ($CL_{cr} > 30$ ml/min) klinicky významně změněna. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nejsou doporučeny žádné úpravy zahajovací dávky. Informace o používání lorlatinibu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{cr} < 30$ ml/min) jsou omezené ($n = 1$).

Věk, pohlaví, rasa, tělesná hmotnost a fenotyp

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

Srdeční elektrofyziologie

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

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

U 295 pacientů, kteří dostávali lorlatinib v doporučené dávce 100 mg jednou denně a podstoupili měření EKG ve studii A, byl lorlatinib hodnocen u populace pacientů, ze které byly pacienti s QTc intervalem > 470 ms vyloučeni. Ve studijní populaci byla maximální průměrná změna v PR intervalu oproti výchozímu stavu 16,4 ms (2stranný 90% horní CI 19,4 ms) (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Sedm z těchto pacientů mělo PR ve výchozím stavu > 200 ms. Z 284 pacientů s PR intervalem < 200 ms mělo 14 % po zahájení léčby lorlatinibem PR interval prodloužený na \geq 200 ms. Prodloužení PR intervalu vykazovalo závislost na koncentraci. Atrioventrikulární blokáda se vyskytla u 1,0 % pacientů.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podávání

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

Genotoxicita

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

Kancerogenita

Studie kancerogenity s lorlatinibem nebyly provedeny.

Reprodukční toxicita

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Hydrogenfosforečnan vápenatý
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát

Potah

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Lorviqua 25 mg potahované tablety

Jedno balení obsahuje 120 potahovaných tablet ve 12 blistrech

Lorviqua 100 mg potahované tablety

Jedno balení obsahuje 30 potahovaných tablet ve 3 blistrech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. května 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. května 2019

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