

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lorviqua 25 mg tabletki powlekane
Lorviqua 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lorviqua 25 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg lorlatynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 1,58 mg laktozy jednowodnej.

Lorviqua 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lorlatynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 4,20 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Lorviqua 25 mg tabletki powlekane

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

Lorviqua 100 mg tabletki powlekane

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lorviqua w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK.

Produkt leczniczy Lorviqua w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Rozpoznanie NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK jest koniecznym warunkiem podczas doboru pacjentów do leczenia lorlatynibem, ponieważ wyłącznie u tych pacjentów wykazano korzyści z leczenia. Ocena pod kątem występowania NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK powinna być przeprowadzana przez laboratoria, które wykazały się biegłością w stosowaniu określonej technologii. Nieprawidłowe wykonanie testu może prowadzić do niezetelnych wyników.

Dawkowanie

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

Czas trwania leczenia

Leczenie lorlatynibem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub objawów nieakceptowalnej toksyczności.

Opóźnione lub pominięte dawki

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

Modyfikacje dawki

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

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

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

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

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

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

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

Działanie niepożądane^a	Dawkowanie lorlatynibu
Łagodna hipertriglicerydemia (stężenie triglicerydów od 150 do 300 mg/dl lub od 1,71 do 3,42 mmol/l) <u>LUB</u> Umiarkowana hipertriglicerydemia (stężenie triglicerydów od 301 do 500 mg/dl lub od 3,43 do 5,7 mmol/l)	
Ciężka hipercholesterolemia (stężenie cholesterolu od 401 do 500 mg/dl lub od 10,35 do 12,92 mmol/l) <u>LUB</u> Ciężka hipertriglicerydemia (stężenie triglicerydów od 501 do 1000 mg/dl lub od 5,71 do 11,4 mmol/l)	Należy rozpocząć leczenie hipolipemizujące ^b ; jeżeli pacjent już przyjmuje leki hipolipemizujące ^b , należy zwiększyć ich dawkę zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych lub należy zmienić na nowe leki hipolipemizujące ^b . Kontynuować stosowanie lorlatynibu, bez przerw w leczeniu, w tej samej dawce.
Hipercholesterolemia zagrażająca życiu (stężenie cholesterolu powyżej 500 mg/dl lub powyżej 12,92 mmol/l) <u>LUB</u> Hipertriglicerydemia zagrażająca życiu (stężenie triglicerydów powyżej 1000 mg/dl lub powyżej 11,4 mmol/l)	Należy rozpocząć leczenie hipolipemizujące ^b lub zwiększyć dawkę już przyjmowanych leków hipolipemizujących ^b zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych lub należy zmienić na nowe leki hipolipemizujące ^b . Wstrzymać stosowanie lorlatynibu do czasu zmniejszenia nasilenia hipercholesterolemii i (lub) hipertriglicerydemii do stopnia umiarkowanego lub łagodnego. Wznović stosowanie lorlatynibu w tej samej dawce, jednocześnie maksymalnie zwiększając dawkę leków hipolipemizujących ^b zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych. W przypadku ponownego wystąpienia ciężkiej hipercholesterolemii i (lub) hipertriglicerydemii, pomimo stosowania maksymalnej dawki leków hipolipemizujących ^b zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych, należy zmniejszyć dawkę lorlatynibu o 1 poziom.
Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (obejmuje zaburzenia psychiatryczne oraz zaburzenia funkcji poznawczych, nastroju, stanu psychicznego lub mowy)	
Stopień 2: umiarkowany <u>LUB</u> Stopień 3: ciężki	Wstrzymać leczenie aż do zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia mniejszego lub równego 1. Następnie wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.
Stopień 4: stan zagrożenia życia i (lub) wymagana pilna interwencja	Zakończyć leczenie lorlatynibem.
Zwiększenie aktywności lipazy i (lub) amylazy	
Stopień 3: ciężki <u>LUB</u>	Wstrzymać leczenie lorlatynibem do czasu powrotu aktywności lipazy lub amylazy do wartości wyjściowych. Następnie wznowić leczenie

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

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

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

Działanie niepożądane^a	Dawkowanie lorlatynibu
	Jeśli objawy i blok przedsionkowo-komorowy II stopnia ustąpią lub jeśli powróci bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, należy wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.
Całkowity blok przedsionkowo-komorowy	<p>Wstrzymać leczenie lorlatynibem. Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Skierować na obserwację kardiologiczną. Przy ciężkich objawach związanych z blokiem przedsionkowo-komorowym może być wskazane wszczęcie rozrusznika serca. Jeśli blok przedsionkowo-komorowy nie ustąpi, rozważyć wszczęcie rozrusznika na stałe.</p> <p>Po wszczęciu rozrusznika serca należy wznowić leczenie lorlatynibem w pełnej dawce. Jeśli rozrusznik nie zostanie wszczęty, należy wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom tylko po ustąpieniu objawów oraz jeśli odstęp PR będzie krótszy niż 200 ms.</p>
Nadciśnienie tętnicze	
Stopień 3 (wartość SBP większa lub równa 160 mmHg lub wartość DBP większa lub równa 100 mmHg; wskazana interwencja medyczna; wskazane stosowanie więcej niż jednego leku hipotensyjnego lub bardziej intensywnej terapii niż wcześniej)	<p>Wstrzymać leczenie lorlatynibem do czasu obniżenia nadciśnienia tętniczego do co najmniej 1. stopnia (wartość SBP poniżej 140 mmHg i wartość DBP poniżej 90 mmHg), a następnie wznowić leczenie lorlatynibem w tej samej dawce.</p> <p>Jeśli ponownie wystąpi nadciśnienie tętnicze 3. stopnia, należy wstrzymać stosowanie lorlatynibu do czasu obniżenia nadciśnienia do 1. stopnia lub mniejszego, po czym wznowić leczenie zmniejszoną dawką.</p> <p>Jeśli nie można uzyskać odpowiedniej kontroli nadciśnienia tętniczego przy optymalnym postępowaniu medycznym, leczenie lorlatynibem należy zakończyć.</p>
Stopień 4 (następstwa zagrażające życiu, wskazane przeprowadzenie pilnej interwencji medycznej)	<p>Wstrzymać leczenie lorlatynibem do czasu obniżenia nadciśnienia tętniczego do stopnia 1. lub mniejszego, po czym wznowić leczenie zmniejszoną dawką lub zakończyć stosowanie lorlatynibu.</p> <p>Jeśli ponownie wystąpi nadciśnienie tętnicze 4. stopnia, leczenie lorlatynibem należy zakończyć.</p>
Hiperglikemia	
<p>Stopień 3</p> <p><u>LUB</u></p> <p>Stopień 4 (utrzymująca się hiperglikemia, powyżej 250 mg/dl pomimo optymalnego leczenia antyhiperglikemicznego)</p>	<p>Wstrzymać leczenie lorlatynibem do czasu uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, a następnie wznowić leczenie lorlatynibem w mniejszej dawce.</p> <p>Jeśli nie można osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii przy optymalnym postępowaniu medycznym, leczenie lorlatynibem należy zakończyć.</p>

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

Działanie niepożądane ^a	Dawkowanie lorlatynibu
Inne działania niepożądane	
Stopień 1: łagodny <u>LUB</u> Stopień 2: umiarkowany	Rozważyć niemodyfikowanie dawki lub zmniejszyć ją o 1 poziom, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
Stopień 3 lub większy: ciężki	Wstrzymać leczenie lorlatynibem, aż objawy wrócą do stopnia co najwyżej 2 lub wyjściowego. Następnie wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.

Skróty: OUN = ośrodkowy układ nerwowy; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DBP = rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *diastolic blood pressure*); EKG = elektrokardiografia; HMG CoA = 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym A; NCI = National Cancer Institute; SBP = skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *systolic blood pressure*); GGN = górna granica normy.

^a Kategorie stopni nasilenia oparte są na klasyfikacji CTCAE opracowanej przez NCI.

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek [bezwzględna wartość szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR): ≥ 30 ml/min]. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (bezwzględna wartość eGFR < 30 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki lorlatynibu, np. zastosowanie dawki początkowej 75 mg przyjmowanej doustnie raz na dobę (patrz punkt 5.2). Brak dostępnych informacji dotyczących stosowania u pacjentów poddawanych dializie nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Produkt Lorviqua jest przeznaczony do stosowania doustnego.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperlipidemia

Stosowanie lorlatynibu wiąże się ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy (patrz punkt 4.8). Mediana czasu do wystąpienia ciężkiego zwiększenia stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy wynosi odpowiednio 104 dni (zakres: od 29 do 518 dni) i 120 dni (zakres: od 15 do 780 dni). Stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy należy monitorować przed rozpoczęciem stosowania lorlatynibu, 2, 4 i 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie regularnie. Jeśli będzie wskazane, to należy rozpocząć podawanie hipolipemizujących produktów leczniczych lub zwiększyć ich dawki (patrz punkt 4.2).

Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy

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

Blok przedsionkowo-komorowy

Stosowanie lorlatynibu badano w populacji pacjentów, z której wykluczono osoby z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia (chyba że wszczepiono u nich rozrusznik serca) oraz osoby z blokiem przedsionkowo-komorowym dowolnego stopnia z odstępem PR > 220 ms. U pacjentów leczonych lorlatynibem zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu PR oraz bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 5.2). Przed rozpoczęciem stosowania lorlatynibu należy przeprowadzić badanie elektrokardiograficzne (EKG), szczególnie u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych a następnie wykonywać je co miesiąc. U pacjentów, u których wystąpi blok przedsionkowo-komorowy, może zaistnieć konieczność modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory

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

objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe ze strony serca, należy rozważyć monitorowanie pracy serca, w tym ocenę LVEF.

Zwiększenie aktywności lipazy i amylazy

U pacjentów leczonych lorlatynibem występowały przypadki zwiększenia aktywności lipazy i (lub) amylazy (patrz punkt 4.8). Mediana czasu do wystąpienia zwiększonej aktywności lipazy i amylazy w surowicy wynosi odpowiednio 141 dni (zakres: od 1 do 1091 dni) i 138 dni (zakres: od 1 do 1112 dni). U pacjentów otrzymujących lorlatynib należy liczyć się z ryzykiem zapalenia trzustki z powodu współwystępującej hipertriglicerydemii i (lub) możliwości wywoływania tego zaburzenia przez potencjalny mechanizm wewnętrzny. Pacjentów należy monitorować pod kątem zwiększenia aktywności lipazy i amylazy przed rozpoczęciem leczenia lorlatynibem, a następnie regularnie, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2).

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

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

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych lorlatynibem zgłaszano przypadki nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem stosowania lorlatynibu u pacjentów należy monitorować ciśnienie krwi. Pomiar ciśnienia krwi należy przeprowadzić po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie kontrolować je co najmniej raz w miesiącu w trakcie leczenia lorlatynibem. Leczenie lorlatynibem należy wstrzymać, po czym wznowić w zmniejszonej dawce albo zakończyć, w zależności od nasilenia objawów (patrz punkt 4.2).

Hiperglikemia

U pacjentów leczonych lorlatynibem zgłaszano przypadki hiperglikemii (patrz punkt 4.8). Pomiar stężenia glukozy w surowicy na czczo należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia lorlatynibem, a następnie należy je monitorować okresowo, zgodnie z wytycznymi krajowymi. Leczenie lorlatynibem należy wstrzymać, po czym wznowić w zmniejszonej dawce albo zakończyć, w zależności od nasilenia objawów (patrz punkt 4.2).

Interakcje międzylekowe

W badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie lorlatynibu i ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4/5, wiązało się ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), bez zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej i aktywności fosfatazy alkalicznej (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie silnego induktora CYP3A4/5 jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5). Po podaniu zdrowym osobom lorlatynibu w skojarzeniu z modafinilem, umiarkowanym induktorem CYP3A4/5, nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w wynikach badań czynności wątroby (patrz punkt 4.5).

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

Wpływ na płodność i ciążę

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

Nietolerancja laktozy

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

Dieta niskosodowa

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

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

Wpływ produktów leczniczych na lorlatynib

Induktory CYP3A4/5

Ryfampicyna, silny induktor CYP3A4/5, podawana doustnie w dawce 600 mg raz na dobę przez 12 dni, zmniejszała średnią wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC_{inf}) lorlatynibu o 85% i C_{max} o 76% po doustnym podaniu pojedynczej dawki 100 mg lorlatynibu u zdrowych ochotników; obserwowano również zwiększenie aktywności AspAT i AlAT. Jednoczesne podawanie lorlatynibu z silnymi induktorami CYP3A4/5 (np. ryfampicyną, karbamazepiną, enzalutamidem, mitotanem, fenytoiną i preparatami ziela dziurawca) może zmniejszać stężenie lorlatynibu w osoczu. Stosowanie silnych induktorów CYP3A4/5 z lorlatynibem jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki doustnej 100 mg lorlatynibu w skojarzeniu z umiarkowanym induktorem CYP3A4/5, modafinilem (400 mg raz na dobę przez 19 dni), nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w wynikach badań czynności wątroby. Jednoczesne stosowanie modafinilu nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę lorlatynibu.

Inhibitory CYP3A4/5

Itrakonazol, silny inhibitor CYP3A4/5, podawany doustnie w dawce 200 mg raz na dobę przez 5 dni, zwiększał średnią wartość AUC_{inf} lorlatynibu o 42% i C_{max} o 24% po podaniu pojedynczej dawki

100 mg lorlatynibu u zdrowych ochotników. Stosowanie lorlatynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4/5 (np. boceprewirem, kobicystatem, itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, troleandomycyną, worykonazolem, rytonawirem, parytaprewirem w skojarzeniu z rytonawirem i ombitaswirem i (lub) dazabuwirem oraz rytonawirem w skojarzeniu z elwitegrawirem, indynawirem, lopinawirem albo typranawirem) może zwiększać stężenie lorlatynibu w osoczu. Produkty zawierające grejpfrut również mogą zwiększać stężenie lorlatynibu w osoczu i dlatego należy ich unikać. Powinno się rozważyć jednoczesne stosowanie produktu leczniczego o słabszym hamowaniu aktywności CYP3A4/5. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnego inhibitora CYP3A4/5, zaleca się zmniejszenie dawki lorlatynibu (patrz punkt 4.2).

Wpływ lorlatynibu na inne produkty lecznicze

Substraty CYP3A4/5

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

Substraty CYP2B6

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

Substraty CYP2C9

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

Substraty UGT

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

Substraty glikoproteiny P

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

induktorem P-gp. Należy zachować ostrożność stosując produkty lecznicze o wąskich indeksach terapeutycznych, które są substratami P-gp (np. digoksynę, eteksylan dabigatranu) w skojarzeniu z lorlatynibem z powodu możliwego zmniejszenia stężenia tych substratów w osoczu.

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

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

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: hipercholesterolemia (81,1%), hipertriglicydemia (67,2%), obrzęki (55,7%), neuropatia obwodowa (43,7%), zwiększenie masy ciała (30,9%), zaburzenia funkcji poznawczych (27,7%), zmęczenie (27,3%), ból stawów (23,5%), biegunka (22,9%) oraz zaburzenia nastroju (21,0%).

Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 7,4% pacjentów otrzymujących lorlatynib. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zaburzenia funkcji poznawczych i nieinfekcyjne zapalenie płuc.

Konieczność zmniejszenia dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiła u 20,0% pacjentów otrzymujących lorlatynib. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były obrzęki i neuropatia obwodowa. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 3,2% pacjentów przyjmujących lorlatynib. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były objawy zaburzeń funkcji poznawczych, neuropatia obwodowa, nieinfekcyjne zapalenie płuc i zaburzenia psychotyczne.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane występujące u 476 dorosłych pacjentów chorych na zaawansowanego NDRP leczonych lorlatynibem w dawce 100 mg raz na dobę biorących udział w badaniu A (N=327) oraz badaniu CROWN (N=149).

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

Tabela 2. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów oraz działania niepożądane	Kategoria częstości	Wszystkie stopnie [%]	Stopnie 3 i 4 [%]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Niedokrwistość	Bardzo często	18,5	4,2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Hipercholesterolemia ^a	Bardzo często	81,1	18,3
Hipertriglicydemia ^b	Bardzo często	67,2	19,3
Hiperglikemia	Często	9,2	3,2
Zaburzenia psychiczne Zaburzenia nastroju ^c	Bardzo często	21,0	1,5
Zaburzenia psychotyczne ^d	Często	6,5	0,4
Zmiany stanu psychicznego	Często	2,0	1,7
Zaburzenia układu nerwowego Zaburzenia funkcji poznawczych ^e	Bardzo często	27,7	2,9
Neuropatia obwodowa ^f	Bardzo często	43,7	2,7
Ból głowy	Bardzo często	17,9	0,6
Zaburzenia mowy ^g	Często	8,2	0,6

Klasyfikacja układów i narządów oraz działania niepożądane	Kategoria częstości	Wszystkie stopnie [%]	Stopnie 3 i 4 [%]
Zaburzenia oka Zaburzenia widzenia ^h	Bardzo często	17,2	0,2
Zaburzenia naczyniowe Nadciśnienie tętnicze	Bardzo często	13,0	6,1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Nieinfekcyjne zapalenie płuc ⁱ	Często	1,9	0,6
Zaburzenia żołądka i jelit Biegunka Nudności Zaparcia	Bardzo często Bardzo często Bardzo często	22,9 17,6 17,4	1,5 0,6 0,2
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Wysypka ^j	Bardzo często	13,7	0,2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Ból stawów Ból mięśni ^k	Bardzo często Bardzo często	23,5 19,3	0,8 0,2
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Obrzęki ^l Zmęczenie ^m	Bardzo często Bardzo często	55,7 27,3	2,7 1,3
Badania diagnostyczne Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności lipazy Zwiększenie aktywności amylazy Wydłużenie odstępu PR w zapisie elektrokardiograficznym	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Niezbyt często	30,9 12,4 11,3 0,8	10,1 6,9 2,7 0

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipercholesterolemia/hipertriglicerydemia

Działania niepożądane związane ze zwiększeniem stężenia cholesterolu lub triglicerydów w surowicy zgłoszono u odpowiednio 81,1% i 67,2% pacjentów. Wśród nich, u odpowiednio 62,8% i 47,9% wystąpiła hipercholesterolemia lub hipertriglicerydemia o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (patrz punkt 4.4). Mediana czasu do wystąpienia zarówno hipercholesterolemii jak i hipertriglicerydemii wyniosła 15 dni (zakres w przypadku hipercholesterolemii: od 1 do 784 dni; zakres w przypadku hipertriglicerydemii: od 1 do 796 dni). Mediana czasu trwania hipercholesterolemii i hipertriglicerydemii wyniosła odpowiednio 451 i 427 dni.

Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy

Działaniami niepożądanymi ze strony OUN były głównie zaburzenia funkcji poznawczych (27,7%), zaburzenia nastroju (21,0%), zaburzenia mowy (8,2%) oraz zaburzenia psychiatryczne (6,5%). Miały one na ogół przebieg łagodny i przemijający i ustępowały samoistnie po odroczeniu i (lub) zmniejszeniu dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4). Najczęściej występującym objawem zaburzeń funkcji poznawczych dowolnego stopnia było upośledzenie pamięci (11,3%), a najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były stan splątania i zaburzenia poznawcze (odpowiednio 1,7% i 0,8%). Najczęściej występującym objawem zaburzeń nastroju o dowolnym stopniu nasilenia był lęk (6,5%), a najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia były drażliwość i depresja (odpowiednio 0,8% i 0,4%). Najczęściej występującym objawem zaburzeń mowy dowolnego stopnia była dyzartria (4,0%), a działaniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia były dyzartria, spowolnienie mowy i zaburzenia mowy (każde z nich 0,2%). Najczęściej występującym zaburzeniem psychiatrycznym dowolnego stopnia były omamy (3,7%), a najczęstszymi objawami 3. lub 4. stopnia były omamy, omamy słuchowe i omamy wzrokowe (po 0,3%). Mediana czasu do wystąpienia objawów zaburzeń funkcji poznawczych, nastroju, mowy oraz zaburzeń psychiatrycznych wyniosła odpowiednio 109, 43, 49 i 23 dni. Mediana czasu trwania objawów zaburzeń funkcji poznawczych, nastroju, mowy i zaburzeń psychiatrycznych wyniosła odpowiednio 223, 143, 147 i 74 dni.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze zgłoszono, jako działanie niepożądane, u 13% pacjentów biorących udział w badaniu A i CROWN (B7461006). Spośród nich nadciśnienie tętnicze o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym wystąpiło u 6,9% pacjentów (patrz punkt 4.4). Mediana czasu do wystąpienia nadciśnienia tętniczego wyniosła 208 dni (zakres: od 1 do 1028 dni). Mediana czasu trwania nadciśnienia tętniczego wyniosła 219 dni.

Hiperglikemia

Hiperglikemię zgłoszono, jako działanie niepożądane, u 9,2% pacjentów biorących udział w badaniu A i CROWN (B7461006). Spośród nich hiperglikemia o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym wystąpiła u 6,1% pacjentów (patrz punkt 4.4). Mediana czasu do wystąpienia hiperglikemii wyniosła 145 dni (zakres: od 1 do 1058 dni). Mediana czasu trwania hiperglikemii wyniosła 113 dni.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01ED05

Mechanizm działania

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

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

Skuteczność kliniczna

Wcześniej nieleczeni pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK (badanie CROWN)

Skuteczność lorlatynibu w leczeniu pacjentów z NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK, którzy nie byli wcześniej poddawani leczeniu ogólnoustrojowemu choroby przerzutowej, oceniano w otwartym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym B7461006 (badanie CROWN), prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek. Głównymi kryteriami włączenia do badania był stan sprawności pacjentów według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszący od 0 do 2 oraz rozpoznanie NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK ustalone za pomocą testu VENTANA ALK (D5F3) CDx. Do badania kwalifikowali się pacjenci stabilni neurologicznie, z

leczonymi lub nieleczonymi bezobjawowymi przerzutami do OUN, w tym przerzutami do opon mózgowo-rdzeniowych. Pacjenci musieli zakończyć radioterapię, w tym radioterapię stereotaktyczną lub częściowe napromienianie mózgu w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, natomiast napromienianie całego mózgu w ciągu 4 tygodni przed randomizacją.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej lorlatynib w postaci doustnej w dawce 100 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej kryzotynib w postaci doustnej w dawce 250 mg dwa razy na dobę. Randomizacja była stratyfikowana ze względu na pochodzenie etniczne (azjatyckie w porównaniu z nieazjatyckie) oraz obecność lub brak przerzutów do OUN na początku badania. Leczenie w obu grupach kontynuowano do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnych objawów toksyczności. Głównym parametrem oceny skuteczności leczenia był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) określony przez niezależny centralny zespół oceniający, nieznający przydziału pacjentów do grup terapeutycznych (BICR, ang. *Blinded Independent Central Review*), przy zastosowaniu zmodyfikowanych kryteriów oceny odpowiedzi dla nowotworów litych (RECIST, ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) w wersji 1.1. Dodatkowymi parametrami oceny skuteczności leczenia były całkowity czas przeżycia (OS, ang. *overall survival*), PFS według oceny badacza, PFS2 i dane związane z oceną nowotworów przeprowadzaną przez BICR, w tym odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*), czas trwania odpowiedzi (DOR, ang. *duration of response*) oraz czas do wystąpienia progresji wewnątrzczaszkowej (IC-TTP, ang. *time to intracranial progression*). U pacjentów, u których występowały przerzuty do OUN na początku badania, dodatkowymi parametrami oceny były odsetek odpowiedzi obiektywnych wewnątrzczaszkowych (IC-ORR, ang. *intracranial objective response rate*) oraz czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowych (IC-DOR, ang. *intracranial duration of response*), wszystkie oceniane przez BICR.

Łącznie 296 pacjentów zrandomizowano do grup leczonych lorlatynibem (n=149) lub kryzotynibem (n=147). Cechy demograficzne całej badanej populacji były następujące: mediana wieku 59 lat (zakres: od 26 do 90 lat), przy czym 35% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, 59% kobiet, 49% osób rasy białej, 44% Azjatów i 0,3% osób rasy czarnej. Większość pacjentów miała gruczolakoraka (95%) i nigdy nie paliła papierosów (59%). Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego potwierdzone przez neuroradiologów z zespołu BICR występowały u 26% (n=78) pacjentów: u 30 z nich stwierdzono mierzalne zmiany w OUN.

Wyniki badania CROWN podsumowano w tabeli 3. W punkcie odcięcia dane z zakresu OS i PFS2 nie były ostateczne.

Tabela 3. Ogólne wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CROWN

Parametr oceny skuteczności	Lorlatynib N=149	Kryzotynib N=147
Mediana czasu obserwacji, miesiące (95% CI)^a	18 (16, 20)	15 (13, 18)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według BICR		
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Progresja choroby, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
Zgon, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Mediana, miesiące (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	9 (8, 11)
Hazard względny (95% CI) ^b	0,28 (0,19; 0,41)	
wartość <i>p</i> [*]	< 0,0001	
Całkowity czas przeżycia		
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%)	23 (15%)	28 (19%)
Mediana, miesiące (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard względny (95% CI) ^b	0,72 (0,41; 1,25)	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według INV		
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%)	40 (27%)	104 (71%)

Parametr oceny skuteczności	Lorlatynib N=149	Kryzotynib N=147
Progresja choroby, n (%)	34 (23%)	99 (67%)
Zgon, n (%)	6 (4%)	5 (3%)
Mediana, miesiące (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	9 (7, 11)
Hazard względny (95% CI) ^b	0,21 (0,14; 0,31)	
wartość <i>p</i> [*]	< 0,0001	
Ogólna odpowiedź według BICR		
Ogólny odsetek odpowiedzi, n (%)	113 (76%)	85 (58%)
(95% CI) ^c	(68, 83)	(49, 66)
Czas do wystąpienia progresji wewnątrzczaszkowej		
Mediana, miesiące (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	16.6 (11, NE)
Hazard względny (95% CI) ^b	0,07 (0,03; 0,17)	
Czas trwania odpowiedzi		
Liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź	113	85
Mediana, miesiące (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	11 (9, 13)
Ogólna odpowiedź wewnątrzczaszkowa u pacjentów z mierzalnymi zmianami w OUN na początku badania		
	N=17	N=13
Odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowych, n (%)	14 (82%)	3 (23%)
(95% CI) ^c	(57, 96)	(5, 54)
Odsetek odpowiedzi całkowitej	71%	8%
Czas trwania odpowiedzi		
Liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź	14	3
Mediana, miesiące (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	10 (9, 11)
Ogólna odpowiedź wewnątrzczaszkowa u pacjentów z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN na początku badania		
	N=38	N=40
Odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowych, n (%) ^c	25 (66%)	8 (20%)
(95% CI) ^c	(49, 80)	(9, 36)
Odsetek odpowiedzi całkowitej	61%	15%
Czas trwania odpowiedzi		
Liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź	25	8
Mediana, miesiące (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	9 (6, 11)

Skróty: BICR = niezależny centralny zespół oceniający, nieznający przydziału pacjentów do grup terapeutycznych (ang. *blinded independent central review*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); OUN = ośrodkowy układ nerwowy; INV = ocena według badacza; N/n = liczba pacjentów; NE = nie do oszacowania (ang. *not estimable*).

* wartość *p* na podstawie stratyfikowanego jednostronnego testu logarytmicznego rang

^a oparte na metodzie Brookmeyera i Crowleya

^b hazard względny oparty na modelu proporcjonalnych hazardów Coxa; przy hazardach proporcjonalnych hazard względny wynoszący < 1 wskazuje na zmniejszenie wartości hazardu względnego na korzyść lorlatynibu.

^c z wykorzystaniem dokładnej metody statystycznej, opartej na rozkładzie dwumianowym

Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia wolnego od progresji choroby według niezależnego centralnego zespołu oceniającego, nieznającego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych w badaniu CROWN

Liczba pacjentów z grupy ryzyka		Czas (miesiące)										
Lortatynib	149	129	118	113	105	73	59	33	20	11	4	2
Kryzotynib	147	120	84	62	39	19	16	8	4	2	1	0

Skróty: CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów

Korzyści z leczenia lortatynibem były porównywalne we wszystkich podgrupach wyjściowej charakterystyki pacjentów i choroby, w tym pacjentów z przerzutami do OUN na początku badania (n=38, HR=0,2; 95% CI: 0,10–0,43) i pacjentów bez przerzutów do OUN na początku badania (n=111, HR=0,32; 95% CI: 0,20–0,49).

Pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK, wcześniej leczeni inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w II fazie badania był ORR, w tym odsetek odpowiedzi obiektywnych wewnątrzczaszkowych (IC-ORR), oceniany przez centralną komisję niezależnych ekspertów przy zastosowaniu zmodyfikowanych kryteriów RECIST, w wersji 1.1. Drugorzędownymi punktami końcowymi były: DOR, IC-DOR, czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) oraz PFS.

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

Główne wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu A przedstawiono w tabelach 4 i 5.

Tabela 4. Ogólne wyniki dotyczące skuteczności w badaniu A w zależności od wcześniejszego leczenia

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

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

^a Alektynib, brygatynib lub certynib.

^b W ocenie ICR.

Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności wewnątrzczaszkowej* w badaniu A w zależności od wcześniejszego leczenia

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

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

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

^a Alektynib, brygatynib lub certynib.

^b W ocenie ICR.

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

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

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

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* lorlatynib wiąże się z białkami ludzkiego osocza w 66%; w umiarkowanym stopniu wiąże się z albuminą lub α_1 -kwaśną glikoproteinę.

Metabolizm

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

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

Eliminacja

Okres półtrwania lorlatynibu w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 100 mg wynosił 23,6 godziny. Szacowany efektywny okres półtrwania lorlatynibu w osoczu w stanie stacjonarnym po zakończeniu autoindukcji wynosił 14,83 godziny. Po doustnym podaniu 100 mg znakowanej izotopowo dawki lorlatynibu średnio 47,7% radioaktywności było wykrywane w moczu, a 40,9% w kale, przy czym średni „odzysk” całkowity wyniósł 88,6%.

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

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

Liniowość lub nielineowość

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ lorlatynib jest metabolizowany w wątrobie, jego stężenie w osoczu może być zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Do przeprowadzonych badań klinicznych nie włączano pacjentów z AspAT lub AlAT $> 2,5 \times GGN$ lub jeśli te parametry były zwiększone z powodu choroby nowotworowej $> 5,0 \times GGN$ oraz pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times GGN$. Analizy farmakokinetyczne populacji wykazały, że ekspozycja na lorlatynib u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby ($n = 50$) nie uległa istotnej klinicznie zmianie. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak dostępnych informacji dotyczących stosowania tego produktu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Z moczem w postaci niezmienionej wydalane jest mniej niż 1% podanej dawki lorlatynibu. Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały, że ekspozycja na lorlatynib w osoczu w stanie stacjonarnym i wartości C_{max} nieznacznie wzrastają wraz z pogarszaniem się wyjściowej czynności nerek. Na podstawie wyników badania dotyczącego zaburzeń czynności nerek stwierdzono, że nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek [wartość eGFR ustalona na podstawie wzoru Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-eGFR (w ml/min/1,73 m²) \times zmierzona powierzchnia ciała/1,73 ≥ 30 ml/min]. W badaniu tym u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (bezwzględna wartość eGFR < 30 ml/min) wartość AUC_{inf} lorlatynibu była o 41% większa niż u osób z prawidłową czynnością nerek (bezwzględna wartość eGFR ≥ 90 ml/min). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się zmniejszenie dawki lorlatynibu, np. zastosowanie dawki początkowej 75 mg podawanej doustnie raz na dobę (patrz punkt 4.2). Brak dostępnych informacji dotyczących stosowania u pacjentów poddawanych dializie nerek.

Wiek, płeć, rasa, masa ciała i fenotyp

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

Elektrofizjologia serca

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Do głównych zaobserwowanych objawów toksyczności (dla dawki odpowiadającej ekspozycji klinicznej u ludzi przy zalecanym dawkowaniu) należały stany zapalne w obrębie wielu tkanek (skóry i szyjki macicy szczurów oraz płuc, tchawicy, skóry, węzłów chłonnych i (lub) jamy ustnej, w tym kości żuchwy psów, a także te związane ze zwiększeniem liczby krwinek białych, fibrynogenu i (lub) globuliny oraz zmniejszeniem stężenia albuminy) oraz zmiany w trzustce (wraz ze zwiększeniem aktywności amylazy i lipazy), wątrobie i drogach żółciowych (wraz ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych), męskim układzie rozrodczym, układzie sercowo-naczyniowym, nerkach i przewodzie pokarmowym, nerwach obwodowych i OUN (możliwość wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych). Zmiany ciśnienia krwi i częstości akcji serca oraz w obrębie zespołu QRS i odstępu PR obserwowano również u zwierząt po podaniu dużych dawek (około 2,6 razy większych od ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu pojedynczej dawki 100 mg, określonej na podstawie wartości C_{max}). Wszystkie zmiany w narządach docelowych, z wyjątkiem hiperplazji przewodów żółciowych, były częściowo lub w pełni odwracalne.

Genotoksyczność

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

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczego działania lorlatynibu.

Toksyczny wpływ na rozród

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna
wapnia wodorofosforan
skrobi sodowy glikolan
magnezu stearynian

Otoczka tabletki

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Lorviqua 25 mg tabletki powlekane

Każde opakowanie zawiera 90 tabletek powlekanych w 9 blistrach.

Lorviqua 100 mg tabletki powlekane

Każde opakowanie zawiera 30 tabletek powlekanych w 3 blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 maja 2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 marca 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.04.2022

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