

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lorviqua 25 mg compresse rivestite con film
Lorviqua 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lorviqua 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di lorlatinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 1,58 mg di lattosio monoidrato.

Lorviqua 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lorlatinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 4,20 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Lorviqua 25 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film a rilascio immediato rosa chiaro rotonda (8 mm), con impresso "Pfizer" su un lato e "25" e "LLN" sull'altro lato.

Lorviqua 100 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film a rilascio immediato rosa scuro ovale (8,5 × 17 mm), con impresso "Pfizer" su un lato e "LLN 100" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lorviqua come monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro del polmone non a piccole cellule (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) la cui malattia è progredita dopo:

- alectinib o ceritinib come terapia di prima linea con un inibitore della tirosin chinasi (TKI) ALK; oppure
- crizotinib e almeno un altro TKI ALK.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con lorlatinib deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata è di 100 mg di lorlatinib assunti per via orale una volta al giorno.

Durata del trattamento

Il trattamento con lorlatinib è raccomandato finché il paziente trae beneficio clinico dalla terapia in assenza di una tossicità inaccettabile.

Dosi ritardate o dimenticate

Se una dose di Lorviqua viene saltata, deve essere assunta non appena il paziente si ricorda a meno che non manchino meno di 4 ore alla dose successiva, nel qual caso il paziente non deve assumere la dose dimenticata. I pazienti non devono assumere 2 dosi contemporaneamente per compensare la dose dimenticata.

Modifiche della dose

In base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali, potrebbe essere necessario interrompere la somministrazione o ridurre la dose. I livelli di riduzione della dose di Lorlatinib sono riassunti di seguito:

- Prima riduzione della dose: 75 mg assunti per via orale una volta al giorno
- Seconda riduzione della dose: 50 mg assunti per via orale una volta al giorno

Lorlatinib deve essere sospeso definitivamente se il paziente non è in grado di tollerare la dose da 50 mg assunta per via orale una volta al giorno.

Le raccomandazioni sulla modifica della dose a causa di tossicità e per i pazienti che sviluppano un blocco atrioventricolare (AV) sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Modifiche della dose di lorlatinib raccomandate per reazioni avverse

Reazione avversa ^a	Dosaggio di Lorlatinib
Ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia	
Ipercolesterolemia lieve (colesterolo tra ULN e 300 mg/dL o tra ULN e 7,75 mmol/L)	Introdurre o modificare la terapia ipolipemizzante ^b secondo le rispettive informazioni di prescrizione; continuare lorlatinib alla stessa dose.
<u>OPPURE</u>	
Ipercolesterolemia moderata (colesterolo tra 301 e 400 mg/dL o tra 7,76 e 10,34 mmol/L)	
<u>OPPURE</u>	
Ipertrigliceridemia lieve (trigliceridi tra 150 e 300 mg/dL o 1,71 e 3,42 mmol/L)	
<u>OPPURE</u>	
Ipertrigliceridemia moderata (trigliceridi tra 301 e 500 mg/dL o 3,43 e 5,7 mmol/L)	

Tabella 1. Modifiche della dose di lorlatinib raccomandate per reazioni avverse

Reazione avversa^a	Dosaggio di Lorlatinib
<p>Ipercolesterolemia grave (colesterolo tra 401 e 500 mg/dL o tra 10,35 e 12,92 mmol/L)</p> <p><u>OPPURE</u></p> <p>Ipertrigliceridemia grave (trigliceridi tra 501 e 1.000 mg/dL o 5,71 e 11,4 mmol/L)</p>	<p>Introdurre la terapia ipolipemizzante^b; se attualmente la terapia ipolipemizzante è in corso, aumentare la dose di questa terapia^b secondo le rispettive informazioni di prescrizione oppure passare a una nuova terapia ipolipemizzante^b. Continuare lorlatinib alla stessa dose senza interruzione.</p>
<p>Ipercolesterolemia potenzialmente fatale (colesterolo maggiore di 500 mg/dL o maggiore di 12,92 mmol/L)</p> <p><u>OPPURE</u></p> <p>Ipertrigliceridemia potenzialmente fatale (trigliceridi maggiori di 1.000 mg/dL o maggiori di 11,4 mmol/L)</p>	<p>Introdurre la terapia ipolipemizzante^b o aumentare la dose di questa terapia^b secondo le rispettive informazioni di prescrizione oppure passare a una nuova terapia ipolipemizzante^b. Sospendere lorlatinib fino al recupero di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia al livello di gravità moderata o lieve.</p> <p>Risomministrare alla stessa dose di lorlatinib massimizzando al contempo la terapia ipolipemizzante^b nel rispetto delle rispettive informazioni di prescrizione.</p> <p>Se ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia gravi si ripresentano nonostante la terapia ipolipemizzante^b massima nel rispetto delle rispettive informazioni di prescrizione, ridurre lorlatinib di 1 livello di dose.</p>
Effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) (comprende effetti psicotici e alterazioni delle funzioni cognitive, dell'umore, dello stato mentale o della parola)	
<p>Grado 2: Moderato</p> <p><u>OPPURE</u></p> <p>Grado 3: Grave</p>	<p>Sospendere la dose fino a quando la tossicità è inferiore o uguale al Grado 1. Quindi, riprendere lorlatinib a 1 livello di dose ridotto.</p>
<p>Grado 4: Potenzialmente fatale/Indicato intervento urgente</p>	<p>Interrompere definitivamente lorlatinib.</p>
Aumento di lipasi/amilasi	
<p>Grado 3: Grave</p> <p><u>OPPURE</u></p> <p>Grado 4: Potenzialmente fatale/Indicato intervento urgente</p>	<p>Sospendere lorlatinib fino a quando lipasi o amilasi non tornano ai livelli basali. Quindi, riprendere lorlatinib a 1 livello di dose ridotto.</p>
Malattia polmonare interstiziale (<i>Interstitial Lung Disease, ILD</i>)/polmonite	
<p>Grado 1: Lieve</p> <p><u>OPPURE</u></p> <p>Grado 2: Moderato</p>	<p>Sospendere lorlatinib fino a quando i sintomi non sono tornati al basale e considerare l'inizio della terapia con corticosteroidi. Riprendere lorlatinib a 1 livello di dose ridotto.</p> <p>Interrompere definitivamente lorlatinib se l'ILD/la polmonite si ripresentano o se non si ottiene il recupero dopo 6 settimane di sospensione di lorlatinib e trattamento con steroidi.</p>

Tabella 1. Modifiche della dose di lorlatinib raccomandate per reazioni avverse

Reazione avversa^a	Dosaggio di Lorlatinib
Grado 3: Grave <u>OPPURE</u> Grado 4: Potenzialmente fatale/Indicato intervento urgente	Interrompere definitivamente lorlatinib.
Prolungamento dell'intervallo PR/Blocco atrioventricolare (AV)	
Blocco AV di primo grado Asintomatico	Continuare lorlatinib alla stessa dose senza interruzione. Considerare gli effetti di medicinali concomitanti e valutare e correggere lo squilibrio elettrolitico che può prolungare l'intervallo PR. Monitorare attentamente l'ECG/i sintomi potenzialmente correlati al blocco AV.
Blocco AV di primo grado Sintomatico	Sospendere lorlatinib. Considerare gli effetti di medicinali concomitanti e valutare e correggere lo squilibrio elettrolitico che può prolungare l'intervallo PR. Monitorare attentamente l'ECG/i sintomi potenzialmente correlati al blocco AV. Se i sintomi si risolvono, riprendere lorlatinib a 1 livello di dose ridotto.
Blocco AV di secondo grado Asintomatico	Sospendere lorlatinib. Considerare gli effetti di medicinali concomitanti e valutare e correggere lo squilibrio elettrolitico che può prolungare l'intervallo PR. Monitorare attentamente l'ECG/i sintomi potenzialmente correlati al blocco AV. Se l'ECG successivo non mostra un blocco AV di secondo grado, riprendere lorlatinib a 1 livello di dose ridotto.
Blocco AV di secondo grado Sintomatico	Sospendere lorlatinib. Considerare gli effetti di medicinali concomitanti e valutare e correggere lo squilibrio elettrolitico che può prolungare l'intervallo PR. Sottoporre il paziente a osservazione e monitoraggio cardiaci. Se il blocco AV sintomatico persiste, considerare il posizionamento di un pacemaker. Se i sintomi e il blocco AV di secondo grado si risolvono o se i pazienti ritornano al blocco AV di primo grado asintomatico, riprendere lorlatinib a 1 livello di dose ridotto.
Blocco AV completo	Sospendere lorlatinib. Considerare gli effetti di medicinali concomitanti e valutare e correggere lo squilibrio elettrolitico che può prolungare l'intervallo PR. Sottoporre il paziente a osservazione e monitoraggio cardiaci. Il posizionamento di un pacemaker può essere indicato per sintomi gravi associati al blocco AV. Se il blocco AV non si risolve, può essere preso in considerazione il posizionamento di un pacemaker permanente. Se viene posizionato un pacemaker, riprendere lorlatinib a dose piena. Se non viene posizionato alcun pacemaker, riprendere lorlatinib a 1 livello di dose ridotto solo quando i sintomi si risolvono e l'intervallo PR è inferiore a 200 msec.

Tabella 1. Modifiche della dose di lorlatinib raccomandate per reazioni avverse

Reazione avversa^a	Dosaggio di Lorlatinib
Ipertensione	
Grado 3 (PAS maggiore o uguale a 160 mmHg o PAD maggiore o uguale a 100 mmHg; indicato intervento medico; indicati più di un farmaco antipertensivo o terapia più intensiva rispetto a quella precedentemente utilizzata)	Sospendere lorlatinib fino a quando l'ipertensione non è tornata al Grado 1 o inferiore (PAS inferiore a 140 mmHg e PAD inferiore a 90 mmHg), quindi riprendere lorlatinib alla stessa dose. Se l'ipertensione di Grado 3 si ripresenta, sospendere lorlatinib fino al ritorno al Grado 1 o inferiore e riprendere a una dose ridotta. Se non è possibile ottenere un adeguato controllo dell'ipertensione con una gestione medica ottimale, interrompere definitivamente lorlatinib.
Grado 4 (conseguenze potenzialmente fatali, indicato intervento urgente)	Sospendere lorlatinib fino al ritorno al Grado 1 o inferiore e riprendere a una dose ridotta o interrompere definitivamente lorlatinib. Se l'ipertensione di Grado 4 si ripresenta, interrompere definitivamente lorlatinib.
Iperglicemia	
Grado 3 <u>OPPURE</u> Grado 4 (iperglicemia persistente maggiore di 250 mg/dL nonostante terapia antiiperglicemica ottimale)	Sospendere lorlatinib fino a quando l'iperglicemia non è adeguatamente controllata, quindi riprendere lorlatinib al dosaggio immediatamente inferiore. Se non è possibile ottenere un adeguato controllo dell'iperglicemia con una gestione medica ottimale, interrompere definitivamente lorlatinib.
Altre reazioni avverse	
Grado 1: Lieve <u>OPPURE</u> Grado 2: Moderato	Non considerare alcuna modifica della dose o ridurre di 1 livello di dose, come clinicamente indicato.
Maggiore o uguale al Grado 3: Grave	Sospendere lorlatinib fino a quando i sintomi non si risolvono fino a raggiungere un grado inferiore o uguale al Grado 2 o tornano al basale. Quindi, riprendere lorlatinib a 1 livello di dose ridotto.

Abbreviazioni: SNC=sistema nervoso centrale; PAD=pressione arteriosa diastolica; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECG=elettrocardiogramma; HMG CoA=3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A; NCI=National Cancer Institute; PAS=pressione arteriosa sistolica; ULN=limite superiore della norma.

^a Le categorie di grado sono basate sulle classificazioni NCI CTCAE.

^b La terapia ipolipemizzante può comprendere: inibitore della HMG-CoA reduttasi, acido nicotinico, derivati dell'acido fibrico o esteri etilici di acidi grassi Omega 3.

Potenti inibitori del citocromo P-450 (CYP) 3A4/5

L'uso concomitante di lorlatinib con medicinali potenti inibitori del CYP3A4/5 e prodotti a base di succo di pompelmo può aumentare le concentrazioni plasmatiche di lorlatinib. Deve essere considerato un medicinale concomitante alternativo con meno potenziale di inibizione del CYP3A4/5 (vedere paragrafo 4.5). Se deve essere co-somministrato un potente inibitore del CYP3A4/5, la dose iniziale di lorlatinib di 100 mg una volta al giorno deve essere ridotta a una dose giornaliera di 75 mg (vedere paragrafi 4.5 e 5.2). Se l'uso concomitante del potente inibitore del CYP3A4/5 viene sospeso, lorlatinib deve essere ripreso alla dose utilizzata prima dell'inizio dell'assunzione del potente inibitore del CYP3A4/5 e dopo un periodo di washout di 3-5 emivite del potente inibitore del CYP3A4/5.

Popolazioni particolari

Anziani (≥ 65 anni)

A causa dei dati limitati su questa popolazione, non è possibile fare alcuna raccomandazione posologica per pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per pazienti con funzionalità renale normale e compromissione renale lieve o moderata [tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) assoluto: ≥ 30 mL/min]. Si raccomanda una dose ridotta di lorlatinib in pazienti con compromissione renale grave (eGFR assoluto < 30 mL/min), ad esempio una dose iniziale di 75 mg per via orale una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili informazioni per pazienti sottoposti a dialisi renale.

Compromissione epatica

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose per pazienti con compromissione epatica lieve. Non sono disponibili informazioni su lorlatinib in pazienti con compromissione epatica moderata o grave. Pertanto, lorlatinib non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di lorlatinib in pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Lorviqua è per uso orale.

I pazienti devono essere incoraggiati ad assumere la loro dose di lorlatinib approssimativamente alla stessa ora ogni giorno con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere deglutite intere (le compresse non devono essere masticate, schiacciate o divise prima della deglutizione). Non deve essere ingerita alcuna compressa che sia rotta, incrinata o comunque non integra.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a lorlatinib o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante di potenti induttori del CYP3A4/5 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Iperlipidemia

L'uso di lorlatinib è stato associato ad aumenti del colesterolo e dei trigliceridi sierici (vedere paragrafo 4.8). Il tempo mediano di insorgenza di un aumento severo del colesterolo e dei trigliceridi sierici è rispettivamente di 201 giorni (range: da 42 a 518 giorni) e 127 giorni (range: da 15 a 358 giorni). Il colesterolo e i trigliceridi sierici devono essere monitorati prima di iniziare il trattamento con lorlatinib; 2, 4 e 8 settimane dopo l'inizio di lorlatinib e regolarmente in seguito. Iniziare l'assunzione o aumentare la dose dei medicinali ipolipemizzanti, se indicato (vedere paragrafo 4.2).

Effetti sul sistema nervoso centrale

Effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) sono stati osservati in pazienti che hanno assunto lorlatinib, compresi effetti psicotici e cambiamenti relativi a funzione cognitiva, umore, stato mentale o linguaggio (vedere paragrafo 4.8). Può essere necessaria una modifica della dose o la sua sospensione per i pazienti che sviluppano effetti sul SNC (vedere paragrafo 4.2).

Blocco atrioventricolare

Lorlatinib è stato studiato in una popolazione di pazienti che escludeva quelli con blocco AV di secondo o terzo grado (a meno che non avessero un pacemaker) o qualsiasi blocco AV con intervallo PR > 220 msec. Prolungamento dell'intervallo PR e blocco AV sono stati riportati in pazienti trattati con lorlatinib (vedere paragrafo 5.2). Monitorare l'elettrocardiogramma (ECG) prima di iniziare la terapia con lorlatinib e successivamente ogni mese, in particolare in pazienti con condizioni predisponenti al verificarsi di eventi cardiaci clinicamente significativi. Può essere necessaria una modifica della dose per i pazienti che sviluppano un blocco AV (vedere paragrafo 4.2).

Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra

In pazienti trattati con lorlatinib sottoposti a una valutazione al basale e ad almeno una valutazione di follow-up della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) è stata riportata una riduzione della LVEF. Sulla base dei dati degli studi clinici disponibili, non è possibile determinare un nesso di causalità tra gli effetti sulle variazioni della contrattilità cardiaca e lorlatinib. Nei pazienti che presentano fattori di rischio cardiaco e in quelli con condizioni che possono influenzare la LVEF, deve essere considerato il monitoraggio cardiaco, inclusa la valutazione della LVEF al basale e durante il trattamento. Nei pazienti che sviluppano segni/sintomi cardiaci rilevanti durante il trattamento, deve essere considerato il monitoraggio cardiaco, compresa la valutazione della LVEF.

Aumento di lipasi e amilasi

In pazienti trattati con lorlatinib si sono verificati aumenti di lipasi e/o amilasi (vedere paragrafo 4.8). Il tempo mediano di insorgenza di un aumento della lipasi e dell'amilasi sieriche è rispettivamente di 70 giorni (range: da 7 a 696 giorni) e 41 giorni (range: da 7 a 489 giorni). A causa di ipertrigliceridemia concomitante e/o di un potenziale meccanismo intrinseco, in pazienti trattati con lorlatinib deve essere considerato il rischio di pancreatite. I pazienti devono essere monitorati per possibili aumenti della lipasi e dell'amilasi prima dell'inizio del trattamento con lorlatinib e, da quel momento in poi, regolarmente come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

Malattia polmonare interstiziale (*Interstitial Lung Disease, ILD*)/polmonite

Con lorlatinib si sono verificate reazioni avverse polmonari gravi o potenzialmente fatali, coerenti con ILD/polmonite (vedere paragrafo 4.8). Qualsiasi paziente che presenti un peggioramento dei sintomi respiratori indicativi di ILD/polmonite (ad es. dispnea, tosse e febbre) deve essere prontamente valutato per ILD/polmonite. Lorlatinib deve essere sospeso e/o interrotto definitivamente in base alla gravità (vedere paragrafo 4.2).

Ipertensione

È stata segnalata ipertensione in pazienti in trattamento con lorlatinib (vedere paragrafo 4.8). La pressione arteriosa deve essere controllata prima di iniziare il trattamento con lorlatinib. La pressione arteriosa deve essere monitorata dopo 2 settimane e successivamente almeno una volta al mese durante il trattamento con lorlatinib. Lorlatinib deve essere sospeso e ripreso a una dose ridotta o interrotto definitivamente in base alla gravità (vedere paragrafo 4.2).

Iperglicemia

Sono stati riscontrati casi di iperglicemia in pazienti in trattamento con lorlatinib (vedere paragrafo 4.8). La glicemia sierica a digiuno deve essere valutata prima di iniziare la somministrazione di lorlatinib e in seguito monitorata periodicamente secondo le linee guida nazionali. Lorlatinib deve essere sospeso e ripreso a una dose ridotta o interrotto definitivamente in base alla gravità (vedere paragrafo 4.2).

Interazioni farmaco-farmaco

In uno studio condotto su volontari sani, l'uso concomitante di lorlatinib e rifampina, un potente induttore del CYP3A4/5, è stato associato ad aumenti di alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) senza aumento della bilirubina totale e della fosfatasi alcalina (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di un potente induttore del CYP3A4/5 è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Non sono state osservate variazioni clinicamente significative nei test di funzionalità epatica in soggetti sani dopo somministrazione di di lorlatinib in associazione a modafinil, un induttore moderato del CYP3A4/5 (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di lorlatinib con substrati del CYP3A4/5 con indici terapeutici ristretti, inclusi ma non limitati ad alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, contraccettivi ormonali, pimoziide, chinidina, sirolimus e tacrolimus, deve essere evitata poiché la concentrazione di questi medicinali può essere ridotta da lorlatinib (vedere paragrafo 4.5).

Fertilità e gravidanza

Durante il trattamento con lorlatinib e per almeno 14 settimane dopo la dose finale, i pazienti maschi con partner di sesso femminile in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace, compreso il preservativo, e i pazienti maschi con partner in stato di gravidanza devono usare il preservativo (vedere paragrafo 4.6). La fertilità maschile può essere compromessa durante il trattamento con lorlatinib (vedere paragrafo 5.3). Gli uomini devono richiedere un'adeguata consulenza sull'efficace conservazione della fertilità prima del trattamento. Le donne in età fertile devono essere informate di evitare una gravidanza durante il trattamento con lorlatinib. Durante il trattamento con lorlatinib, le pazienti di sesso femminile devono utilizzare un metodo contraccettivo non ormonale altamente efficace, poiché lorlatinib può rendere inefficaci i contraccettivi ormonali (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). Se è inevitabile l'impiego di un metodo contraccettivo ormonale, è necessario utilizzare un preservativo in combinazione con il metodo ormonale. Una contraccezione efficace deve essere continuata per almeno 35 giorni dopo il completamento della terapia (vedere paragrafo 4.6). Non è noto se lorlatinib influenzi la fertilità femminile.

Intolleranza al lattosio

Questo medicinale contiene lattosio come eccipiente. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Assunzione di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa da 25 mg o 100 mg. I pazienti con regimi alimentari a basso contenuto di sodio devono essere informati che questo medicinale è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

Dati in vitro indicano che lorlatinib è metabolizzato principalmente da CYP3A4 e uridina difosfato-glucuronosiltransferasi (UGT)1A4, con minori contributi da CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 e UGT1A3.

Effetto dei medicinali su lorlatinib

Induttori di CYP3A4/5

La rifampicina, un potente induttore del CYP3A4/5, somministrata a dosi orali di 600 mg una volta al giorno per 12 giorni, ha ridotto l'area media sotto la curva (AUC_{inf}) di lorlatinib dell'85% e la C_{max} del

76% di una singola dose orale di 100 mg di lorlatinib in volontari sani; sono stati anche osservati aumenti di AST e ALT. La somministrazione concomitante di lorlatinib con potenti induttori del CYP3A4/5 (ad esempio rifampicina, carbamazepina, enzalutamide, mitotano, fenitoina ed erba di San Giovanni) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di lorlatinib. L'uso concomitante di un potente induttore del CYP3A4/5 e lorlatinib è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Non sono state osservate variazioni clinicamente significative nei risultati dei test di funzionalità epatica dopo somministrazione di una singola dose orale di 100 mg di lorlatinib in associazione a modafinil, un induttore moderato del CYP3A4/5 (400 mg una volta al giorno per 19 giorni), in volontari sani. L'uso concomitante di modafinil non ha avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di lorlatinib.

Inibitori di CYP3A4/5

Itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4/5, somministrato a dosi orali di 200 mg una volta al giorno per 5 giorni, ha aumentato in volontari sani l' AUC_{inf} media del 42% e la C_{max} del 24% di una singola dose orale di 100 mg di lorlatinib. La somministrazione concomitante di lorlatinib con potenti inibitori del CYP3A4/5 (ad es. boceprevir, cobicistat, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, troleandomicina, voriconazolo, ritonavir, paritaprevir in associazione con ritonavir e ombitasvir e/o dasabuvir, e ritonavir in combinazione con elvitegravir, indinavir, lopinavir o tipranavir) può aumentare le concentrazioni plasmatiche di lorlatinib. Anche i prodotti a base di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di lorlatinib e devono essere evitati. Deve essere considerato un medicinale concomitante alternativo con meno potenziale di inibizione del CYP3A4/5. Se un potente inibitore del CYP3A4/5 deve essere somministrato in concomitanza, si raccomanda una riduzione della dose di lorlatinib (vedere la sezione 4.2).

Effetto di lorlatinib su altri medicinali

Substrati di CYP3A4/5

Studi in vitro hanno indicato che lorlatinib è un inibitore dipendente dal tempo e un induttore del CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg per via orale una volta al giorno per 15 giorni ha ridotto l' AUC_{inf} e la C_{max} di una singola dose orale di 2 mg di midazolam (un substrato sensibile del CYP3A) del 61% e del 50%, rispettivamente; quindi, lorlatinib è un induttore moderato del CYP3A. Pertanto, la somministrazione concomitante di lorlatinib con substrati del CYP3A4/5 con indici terapeutici ristretti, inclusi ma non limitati ad alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, contraccettivi ormonali, pimozide, chinidina, sirolimus e tacrolimus, deve essere evitata poiché la concentrazione di questi medicinali può essere ridotta da lorlatinib (vedere paragrafo 4.4).

Substrati di CYP2B6

Lorlatinib 100 mg una volta al giorno per 15 giorni ha ridotto l' AUC_{inf} e la C_{max} di una singola dose orale di 100 mg di bupropione (un substrato combinato di CYP2B6 e CYP3A4) del 49,5% e del 53%, rispettivamente; quindi, lorlatinib è un induttore debole del CYP2B6 e non è necessario alcun aggiustamento della dose quando lorlatinib è usato in associazione a medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2B6.

Substrati di CYP2C9

Lorlatinib 100 mg una volta al giorno per 15 giorni ha ridotto l' AUC_{inf} e la C_{max} di una singola dose orale di 500 mg di tolbutamide (un substrato sensibile del CYP2C9) del 43% e del 15%, rispettivamente; quindi, lorlatinib è un induttore debole del CYP2C9 e non è necessario alcun aggiustamento della dose per i medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C9. Tuttavia, i pazienti devono essere monitorati in caso di trattamento concomitante con medicinali con indici terapeutici ristretti metabolizzati dal CYP2C9 (ad es. anticoagulanti cumarinici).

Substrati dell'UGT

Lorlatinib 100 mg una volta al giorno per 15 giorni ha ridotto l' AUC_{inf} e la C_{max} di una singola dose orale di 500 mg di acetaminofene (un substrato di UGT, SULT e CYP1A2, 2A6, 2D6 e 3A4) del 45% e del 28%, rispettivamente; quindi, lorlatinib è un induttore debole dell'UGT e non è necessario alcun aggiustamento della dose per i medicinali metabolizzati principalmente dall'UGT. Tuttavia, i pazienti devono essere monitorati in caso di trattamento concomitante con medicinali con indici terapeutici ristretti metabolizzati dall'UGT.

Substrati della P-glicoproteina

Lorlatinib 100 mg una volta al giorno per 15 giorni ha ridotto l' AUC_{inf} e la C_{max} di una singola dose orale di 60 mg di fexofenadina [un substrato sensibile della P-glicoproteina (P-gp)] del 67% e del 63%, rispettivamente; quindi, lorlatinib è un induttore moderato della P-gp. I medicinali che costituiscono dei substrati della P-gp con indici terapeutici ristretti (ad es. digossina, dabigatran etexilato) devono essere usati con cautela in combinazione con lorlatinib, a causa della probabilità di riduzione delle concentrazioni plasmatiche di questi substrati.

Studi in vitro di inibizioni e induzioni di altri enzimi del CYP

In vitro, lorlatinib ha un basso potenziale di causare interazioni farmaco-farmaco per induzione del CYP1A2.

Studi in vitro con trasportatori di farmaci diversi dalla P-gp

Studi in vitro hanno indicato che lorlatinib può avere il potenziale di inibire BCRP (tratto gastrointestinale), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 e OAT3 a concentrazioni clinicamente rilevanti. Lorlatinib deve essere usato con cautela in associazione a substrati di BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 e OAT3 in quanto non è possibile escludere variazioni clinicamente rilevanti nell'esposizione plasmatica di questi substrati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione in uomini e donne

Informare le donne in età fertile di evitare la gravidanza durante l'assunzione di lorlatinib. Durante il trattamento con lorlatinib le pazienti di sesso femminile devono usare un metodo contraccettivo non ormonale altamente efficace, poiché lorlatinib può rendere inefficaci i contraccettivi ormonali (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Se è inevitabile l'impiego di un metodo contraccettivo ormonale, è necessario utilizzare un preservativo in combinazione con il metodo ormonale. Una contraccezione efficace deve essere continuata per almeno 35 giorni dopo il completamento della terapia.

Durante il trattamento con lorlatinib e per almeno 14 settimane dopo la dose finale, i pazienti maschi con partner di sesso femminile in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace, compreso il preservativo, e i pazienti maschi con partner in stato di gravidanza devono usare il preservativo.

Gravidanza

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). I dati relativi all'uso di lorlatinib in donne in gravidanza non esistono. Lorlatinib può causare danni al feto se somministrato a una donna incinta.

Lorlatinib non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se lorlatinib e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Lorlatinib non deve essere usato durante l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con lorlatinib e per 7 giorni dopo la dose finale.

Fertilità

Sulla base di risultati di sicurezza non clinici, la fertilità maschile può essere compromessa dal trattamento con lorlatinib (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se lorlatinib influenzi la fertilità femminile. Gli uomini devono richiedere un'adeguata consulenza sull'efficace conservazione della fertilità prima del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lorlatinib altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari poiché i pazienti possono manifestare effetti sul SNC (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state ipercolesterolemia (84,4%), ipertrigliceridemia (67,1%), edema (54,6%), neuropatia periferica (47,8%), effetti cognitivi (28,8%), stanchezza (28,1%), aumento di peso (26,4%), artralgia (24,7%), effetti sull'umore (22,7%) e diarrea (22,7%).

Riduzioni della dose a causa di reazioni avverse si sono verificate nel 23,4% dei pazienti trattati con lorlatinib. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato alla riduzione della dose sono state edema e neuropatia periferica. L'interruzione definitiva del trattamento associata a reazioni avverse si è verificata nel 3,1% dei pazienti trattati con lorlatinib. Le reazioni avverse più frequenti che hanno portato a interruzioni definitive hanno riguardato gli effetti cognitivi e psicotici.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 2 presenta reazioni avverse che si verificano in 295 pazienti adulti trattati con lorlatinib 100 mg una volta al giorno con NSCLC in stadio avanzato dello Studio A.

Le reazioni avverse elencate nella Tabella 2 vengono presentate in base alla Classificazione per sistemi e organi (SOC) e alle categorie di frequenza, definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità medica.

Tabella 2. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi e reazione avversa	Categoria di frequenza	Tutti i gradi %	Gradi 3-4 %
Patologie del sistema emolinfopoietico Anemia	Molto comune	15,9	5,1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Ipercolesterolemia ^a	Molto comune	84,4	16,6
Ipertrigliceridemia ^b	Molto comune	67,1	16,6
Iperglicemia*	Comune	9,2	3,2
Disturbi psichiatrici			
Effetti sull'umore ^c	Molto comune	22,7	1,7
Effetti psicotici ^d	Comune	7,8	1,0
Alterazioni dello stato mentale	Comune	2,0	1,7
Patologie del sistema nervoso			
Effetti cognitivi ^e	Molto comune	28,8	2,0
Neuropatia periferica ^f	Molto comune	47,8	2,7
Cefalea	Molto comune	18,0	0,7
Effetti sulla parola ^g	Comune	9,8	0,3
Patologie dell'occhio			
Disturbo della vista ^h	Molto comune	15,3	0,3
Disturbi vascolari			
Ipertensione*	Molto comune	13,0	6,1
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Polmonite ⁱ	Comune	1,4	1,0
Patologie gastrointestinali			
Diarrea	Molto comune	22,7	1,0
Nausea	Molto comune	18,3	0,7
Stipsi	Molto comune	15,9	0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Eruzione cutanea ^j	Molto comune	14,2	0,3
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Artralgia	Molto comune	24,7	0,7
Mialgia ^k	Molto comune	19,3	0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Edema ^l	Molto comune	54,6	2,4
Stanchezza ^m	Molto comune	28,1	0,7
Esami diagnostici			
Peso aumentato	Molto comune	26,4	5,4
Lipasi aumentata	Molto comune	13,9	8,8
Amilasi aumentata	Molto comune	10,2	3,1
Prolungamento dell'intervallo PR dell'elettrocardiogramma	Non comune	0,7	0

Nella tabella precedente, le reazioni avverse che rappresentano lo stesso concetto o la stessa condizione medica sono state raggruppate e riportate come singola reazione avversa. I termini effettivamente riportati negli studi e che contribuiscono alla relativa reazione avversa sono indicati tra parentesi, come elencato di seguito.

* Sulla base dei dati di 476 pazienti che hanno ricevuto lorlatinib 100 mg una volta al giorno nello Studio A e CROWN.

^a Ipercolesterolemia (incluso colesterolo ematico aumentato, ipercolesterolemia).

^b Ipertrigliceridemia (inclusi trigliceridi ematici aumentati, ipertrigliceridemia).

- ^c Effetti sull'umore (compresi disturbo affettivo, labilità affettiva, aggressività, agitazione, ansia, umore depresso, depressione, umore euforico, irritabilità, mania, umore alterato, sbalzi d'umore, alterazione della personalità, stress).
- ^d Effetti psicotici (comprese allucinazione uditiva, allucinazione, allucinazione visiva)
- ^e Effetti cognitivi (compresi eventi da Classificazione per sistemi e organi Patologie del sistema nervoso: amnesia, disturbi cognitivi, demenza, disturbi dell'attenzione, compromissione della memoria, insufficienza mentale e anche eventi da Classificazione per sistemi e organi Disturbi psichiatrici: disturbo da deficit dell'attenzione/iperattività, stato confusionale, delirio, disorientamento, difficoltà nella lettura). All'interno di questi effetti, sono stati segnalati più frequentemente termini della Classificazione per sistemi e organi Patologie del sistema nervoso rispetto a termini della Classificazione per sistemi e organi Disturbi psichiatrici.
- ^f Neuropatia periferica (compresi sensazione di bruciore, sindrome del tunnel carpale, disestesia, formicolio, alterazione dell'andatura, ipoestesia, debolezza muscolare, nevralgia, neuropatia periferica, neurotossicità, parestesia, neuropatia sensoriale periferica, paralisi del nervo peroneale, disturbi sensoriali).
- ^g Effetti sulla parola (disartria, linguaggio lento, disturbi della parola).
- ^h Disturbi della vista (inclusi diplopia, fotofobia, fotopsia, visione offuscata, acuità visiva ridotta, compromissione della visione, mosche volanti nel vitreo).
- ⁱ Polmonite (incluse malattia polmonare interstiziale, polmonite).
- ^j Eruzione cutanea (inclusi dermatite acneiforme, eruzione maculo-papulosa, esantema pruriginoso, eruzione cutanea).
- ^k Mialgia (inclusi dolore muscoloscheletrico, mialgia).
- ^l Edema (inclusi edema generalizzato, edema, edema periferico, gonfiore periferico, gonfiore).
- ^m Stanchezza (inclusi astenia, affaticamento).

Descrizione di reazioni avverse specifiche

Ipercolesterolemia/ipertrigliceridemia

Reazioni avverse di aumento del colesterolo o dei trigliceridi sierici sono state riportate rispettivamente nell'84,4% e nel 67,1% dei pazienti. Di queste, reazioni avverse lievi o moderate di ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia si sono verificate rispettivamente nel 67,8% e nel 50,5% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4). Il tempo mediano all'insorgenza di ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia è stato di 15 giorni (range: da 1 a 399 giorni). La durata mediana di ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia è stata rispettivamente di 381 e 405 giorni.

Effetti sul sistema nervoso centrale

Le reazioni avverse sul SNC sono state principalmente effetti cognitivi (28,8%), effetti sull'umore (22,7%), effetti sulla parola (9,8%) ed effetti psicotici (7,8%), e sono state generalmente lievi, transitorie e reversibili spontaneamente dopo un ritardo della dose e/o una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). L'effetto cognitivo più comune di qualsiasi grado è stata la compromissione della memoria (11,5%) e le reazioni di Grado 3 o 4 più comuni sono state l'effetto cognitivo e lo stato confusionale (0,7% ognuno). L'effetto sull'umore più comune di qualsiasi grado è stato l'irritabilità (6,1%), che è risultata anche la reazione di Grado 3 o 4 più comune (1,0%). Il disturbo della parola più comune di qualsiasi grado è stata la disartria (4,1%) e la reazione di Grado 3 o 4 più comune è stato il linguaggio lento (0,3%). L'effetto psicotico più comune di qualsiasi grado è stata l'allucinazione (3,7%), mentre le reazioni più comuni di Grado 3 o 4 sono state allucinazione, allucinazione uditiva e allucinazione visiva (0,3% ciascuna). Il tempo mediano all'insorgenza di effetti cognitivi, sull'umore, sulla parola e psicotici è stato rispettivamente di 92, 44, 42 e 23 giorni. La durata mediana degli effetti cognitivi, sull'umore, sulla parola e psicotici è stata rispettivamente di 224, 83, 106 e 74 giorni.

Ipertensione

Reazioni avverse di ipertensione sono state segnalate nel 13% dei pazienti dello Studio A e CROWN (B7461006). Di queste, il 6,9% erano reazioni avverse lievi o moderate (vedere paragrafo 4.4). Il tempo mediano all'insorgenza dell'ipertensione è stato di 208 giorni (intervallo: da 1 a 1.028 giorni). La durata mediana dell'ipertensione è stata di 219 giorni.

Iperglicemia

Reazioni avverse di iperglicemia sono state segnalate nel 9,2% dei pazienti dello Studio A e CROWN (B7461006). Di queste, il 6,1% erano reazioni avverse lievi o moderate (vedere paragrafo 4.4). Il

tempo mediano all'insorgenza dell'iperglicemia è stato di 145 giorni (intervallo: da 1 a 1.058 giorni). La durata mediana dell'iperglicemia è stata di 113 giorni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il trattamento del sovradosaggio con il medicinale consiste in misure di supporto generiche. Considerato l'effetto dose-dipendente sull'intervallo PR, si raccomanda il monitoraggio ECG. Non esiste un antidoto per lorlatinib.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti anti-neoplastici, inibitori della protein-chinasi, codice ATC: L01ED05

Meccanismo d'azione

Lorlatinib è un inibitore selettivo competitivo dell'adenosina trifosfato (ATP) delle tirosin chinasi ALK e c-ros oncogene 1 (ROS1).

In studi non clinici, lorlatinib ha inibito le attività catalitiche di ALK non mutata e chinasi mutanti ALK clinicamente rilevanti in saggi enzimatici e basati su cellule ricombinanti. Lorlatinib ha dimostrato una marcata attività antitumorale in topi portatori di xenotrapianti di tumore esprimenti fusioni di proteina echinodermica associata ai microtubuli di tipo 4 (EML4) con variante ALK 1 (v1), incluse le mutazioni ALK L1196M, G1269A, G1202R e I1171T. Due di questi mutanti ALK, G1202R e I1171T, conferiscono resistenza ad alectinib, brigatinib, ceritinib e crizotinib. Lorlatinib è risultato anche in grado di penetrare la barriera ematoencefalica. Lorlatinib ha dimostrato attività nei topi portatori di impianti di tumore al cervello ortotopico EML4-ALK o EML4-ALK^{L1196M}.

Efficacia clinica

L'uso di lorlatinib nel trattamento di NSCLC in stadio avanzato ALK-positivo dopo il trattamento con almeno un TKI ALK di seconda generazione è stato studiato nello Studio A, uno studio di Fase 1/2 multicentrico a singolo braccio. 139 pazienti in totale con NSCLC in stadio avanzato ALK-positivo dopo il trattamento con almeno un TKI ALK di seconda generazione sono stati arruolati nella Fase 2 dello studio. I pazienti hanno ricevuto lorlatinib per via orale alla dose raccomandata di 100 mg una volta al giorno, in modo continuo.

L'endpoint di efficacia primario nella Fase 2 dello studio era il tasso di risposta obiettiva (ORR), inclusa l'ORR intracranica (IC), come da Revisione Centrale Indipendente (ICR) in base ai criteri Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (versione RECIST modificata 1.1). Gli endpoint secondari includevano durata della risposta (DoR), DoR IC, tempo alla risposta del tumore (TTR) e sopravvivenza libera da progressione (PFS).

I dati demografici dei 139 pazienti con NSCLC in stadio avanzato ALK-positivo dopo il trattamento con almeno un TKI ALK di seconda generazione erano: 56% di sesso femminile, 48% bianchi, 38% asiatici ed età mediana di 53 anni (range: 29-83 anni) con il 16% dei pazienti di età ≥ 65 anni. Il performance status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) al basale era 0 o 1 nel 96% dei pazienti. Metastasi cerebrali erano presenti al basale nel 67% dei pazienti. Dei 139 pazienti, il 20% era

stato trattato con 1 TKI ALK precedente, escluso il crizotinib, il 47% era stato trattato con 2 TKI ALK precedenti e il 33% era stato trattato con 3 o più TKI ALK precedenti.

I risultati di efficacia principali per lo Studio A sono inclusi nelle Tabelle 3 e 4.

Tabella 3. Risultati di efficacia complessiva nello Studio A per trattamento precedente

Parametro di efficacia	Un TKI ALK^a precedente con o senza chemioterapia precedente (N = 28)	Due o più TKI ALK precedenti con o senza chemioterapia precedente (N = 111)
Tasso di risposta obiettivo ^b (IC 95%)	42,9% (24,5; 62,8)	39,6% (30,5; 49,4)
Risposta completa, n	1	2
Risposta parziale, n	11	42
Durata della risposta Mediana, mesi (IC 95%)	5,6 (4,2; NR)	9,9 (5,7; 24,4)
Sopravvivenza libera da progressione Mediana, mesi (IC 95%)	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)

Abbreviazioni: ALK=chinasi del linfoma anaplastico; IC=intervallo di confidenza; ICR=revisione centrale indipendente; N/n=numero di pazienti; NR=non raggiunto; TKI=inibitore della tirosin chinasi.

^aAlectinib, brigatinib o ceritinib

^bCome da ICR.

Tabella 4. Risultati dell'efficacia intracranica* nello Studio A per trattamento precedente

Parametro di efficacia	Un TKI ALK^a precedente con o senza chemioterapia precedente (N = 9)	Due o più TKI ALK precedenti con o senza chemioterapia precedente (N = 48)
Tasso di risposta obiettivo ^b (IC 95%)	66,7% (29,9; 92,5)	52,1% (37,2; 66,7)
Risposta completa, n	2	10
Risposta parziale, n	4	15
Durata della risposta intracranica Mediana, mesi (IC 95%)	NR (4,1; NR)	12,4 (6,0; NR)

Abbreviazioni: ALK=chinasi del linfoma anaplastico; IC=intervallo di confidenza; ICR=revisione centrale indipendente; N/n=numero di pazienti; NR=non raggiunto; TKI=inibitore della tirosin chinasi.

*Nei pazienti con almeno una metastasi cerebrale misurabile al basale

^aAlectinib, brigatinib o ceritinib.

^bCome da ICR.

Nella popolazione complessiva valutata per l'efficacia, pari a 139 pazienti, 56 pazienti hanno riportato una risposta obiettiva confermata dall'ICR, con un TTR mediano di 1,4 mesi (range: da 1,2 a 16,6 mesi). La ORR per la popolazione asiatica è stata del 49,1% (IC al 95%: 35,1; 63,2) e del 31,5% per la popolazione non asiatica (IC al 95%: 21,1; 43,4). Tra i 31 pazienti con una risposta tumorale obiettiva IC confermata e almeno una metastasi cerebrale misurabile al basale dall'ICR, il TTR IC mediano è stato di 1,4 mesi (range: da 1,2 a 16,2 mesi). La ORR IC è stata del 54,5% per la popolazione asiatica (IC al 95%: 32,2; 75,6) e del 46,4% per la popolazione non asiatica (IC al 95%: 27,5; 66,1).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con lorlatinib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma del

polmone (carcinoma a piccole cellule e non a piccole cellule) (vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le concentrazioni di picco nel plasma di lorlatinib vengono raggiunte rapidamente con il T_{max} mediano di 1,2 ore dopo una singola dose da 100 mg e 2,0 ore dopo dosi multiple di 100 mg una volta al giorno.

Dopo la somministrazione orale di compresse di lorlatinib, la biodisponibilità assoluta media è dell'80,8% (IC 90%: 75,7, 86,2) rispetto alla somministrazione endovenosa.

La somministrazione di lorlatinib con un pasto ad alto contenuto di grassi e ipercalorico ha comportato un'esposizione superiore del 5% rispetto alle condizioni a digiuno. Lorlatinib può essere somministrato con o senza cibo.

A 100 mg una volta al giorno, la concentrazione plasmatica di picco media geometrica (% coefficiente di variazione [CV]) è stata di 577 (42) ng/mL e l' AUC_{24} è stata di 5.650 (39) ng·h/mL in pazienti con cancro. La clearance orale media geometrica (% CV) è stata di 17,7 (39) L/h.

Distribuzione

Il legame *in vitro* di lorlatinib alle proteine plasmatiche umane è del 66%, con un legame moderato ad albumina o all' α_1 -glicoproteina acida.

Biotrasformazione

Nell'uomo, lorlatinib viene sottoposto a ossidazione e glucuronidazione come vie metaboliche primarie. Dati *in vitro* indicano che lorlatinib è metabolizzato principalmente da CYP3A4 e UGT1A4, con un contributo minore di CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 e UGT1A3.

Nel plasma, un metabolita dell'acido benzoico di lorlatinib risultante dalla scissione ossidativa dei legami ammidici e di esteri aromatici di lorlatinib è stato osservato come metabolita principale, rappresentando il 21% della radioattività circolante. Il metabolita della scissione ossidativa è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione

L'emivita plasmatica di lorlatinib dopo una singola dose di 100 mg è stata di 23,6 ore. Dopo somministrazione orale di una dose radiomarcata di 100 mg di lorlatinib, è stata recuperata una media del 47,7% di radioattività nelle urine e il 40,9% della radioattività è stato recuperato nelle feci, con un recupero totale medio complessivo dell'88,6%.

Lorlatinib immodificato era il componente principale nel plasma e nelle feci umane, rappresentando rispettivamente il 44% e il 9,1% della radioattività totale. Meno dell'1% di lorlatinib immodificato è stato rilevato nelle urine.

Inoltre, lorlatinib è un induttore mediante il recettore PXR (Pregnane-X-Receptor) umano e il recettore costitutivo per l'androstano (CAR) umano.

Linearità/Non linearità

A dose singola, l'esposizione sistemica a lorlatinib (AUC_{inf} e C_{max}) è aumentata in modo dose-dipendente nell'intervallo di dose da 10 a 200 mg. Sono disponibili pochi dati nell'intervallo di dose da 10 a 200 mg; tuttavia, non è stata osservata alcuna deviazione dalla linearità per AUC_{inf} e C_{max} dopo una dose singola.

Dopo diverse somministrazioni di una singola dose giornaliera, la C_{max} di lorlatinib è aumentata in modo proporzionale alla dose e l' AUC_{tau} è aumentata in modo lievemente meno proporzionale nell'intervallo di dose da 10 a 200 mg una volta al giorno.

Inoltre, allo steady state le esposizioni plasmatiche di lorlatinib sono inferiori a quelle attese dalla farmacocinetica a dose singola, indicative di un effetto di auto-induzione tempo-dipendente netto.

Compromissione epatica

Poiché lorlatinib è metabolizzato nel fegato, è probabile che la compromissione epatica aumenti le concentrazioni plasmatiche di lorlatinib. Gli studi clinici condotti hanno escluso i pazienti con AST o $ALT > 2,5 \times ULN$ o, se dovuti a neoplasie sottostanti, $> 5,0 \times ULN$ o con bilirubina totale $> 1,5 \times ULN$. Le analisi di farmacocinetica della popolazione hanno mostrato che l'esposizione a lorlatinib non è stata significativamente modificata dal punto di vista clinico in pazienti con compromissione epatica lieve ($n = 50$). Non sono raccomandati aggiustamenti della dose per pazienti con compromissione epatica lieve. Non sono disponibili informazioni in pazienti con compromissione epatica moderata o grave.

Compromissione renale

Meno dell'1% della dose somministrata viene rilevato come lorlatinib immodificato nelle urine. Le analisi di farmacocinetica della popolazione hanno mostrato che l'esposizione a lorlatinib non è stata significativamente modificata dal punto di vista clinico in pazienti con compromissione renale lieve ($n = 103$) o moderata ($n = 41$) ($CL_{cr} \geq 30$ mL/min). In base a uno studio sulla compromissione renale, non sono raccomandati aggiustamenti della dose iniziale per pazienti con compromissione renale lieve o moderata [eGFR basato sull'eGFR definito dall'equazione dello studio *Modification of Diet in Renal Disease Study* (MDRD) (in mL/min/1,73 m²) \times area di superficie corporea misurata/1,73 ≥ 30 mL/min]. In questo studio, l' AUC_{inf} di lorlatinib è aumentata del 41% nei soggetti con compromissione renale grave (eGFR assoluto < 30 mL/min) rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale (eGFR assoluto ≥ 90 mL/min). Si raccomanda una dose ridotta di lorlatinib nei pazienti con compromissione renale grave, ad esempio una dose iniziale di 75 mg per via orale una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). Non sono disponibili informazioni per pazienti sottoposti a dialisi renale.

Età, sesso, razza, peso corporeo e fenotipo

Le analisi farmacocinetiche sulla popolazione in pazienti con NSCLC in stadio avanzato e volontari sani indicano che non vi sono effetti clinicamente rilevanti di età, sesso, razza, peso corporeo e fenotipi per CYP3A5 e CYP2C19.

Elettrofisiologia cardiaca

Nello Studio A, 2 pazienti (0,7%) avevano valori QTc di correzione di Fridericia (QTcF) > 500 msec, e 5 pazienti (1,8%) presentavano una variazione del QTcF dal basale > 60 msec.

Inoltre, l'effetto di una singola dose orale di lorlatinib (50 mg, 75 mg e 100 mg) con e senza 200 mg di itraconazolo una volta al giorno è stato valutato in uno studio in crossover a 2 vie in 16 volontari sani. Non è stato osservato alcun aumento del QTc medio alle concentrazioni di lorlatinib medie osservate in questo studio.

In 295 pazienti trattati con lorlatinib alla dose raccomandata di 100 mg una volta al giorno e con una misurazione ECG nello Studio A, lorlatinib è stato studiato in una popolazione di pazienti che escludeva quelli con intervallo QTc > 470 msec. Nella popolazione dello studio, la variazione media massima rispetto al basale dell'intervallo PR è stata di 16,4 msec (IC superiore 90% a 2 code 19,4 msec) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8). Di questi, 7 pazienti avevano un PR basale > 200 msec. Tra i 284 pazienti con intervallo PR < 200 msec, il 14% aveva un prolungamento dell'intervallo PR ≥ 200 msec dopo l'inizio di lorlatinib. Il prolungamento dell'intervallo PR si è verificato in modo dipendente dalla concentrazione. Il blocco atrioventricolare si è verificato nell'1,0% dei pazienti.

Per i pazienti che sviluppano un prolungamento dell'intervallo PR, può essere necessario modificare la dose (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

Le principali tossicità osservate sono state l'infiammazione in vari tessuti (pelle e cervice di ratti e polmone, trachea, pelle, linfonodi e/o cavità orale, compreso l'osso mandibolare dei cani, associata ad aumenti di globuli bianchi, fibrinogeno e/o globulina e diminuzioni di albumina) e variazioni nel pancreas (con aumenti di amilasi e lipasi), sistema epatobiliare (con aumento degli enzimi epatici), sistema riproduttivo maschile, sistema cardiovascolare, reni e tratto gastrointestinale, nervi periferici e SNC (potenziale per una compromissione funzionale cognitiva) a una dose equivalente all'esposizione clinica umana alla posologia raccomandata. Sono state inoltre osservate alterazioni della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, del complesso QRS e dell'intervallo PR negli animali dopo una dose acuta (circa 2,6 volte l'esposizione clinica nell'uomo a 100 mg dopo una singola dose sulla base della C_{max}). Tutti i risultati degli organi bersaglio, ad eccezione dell'iperplasia del dotto biliare epatico, erano parzialmente o completamente reversibili.

Genotossicità

Lorlatinib non è mutageno ma è aneugenico *in vitro* ed *in vivo*, con un livello di effetto non osservato per l'eugenicità di circa 16,5 volte l'esposizione clinica nell'uomo a 100 mg sulla base dell'AUC.

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con lorlatinib.

Tossicità riproduttiva

Degenerazione e/o atrofia tubulare seminifera nei testicoli e variazioni dell'epididimo (infiammazione e/o vacuolamento) sono stati osservati nel ratto e nel cane. Nella prostata è stata osservata un'atrofia ghiandolare da minima a lieve nei cani a una dose equivalente all'esposizione clinica nell'uomo alla posologia raccomandata). Gli effetti sugli organi riproduttivi maschili erano parzialmente o completamente reversibili.

Negli studi sulla tossicità embrio-fetale, condotti rispettivamente su ratti e conigli, sono stati osservati un aumento dell'embrioletalità, una riduzione del peso corporeo del feto e malformazioni. Le anomalie morfologiche fetali includevano arti ruotati, dita sovranumerarie, gastroschisi, malformazione dei reni, testa a cupola, palato ad arco alto e dilatazione dei ventricoli del cervello. L'esposizione alle dosi più basse con effetti embrio-fetali negli animali era equivalente all'esposizione clinica umana a 100 mg, sulla base dell'AUC.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Idrogeno fosfato di calcio
Sodio amido glicolato
Stearato di magnesio

Rivestimento in film

Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Macrogol
Triacetina
Diossido di titanio (E171)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA/Al/PVC con rivestimento in foglio di alluminio contenente 10 compresse rivestite con film.

Lorviqua 25 mg compresse rivestite con film

Ogni confezione contiene 90 compresse rivestite con film in 9 blister o 120 compresse rivestite con film in 12 blister.

Lorviqua 100 mg compresse rivestite con film

Ogni confezione contiene 30 compresse rivestite con film in 3 blister.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 maggio 2019
Data del rinnovo più recente: 31 marzo 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germany

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-a(4) del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di lorlatinib nel trattamento dei pazienti con NSCLC positivo per ALK, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto sullo studio clinico di fase III CROWN (1006) per confrontare lorlatinib versus crizotinib nella prima linea di trattamento di NSCLC positivo per ALK. Il rapporto sullo studio clinico deve essere presentato entro:	31 dicembre 2021
Al fine di confermare ulteriormente l'efficacia di lorlatinib in pazienti la cui malattia è progredita dopo alectinib o ceritinib come terapia di prima linea con TKI ALK, il titolare dell'autorizzazione dell'immissione in commercio deve condurre uno studio prospettico a singolo braccio per studiare pazienti con la stessa condizione. Il rapporto sullo studio clinico deve essere presentato entro:	30 giugno 2024

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lorviqua 25 mg compresse rivestite con film
lorlatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di lorlatinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

90 compresse rivestite con film
120 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1355/001 120 compresse rivestite con film
EU/1/19/1355/003 90 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lorviqua 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lorviqua 25 mg compresse
lorlatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer (come logo del titolare AIC)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lorviqua 100 mg compresse rivestite con film
lorlatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lorlatinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1355/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lorviqua 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lorviqua 100 mg compresse
lorlatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer (come logo del titolare AIC)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Lorviqua 25 mg compresse rivestite con film Lorviqua 100 mg compresse rivestite con film lorlatinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Lorviqua e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Lorviqua
3. Come prendere Lorviqua
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lorviqua
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Lorviqua e a cosa serve

Che cos'è Lorviqua

Lorviqua contiene il principio attivo lorlatinib, un medicinale usato per trattare gli adulti con stadi avanzati di una forma di cancro ai polmoni chiamata cancro del polmone non a piccole cellule (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC). Lorviqua appartiene ad un gruppo di medicinali che inibiscono un enzima chiamato kinasi del linfoma anaplastico (ALK). Lorviqua viene somministrato solo a pazienti che presentano un'alterazione del gene ALK, vedere **Come funziona Lorviqua** di seguito.

A cosa serve Lorviqua

Lorviqua le può essere prescritto se:

- ha seguito precedentemente una terapia con un medicinale chiamato alectinib o ceritinib, che sono ALK inibitori; oppure
- ha seguito precedentemente una terapia con crizotinib seguito da un altro inibitore ALK.

Come funziona Lorviqua

Lorviqua inibisce un tipo di enzima chiamato tirosin chinasi e attiva la morte delle cellule tumorali in pazienti con alterazioni nei geni per l'ALK. Lorviqua è somministrato solo a pazienti la cui malattia è dovuta ad un'alterazione nel gene della tirosin chinasi ALK.

Se ha domande su come funziona Lorviqua o perché le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Lorviqua

Non prenda Lorviqua

- Se è allergico a lorlatinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali:
 - rifampicina, usata nel trattamento della tubercolosi;
 - carbamazepina, fenitoina (usate nel trattamento dell'epilessia);
 - enzalutamide (usata nel trattamento del cancro alla prostata);
 - mitotano (usato nel trattamento del cancro delle ghiandole surrenali);
 - medicinali contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*, una preparazione a base di erbe).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Lorviqua:

- Se ha alti livelli di colesterolo o trigliceridi nel sangue.
- Se ha alti livelli di enzimi noti come amilasi o lipasi nel sangue o una condizione come la "pancreatite", che può aumentare i livelli di questi enzimi.
- Se ha problemi al cuore, compresa insufficienza cardiaca, una frequenza cardiaca lenta, o se i risultati di un elettrocardiogramma (ECG) mostrano un'anomalia dell'attività elettrica del cuore nota come "intervallo PR" prolungato o "blocco AV".
- Se soffre di tosse, dolore toracico, mancanza di respiro o peggioramento dei sintomi respiratori o se ha avuto in passato una condizione polmonare chiamata polmonite.
- Se soffre di pressione alta.
- Se ha alti livelli di zuccheri nel sangue.

Se non è sicuro, si rivolga al suo medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Lorviqua.

Informi immediatamente il medico se sviluppa:

- Problemi cardiaci. Informi immediatamente il medico se si verificano cambiamenti nel battito cardiaco (veloce o lento), sensazione di stordimento, svenimento, vertigini o mancanza di respiro. Questi sintomi potrebbero essere segni di problemi cardiaci. Durante il trattamento con Lorviqua, il medico può verificare che non vi siano problemi con il cuore. Se i risultati sono anormali, il medico potrebbe decidere di ridurre la dose di Lorviqua o interrompere il trattamento.
- Problemi di linguaggio, difficoltà a parlare, compreso un linguaggio indistinto o lento. Il medico potrebbe effettuare ulteriori indagini e decidere di ridurre la dose di Lorviqua o interrompere il trattamento.
- Alterazioni dello stato mentale, problemi di umore o di memoria, come cambiamenti nell'umore (compresi depressione, euforia e sbalzi d'umore), irritabilità, aggressività, agitazione, ansia o alterazione della personalità, ed episodi di confusione o perdita di contatto con la realtà, come ad esempio credere, vedere o sentire cose che non sono reali. Il medico potrebbe effettuare ulteriori indagini e decidere di ridurre la dose di Lorviqua o interrompere il trattamento.
- Dolore alla schiena o all'addome (pancia), ingiallimento della pelle e degli occhi (ittero), nausea o vomito. Questi sintomi potrebbero essere segni di pancreatite. Il medico potrebbe eseguire indagini ulteriori e decidere di ridurre la dose di Lorviqua.
- Tosse, dolore toracico o un peggioramento dei sintomi respiratori esistenti. Il medico potrebbe eseguire ulteriori indagini e indicare il trattamento con altri medicinali come antibiotici e steroidi. Il medico potrebbe decidere di ridurre la dose di Lorviqua o interrompere il trattamento.
- Mal di testa, vertigini, visione offuscata, dolore toracico o respiro corto. Questi sintomi potrebbero essere segni di pressione del sangue alta. Il medico può effettuare ulteriori indagini e trattarla con medicinali per controllare la pressione del sangue. Il medico può decidere di ridurre la dose di Lorviqua o interrompere il trattamento.

- Sensazione di sete eccessiva, bisogno di urinare più del solito, sensazione di fame eccessiva, mal di stomaco, debolezza o stanchezza oppure confusione. Questi sintomi potrebbero essere segni di alti zuccheri nel sangue. Il medico può effettuare ulteriori indagini e trattarla con medicinali per controllare i livelli di zuccheri nel sangue (glicemia). Il medico può decidere di ridurre la dose di Lorviqua o interrompere il trattamento.

Il medico potrebbe effettuare ulteriori indagini e decidere di ridurre la dose di Lorviqua o interrompere il trattamento se:

- Sviluppa problemi al fegato. Informi immediatamente il medico se si sente più stanco del solito, se la pelle e il bianco degli occhi diventano gialli, se l'urina diventa scura o marrone (color tè), se ha nausea, vomito o diminuzione dell'appetito, se ha dolore sul lato destro dello stomaco, prurito o se si provoca lividi più facilmente del solito. Il medico può eseguire esami del sangue per verificare la funzionalità del fegato.
- Ha problemi ai reni.

Vedere **Possibili effetti indesiderati** nel paragrafo 4 per maggiori informazioni.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale è indicato solo per gli adulti e non deve essere somministrato a bambini e adolescenti.

Test e controlli

Verrà sottoposto a esami del sangue prima di iniziare il trattamento e nel corso del trattamento. Questi esami servono per controllare il livello di colesterolo, trigliceridi e degli enzimi amilasi o lipasi nel sangue prima di iniziare il trattamento con Lorviqua e regolarmente durante il trattamento.

Altri medicinali e Lorviqua

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere altri medicinali, inclusi medicinali a base di erbe e medicinali senza prescrizione medica. Questo perché Lorviqua può influenzare il modo in cui agiscono alcuni altri medicinali. Anche alcuni medicinali possono influenzare il modo in cui agisce Lorviqua.

Non deve assumere Lorviqua con alcuni medicinali. Questi sono elencati in **Non prenda Lorviqua**, all'inizio del paragrafo 2.

In particolare, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- boceprevir, un medicinale usato per il trattamento dell'epatite C;
- bupropione, un medicinale usato per il trattamento della depressione o per aiutare le persone a smettere di fumare;
- diidroergotamina, ergotamina, medicinali usati per trattare l'emicrania;
- efavirenz, cobicistat, ritonavir, paritaprevir in associazione con ritonavir e ombitasvir e/o dasabuvir e ritonavir in combinazione con elvitegravir, indinavir, lopinavir o tipranavir, medicinali usati per il trattamento di AIDS/HIV;
- ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, medicinali usati il trattamento delle infezioni fungine. Inoltre, troleandomicina, un medicinale usato per il trattamento di alcuni tipi di infezioni batteriche;
- chinidina, un medicinale usato per il trattamento del battito cardiaco irregolare e di altri problemi cardiaci;
- pimozide, un medicinale usato per il trattamento di problemi di salute mentale;
- alfentanil e fentanil, medicinali usati per il trattamento del dolore severo;
- ciclosporina, sirolimus e tacrolimus, medicinali usati nel trapianto di organi per prevenire il rigetto.

Lorviqua con cibi e bevande

Non deve bere succo di pompelmo o mangiare pompelmo durante il trattamento con Lorviqua in quanto potrebbe modificare la quantità di Lorviqua nel suo corpo.

Gravidanza, allattamento e fertilità

- **Contracezione: informazioni per le donne**

Non deve rimanere incinta mentre prende questo medicinale. Se lei è in età fertile, deve usare una contraccezione molto efficace (ad esempio, contraccezione a doppia barriera come preservativo e diaframma) durante il trattamento e per almeno 5 settimane dopo l'interruzione del trattamento. Lorlatinib può ridurre l'efficacia dei metodi contraccettivi ormonali (ad esempio, la pillola contraccettiva); pertanto, i contraccettivi ormonali non devono essere considerati altamente efficaci. Se la contraccezione ormonale è inevitabile, deve essere usata in combinazione con un preservativo. Si rivolga al suo medico per i metodi di contraccezione più appropriati per lei e il suo partner.

- **Contracezione: informazioni per gli uomini**

Non deve procreare durante il trattamento con Lorviqua perché questo medicinale potrebbe danneggiare il bambino. Se esiste la possibilità che lei possa concepire un figlio durante il trattamento con questo medicinale, deve usare un preservativo durante il trattamento e per almeno 14 settimane dopo aver completato la terapia. Si rivolga al suo medico per i metodi di contraccezione più appropriati per lei e il suo partner.

- **Gravidanza**

- Non prenda Lorviqua in caso di gravidanza. Questo perché ciò potrebbe danneggiare il suo bambino.
- Se il suo partner maschile è in trattamento con Lorviqua, deve usare un preservativo durante il trattamento e per almeno 14 settimane dopo aver completato la terapia.
- Se rimane incinta durante l'assunzione del medicinale o durante le 5 settimane successive all'assunzione dell'ultima dose, informi immediatamente il medico.

- **Allattamento**

Non allatti al seno mentre assume questo medicinale e per 7 giorni dopo l'ultima dose. Questo perché non è noto se Lorviqua possa passare nel latte materno e potrebbe pertanto danneggiare il suo bambino.

- **Fertilità**

Lorviqua può influire sulla fertilità maschile. Si rivolga al medico per la conservazione della fertilità prima di prendere Lorviqua.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Presti particolare attenzione durante la guida e l'uso di macchinari quando assume Lorviqua, a causa dei suoi effetti sullo stato mentale.

Lorviqua contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Lorviqua contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa da 25 mg o 100 mg, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Lorviqua

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

- Il regime posologico è di una compressa di 100 mg assunta per bocca una volta al giorno.
- Assuma la dose all'incirca alla stessa ora ogni giorno.
- Può assumere le compresse con il cibo o tra un pasto e l'altro evitando sempre il pompelmo e il succo di pompelmo.
- Deglutisca le compresse intere senza schiacciarle, masticarle o scioglierle.
- A volte il medico potrebbe ridurre la dose, sospendere il trattamento per un breve periodo di tempo o interrompere completamente il trattamento in caso di malessere.

Se vomita dopo aver assunto Lorviqua

Se vomita dopo aver assunto una dose di Lorviqua, non prenda una dose extra, prenda la dose successiva alla solita ora.

Se prende più Lorviqua di quanto deve

Se assume accidentalmente troppe compresse, informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere. Potrebbero essere necessarie cure mediche.

Se dimentica di assumere Lorviqua

Cosa fare se dimentica di assumere una compressa dipende dal tempo rimanente fino alla dose successiva.

- Se la dose successiva è tra 4 ore o più, assuma la compressa dimenticata non appena se ne ricorda. Quindi, assuma la compressa successiva alla solita ora.
- Se mancano meno di 4 ore alla dose successiva, salti la compressa dimenticata. Quindi, assuma la compressa successiva alla solita ora.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Lorviqua

È importante assumere Lorviqua tutti i giorni, per tutto il tempo indicato dal medico. Se non può assumere il medicinale come prescritto dal medico, o se ritiene di non averne più bisogno, si rivolga immediatamente al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi.

Informi immediatamente il medico se nota uno dei seguenti effetti indesiderati (vedere anche il paragrafo 2 **Cosa deve sapere prima di prendere Lorviqua**). Il medico potrebbe ridurre la dose, sospendere il trattamento per un breve periodo di tempo o interrompere completamente il trattamento.

- Tosse, mancanza di respiro, dolore toracico o peggioramento dei problemi respiratori
- Pulsazioni lente (50 battiti al minuto o meno), stanchezza, svenimento, vertigini o perdita di conoscenza
- Dolore addominale (mal di pancia), mal di schiena, nausea, vomito, prurito o ingiallimento della pelle e degli occhi
- Alterazioni dello stato mentale; alterazioni nelle funzioni cognitive tra cui confusione, perdita di memoria, ridotta capacità di concentrazione; cambiamenti dell'umore tra cui irritabilità e sbalzi d'umore; cambiamenti nel linguaggio, compresa la difficoltà di parlare, come ad esempio un linguaggio indistinto o lento; o perdita di contatto con la realtà, come ad esempio credere, vedere o sentire cose che non sono reali.

Altri effetti indesiderati con Lorviqua possono includere:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Aumento di colesterolo e trigliceridi (grassi nel sangue che vengono rilevati durante le analisi del sangue)
- Gonfiore di arti o pelle
- Problemi con gli occhi, come difficoltà a vedere da uno o entrambi gli occhi, visione doppia o lampi di luce percepiti

- Problemi ai nervi delle braccia e delle gambe, come dolore, intorpidimento, sensazioni insolite come bruciore o formicolio, difficoltà a camminare o difficoltà con le normali attività della vita quotidiana come scrivere
- Aumento del livello di enzimi chiamati lipasi e/o amilasi nel sangue, che vengono rilevati durante le analisi del sangue
- Basso livello di globuli rossi noto come anemia, che viene rilevato durante le analisi del sangue
- Diarrea
- Stipsi
- Dolore alle articolazioni
- Aumento di peso
- Mal di testa
- Eruzione cutanea
- Dolore muscolare
- Aumento della pressione del sangue

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Aumento dei livelli di zuccheri nel sangue (glicemia)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lorviqua

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lorviqua

- Il principio attivo è lorlatinib.
Lorviqua 25 mg: ogni compressa rivestita con film (compressa) contiene 25 mg di lorlatinib.
Lorviqua 100 mg: ogni compressa rivestita con film (compressa) contiene 100 mg di lorlatinib.
- Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, idrogeno fosfato di calcio, sodio amido glicolato, stearato di magnesio.
Rivestimento con film: ipromellosa, lattosio monoidrato, macrogol, triacetina, diossido di titanio (E171), ossido di ferro nero (E172) e ossido di ferro rosso (E172).

Vedere **Lorviqua contiene lattosio** e **Lorviqua contiene sodio** nel paragrafo 2.

Descrizione dell'aspetto di Lorviqua e contenuto della confezione

Lorviqua 25 mg viene fornito in compresse rivestite con film rosa chiaro rotonde, con impresso "Pfizer" su un lato e "25" e "LLN" sull'altro lato.

Lorviqua 25 mg viene fornito in blister da 10 compresse, disponibili in confezioni contenenti 90 compresse (9 blister) o 120 compresse (12 blister).

Lorviqua 100 mg viene fornito in compresse rivestite con film rosa scuro ovale, con impresso "Pfizer" su un lato e "LLN 100" sull'altro lato.

Lorviqua 100 mg viene fornito in blister da 10 compresse, disponibili in confezioni contenenti 30 compresse (3 blister).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmaceutvske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.