

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lorviqua 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Lorviqua 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Lorviqua 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg λορλατινίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1,58 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Lorviqua 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λορλατινίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 4,20 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Lorviqua 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλό (8 mm), ανοικτού ροζ χρώματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο άμεσης αποδέσμευσης, με χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και τις ενδείξεις «25» και «LLN» στην άλλη πλευρά.

Lorviqua 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ωοειδές (8,5 × 17 mm), σκούρου ροζ χρώματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο άμεσης αποδέσμευσης, με χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και την ένδειξη «LLN 100» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lorviqua, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με θετικό στην κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (anaplastic lymphoma kinase, ALK), προχωρημένο, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (non-small cell lung cancer, NSCLC), των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί μετά από:

- αλεκτινίμπη ή σεριτινίμπη ως την πρώτη θεραπεία με ALK αναστολέα τυροσινικής κινάσης (tyrosine kinase inhibitor, TKI) ή
- κριζοτινίμπη και τουλάχιστον έναν ακόμα ALK TKI.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με λορλατινίμπη θα πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg λορλατινίμπης, λαμβανόμενα από του στόματος μία φορά ημερησίως.

Διάρκεια της θεραπείας

Η θεραπεία με λορλατινίμπη συνιστάται για όσο διάστημα ο ασθενής αποκομίζει κλινικό όφελος από τη θεραπεία, χωρίς μη αποδεκτή τοξικότητα.

Καθυστέρηση ή παράλειψη δόσεων

Εάν παραλειφθεί μια δόση Lorνίquια, τότε θα πρέπει να ληφθεί μόλις ο ασθενής το θυμηθεί, εκτός εάν απομένουν λιγότερες από 4 ώρες μέχρι την επόμενη δόση, οπότε ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να παίρνουν ταυτόχρονα 2 δόσεις για να αναπληρώσουν τη δόση που παρέλειψαν.

Τροποποιήσεις της δόσης

Μπορεί να χρειαστεί διακοπή ή μείωση της δόσης με βάση τη μεμονωμένη ασφάλεια και ανεκτικότητα. Τα επίπεδα μείωσης της δόσης της λορλατινίμπης συνοψίζονται παρακάτω:

- Πρώτη μείωση δόσης: 75 mg λαμβανόμενα από του στόματος μία φορά ημερησίως
- Δεύτερη μείωση δόσης: 50 mg λαμβανόμενα από του στόματος μία φορά ημερησίως

Η λορλατινίμπη θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα εάν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχτεί τη δόση των 50 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως.

Οι συστάσεις τροποποίησης της δόσης λόγω τοξικοτήτων και για ασθενείς οι οποίοι εκδηλώνουν κολλοκοιλιακό (ΚΚ) αποκλεισμό παρέχονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης της λορλατινίμπης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια^a	Δοσολογία λορλατινίμπης
Υπερχοληστερολαιμία ή υπερτριγλυκεριδαιμία	
Ήπια υπερχοληστερολαιμία (χοληστερόλη μεταξύ ULN και 300 mg/dl ή μεταξύ ULN και 7,75 mmol/l)	Έναρξη ή τροποποίηση της θεραπείας μείωσης των λιπιδίων ^b , σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες συνταγογράφησης. Συνεχίστε τη λορλατινίμπη στην ίδια δόση.
Μέτρια υπερχοληστερολαιμία (χοληστερόλη μεταξύ 301 και 400 mg/dl ή μεταξύ 7,76 και 10,34 mmol/l)	
Ήπια υπερτριγλυκεριδαιμία (τριγλυκερίδια μεταξύ 150 και 300 mg/dl ή μεταξύ 1,71 και 3,42 mmol/l)	

Πίνακας 1. Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης της λορλατινίμπης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια^a	Δοσολογία λορλατινίμπης
<p>Η</p> <p>Μέτρια υπερτριγλυκεριδαιμία (τριγλυκερίδια μεταξύ 301 και 500 mg/dl ή μεταξύ 3,43 και 5,7 mmol/l)</p>	
<p>Σοβαρή υπερχοληστερολαιμία (χοληστερόλη μεταξύ 401 και 500 mg/dl ή μεταξύ 10,35 και 12,92 mmol/l)</p> <p>Η</p> <p>Σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία (τριγλυκερίδια μεταξύ 501 και 1.000 mg/dl ή μεταξύ 5,71 και 11,4 mmol/l)</p>	<p>Ξεκινήστε τη χρήση θεραπείας μείωσης των λιπιδίων^β. Εάν χορηγείτε ήδη θεραπεία μείωσης των λιπιδίων, αυξήστε τη δόση αυτής της θεραπείας^β σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες συνταγογράφησης ή μεταβείτε σε νέα θεραπεία μείωσης των λιπιδίων^β. Συνεχίστε τη λορλατινίμπη στην ίδια δόση, χωρίς διακοπή.</p>
<p>Απειλητική για τη ζωή υπερχοληστερολαιμία (χοληστερόλη πάνω από 500 mg/dl ή πάνω από 12,92 mmol/l)</p> <p>Η</p> <p>Απειλητική για τη ζωή υπερτριγλυκεριδαιμία (τριγλυκερίδια πάνω από 1.000 mg/dl ή πάνω από 11,4 mmol/l)</p>	<p>Ξεκινήστε τη χρήση θεραπείας μείωσης των λιπιδίων^β ή αυξήστε τη δόση αυτής της θεραπείας^β σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες συνταγογράφησης ή μεταβείτε σε νέα θεραπεία μείωσης των λιπιδίων^β. Διακόψτε προσωρινά τη λορλατινίμπη μέχρι την υποχώρηση της υπερχοληστερολαιμίας και/ή της υπερτριγλυκεριδαιμίας σε μέτριου ή ήπιου βαθμού.</p> <p>Επανεναρξη της θεραπείας στην ίδια δόση λορλατινίμπης, μεγιστοποιώντας ταυτόχρονα τη θεραπεία μείωσης των λιπιδίων^β, σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες συνταγογράφησης.</p> <p>Εάν επανεμφανιστεί σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και/ή υπερτριγλυκεριδαιμία, παρά τη μέγιστη θεραπεία μείωσης των λιπιδίων^β σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες συνταγογράφησης, μειώστε τη λορλατινίμπη κατά 1 επίπεδο δόσης.</p>
<p>Επιδράσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα (περιλαμβάνονται ψυχωσικές επιδράσεις και αλλαγές στη νοητική κατάσταση, τη διάθεση, την ψυχική κατάσταση ή τον λόγο)</p>	
<p>Βαθμού 2: Μέτριες</p> <p>Η</p> <p>Βαθμού 3: Σοβαρές</p>	<p>Διακόψτε προσωρινά τη δόση μέχρι να γίνει η τοξικότητα χαμηλότερη ή ίση με Βαθμού 1. Κατόπιν, συνεχίστε τη λορλατινίμπη, μειωμένη κατά 1 επίπεδο δόσης.</p>
<p>Βαθμού 4: Απειλητικές για τη ζωή/Απαιτείται επείγουσα παρέμβαση</p>	<p>Διακόψτε οριστικά τη λορλατινίμπη.</p>
<p>Αύξηση λιπάσης/αμυλάσης</p>	
<p>Βαθμού 3: Σοβαρή</p> <p>Η</p> <p>Βαθμού 4: Απειλητική για τη ζωή/Απαιτείται επείγουσα παρέμβαση</p>	<p>Διακόψτε προσωρινά τη λορλατινίμπη μέχρι την επιστροφή της λιπάσης ή της αμυλάσης στην τιμή αναφοράς. Κατόπιν, συνεχίστε τη λορλατινίμπη, μειωμένη κατά 1 επίπεδο δόσης.</p>
<p>Διάμεση πνευμονοπάθεια (Interstitial lung disease, ILD)/Πνευμονίτιδα</p>	
<p>Βαθμού 1: Ήπια</p> <p>Η</p> <p>Βαθμού 2: Μέτρια</p>	<p>Διακόψτε προσωρινά τη λορλατινίμπη μέχρι την επιστροφή των συμπτωμάτων στην αρχική τους ένταση και εξετάστε το ενδεχόμενο έναρξης κορτικοστεροειδών. Συνεχίστε τη λορλατινίμπη, μειωμένη κατά 1 επίπεδο δόσης.</p>

Πίνακας 1. Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης της λορλατινίμπης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια ^a	Δοσολογία λορλατινίμπης
	<p>Διακόψτε οριστικά τη λορλατινίμπη, εάν η ILD/πνευμονίτιδα επανεμφανιστεί ή δεν υποχωρήσει μετά από 6 εβδομάδες προσωρινής διακοπής της λορλατινίμπης και θεραπείας με στεροειδή.</p>
<p>Βαθμού 3: Σοβαρή <u>H</u> Βαθμού 4: Απειλητική για τη ζωή/Απαιτείται επείγουσα παρέμβαση</p>	<p>Διακόψτε οριστικά τη λορλατινίμπη.</p>
Παράταση του διαστήματος PR/Κολποκοιλιακός (ΚΚ) αποκλεισμός	
<p>Πρώτου βαθμού ΚΚ αποκλεισμός: Ασυμπτωματικός</p>	<p>Συνεχίστε τη λορλατινίμπη στην ίδια δόση, χωρίς διακοπή. Λάβετε υπόψη σας τις επιδράσεις των συγχρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και αξιολογήστε και διορθώστε τη διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών που μπορεί να παρατείνει το διάστημα PR. Παρακολουθείτε στενά το ΗΚΓ/τα συμπτώματα που ενδέχεται να σχετίζονται με τον ΚΚ αποκλεισμό.</p>
<p>Πρώτου βαθμού ΚΚ αποκλεισμός: Συμπτωματικός</p>	<p>Διακόψτε προσωρινά τη λορλατινίμπη. Λάβετε υπόψη σας τις επιδράσεις των συγχρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και αξιολογήστε και διορθώστε τη διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών που μπορεί να παρατείνει το διάστημα PR. Παρακολουθείτε στενά το ΗΚΓ/τα συμπτώματα που ενδέχεται να σχετίζονται με τον ΚΚ αποκλεισμό. Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν, συνεχίστε τη λορλατινίμπη, μειωμένη κατά 1 επίπεδο δόσης.</p>
<p>Δευτέρου βαθμού ΚΚ αποκλεισμός Ασυμπτωματικός</p>	<p>Διακόψτε προσωρινά τη λορλατινίμπη. Λάβετε υπόψη σας τις επιδράσεις των συγχρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και αξιολογήστε και διορθώστε τη διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών που μπορεί να παρατείνει το διάστημα PR. Παρακολουθείτε στενά το ΗΚΓ/τα συμπτώματα που ενδέχεται να σχετίζονται με τον ΚΚ αποκλεισμό. Εάν το επακόλουθο ΗΚΓ δεν εμφανίσει δεύτερου βαθμού ΚΚ αποκλεισμό, συνεχίστε τη λορλατινίμπη, μειωμένη κατά 1 επίπεδο δόσης.</p>
<p>Δευτέρου βαθμού ΚΚ αποκλεισμός Συμπτωματικός</p>	<p>Διακόψτε προσωρινά τη λορλατινίμπη. Λάβετε υπόψη σας τις επιδράσεις των συγχρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και αξιολογήστε και διορθώστε τη διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών που μπορεί να παρατείνει το διάστημα PR. Παραπέμψτε για καρδιακή παρατήρηση και παρακολούθηση. Εάν ο συμπτωματικός ΚΚ αποκλεισμός επιμένει, εξετάστε το ενδεχόμενο τοποθέτησης βηματοδότη. Εάν τα συμπτώματα και ο ΚΚ αποκλεισμός δεύτερου βαθμού υποχωρήσουν ή εάν οι ασθενείς μεταπέσουν σε ασυμπτωματικό ΚΚ αποκλεισμό πρώτου βαθμού, συνεχίστε τη λορλατινίμπη, μειωμένη κατά 1 επίπεδο δόσης.</p>

Πίνακας 1. Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης της λορλατινίμης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια ^a	Δοσολογία λορλατινίμης
Πλήρης ΚΚ αποκλεισμός	<p>Διακόψτε προσωρινά τη λορλατινίμη. Λάβετε υπόψη σας τις επιδράσεις των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και αξιολογήστε και διορθώστε τη διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών που μπορεί να παρατείνει το διάστημα PR. Παραπέμψτε για καρδιακή παρατήρηση και παρακολούθηση. Για σοβαρά συμπτώματα που σχετίζονται με ΚΚ αποκλεισμό, μπορεί να ενδείκνυται η τοποθέτηση βηματοδότη. Εάν ο ΚΚ αποκλεισμός δεν υποχωρήσει, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο τοποθέτησης μόνιμου βηματοδότη.</p> <p>Εάν τοποθετηθεί βηματοδότης, συνεχίστε τη λορλατινίμη στην πλήρη δόση. Εάν δεν τοποθετηθεί βηματοδότης, συνεχίστε τη λορλατινίμη, μειωμένη κατά 1 επίπεδο δόσης, μόνο όταν υποχωρήσουν τα συμπτώματα και το διάστημα PR γίνει μικρότερο από 200 msec.</p>
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες	
Βαθμού 1: Ήπιες <u>H</u> Βαθμού 2: Μέτριες	Εξετάστε το ενδεχόμενο καμίας τροποποίησης της δόσης ή μειώστε κατά 1 επίπεδο, όπως ενδείκνυται κλινικά.
Μεγαλύτερες από ή ίσες με Βαθμού 3: Σοβαρές	Διακόψτε προσωρινά τη λορλατινίμη μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων σε βαθμό ίσο ή χαμηλότερο από 2 ή στην τιμή αναφοράς. Κατόπιν, συνεχίστε τη λορλατινίμη, μειωμένη κατά 1 επίπεδο δόσης.

Συντομογραφίες: CTCAE = Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες,

ΗΚΓ = ηλεκτροκαρδιογράφημα, HMG CoA = 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλικό συνένζυμο Α, NCI = Εθνικό Ινστιτούτο για τον Καρκίνο, ULN = ανώτατο όριο των φυσιολογικών τιμών.

^a Οι κατηγορίες βαθμολογίας βασίζονται στις ταξινομήσεις κατά NCI CTCAE.

^β Η θεραπεία μείωσης των λιπιδίων μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής: Αναστολέα αναγωγής HMG CoA, νικοτινικό οξύ, παράγωγα ινικού οξέος ή αιθυλεστέρες των ω-3 λιπαρών οξέων.

Ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P-450 (CYP) 3A4/5

Η ταυτόχρονη χρήση λορλατινίμης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4/5 και προϊόντα με χυμό γκρέιπφρουτ μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της λορλατινίμης στο πλάσμα. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ταυτόχρονης χρήσης ενός εναλλακτικού φαρμακευτικού προϊόντος με χαμηλότερη πιθανότητα αναστολής του CYP3A4/5 (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4/5, η αρχική δόση λορλατινίμης των 100 mg μία φορά ημερησίως θα πρέπει να μειώνεται σε δόση 75 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2). Εάν η ταυτόχρονη χρήση ισχυρού αναστολέα του CYP3A4/5 διακοπεί, η λορλατινίμη θα πρέπει να συνεχιστεί στη δόση που χρησιμοποιούταν πριν από την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4/5 και μετά από περίοδο χωρίς λήψη φαρμάκου 3 έως 5 ημιζωών του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4/5.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Λόγω περιορισμένων δεδομένων σε αυτόν τον πληθυσμό, δεν μπορεί να γίνει καμία σύσταση για τη δόση για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ήπια ή μέτρια ($CL_{cr}: \geq 30 \text{ ml/min}$) νεφρική δυσλειτουργία, βάσει μιας ανάλυσης πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής. Οι πληροφορίες για τη χρήση της λορλατινίμης σε ασθενείς με σοβαρή ($CL_{cr}: < 30 \text{ ml/min}$) νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένες. Συνεπώς, η λορλατινίμη δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν είναι διαθέσιμες πληροφορίες για τη λορλατινίμη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, η λορλατινίμη δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λορλατινίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας κάτω των 18 ετών, δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Loriqua προορίζεται για από του στόματος χρήση.

Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται ώστε να λαμβάνουν τη δόση της λορλατινίμης περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα (τα δισκία δεν θα πρέπει να μασώνται, να θρυμματίζονται ή να κόβονται πριν από την κατάποση). Το δισκίο δεν θα πρέπει να ληφθεί εάν είναι σπασμένο, ραγισμένο ή αν δεν είναι άθικτο από οποιαδήποτε άποψη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη λορλατινίμη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4/5 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερλιπιδαιμία

Η χρήση λορλατινίμης έχει συσχετιστεί με αυξήσεις στη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια στον ορό (βλ. παράγραφο 4.8). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης σοβαρής αύξησης της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων στον ορό είναι 201 ημέρες (εύρος: 42 έως 518 ημέρες) και 127 ημέρες (εύρος: 15 έως 358 ημέρες), αντίστοιχα. Η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της λορλατινίμης, 2, 4 και 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της λορλατινίμης και τακτικά, από αυτό το σημείο και έπειτα. Αρχίστε ή αυξήστε τη δόση των φαρμακευτικών προϊόντων μείωσης των λιπιδίων, εάν ενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.2).

Επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) σε ασθενείς που λαμβάνουν λορλατινίμη, συμπεριλαμβανομένων ψυχωσικών επιδράσεων και αλλαγών στη νοητική λειτουργία, τη διάθεση, την ψυχική κατάσταση ή την ομιλία (βλ. παράγραφο 4.8). Μπορεί να απαιτηθεί τροποποίηση ή διακοπή της δόσης για όσους ασθενείς εκδηλώσουν επιδράσεις στο ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 4.2).

Κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Η λορλατινίμη μελετήθηκε σε έναν πληθυσμό ασθενών, που εξαιρούσε του ασθενείς με ΚΚ αποκλεισμό δεύτερου ή τρίτου βαθμού (εκτός εάν είχαν βηματοδότη) ή οποιονδήποτε τύπο ΚΚ

αποκλεισμού με διάστημα PR > 220 msec. Παράταση του διαστήματος PR και ΚΚ αποκλεισμός έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λорλατινίμη (βλ. παράγραφο 5.2). Να πραγματοποιείται παρακολούθηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) πριν από την έναρξη της λорλατινίμης και μία φορά το μήνα από αυτό το σημείο και έπειτα, ειδικά σε ασθενείς με παθήσεις που προδιαθέτουν στην εμφάνιση κλινικά σημαντικών καρδιακών συμβάντων. Μπορεί να απαιτηθεί τροποποίηση της δόσης για όσους ασθενείς εκδηλώσουν ΚΚ αποκλεισμό (βλ. παράγραφο 4.2).

Μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας

Μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (Left ventricular ejection fraction, LVEF) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λорλατινίμη, οι οποίοι είχαν μια αρχική αξιολόγηση και τουλάχιστον μία αξιολόγηση του LVEF κατά την παρακολούθηση. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί μια αιτιολογική σχέση μεταξύ των επιδράσεων των αλλαγών της καρδιακής συσταλτικότητας και της λорλατινίμης. Σε ασθενείς με παράγοντες καρδιακού κινδύνου και σε ασθενείς με καταστάσεις που μπορεί να επηρεάσουν το LVEF, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο καρδιακής παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης του LVEF κατά την αρχική αξιολόγηση και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε ασθενείς που εκδηλώνουν αντίστοιχα καρδιακά σημεία/συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο καρδιακής παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης του LVEF.

Αύξηση λιπάσης και αμυλάσης

Αυξήσεις της λιπάσης και/ή της αμυλάσης έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λорλατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης αύξησης της λιπάσης και της αμυλάσης στον ορό είναι 70 ημέρες (εύρος: 7 έως 696 ημέρες) και 41 ημέρες (εύρος: 7 έως 489 ημέρες), αντίστοιχα. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν λорλατινίμη λόγω ταυτόχρονης υπερτριγλυκεριδαιμίας ή/και ενός δυνητικού ενδογενούς μηχανισμού. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αυξήσεις της λιπάσης και της αμυλάσης πριν από την έναρξη της θεραπείας με λорλατινίμη και τακτικά από αυτό το σημείο και έπειτα, ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.2).

Διάμεση πνευμονοπάθεια/Πνευμονίτιδα

Σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμβατές με ILD/πνευμονίτιδα έχουν παρουσιαστεί με τη λорλατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Όποιος ασθενής παρουσιάσει επιδείνωση των συμπτωμάτων από το αναπνευστικό που να είναι ενδεικτική ILD/πνευμονίτιδας (π.χ. δύσπνοια, βήχας και πυρετός) θα πρέπει να αξιολογείται άμεσα για ILD/πνευμονίτιδα. Η λорλατινίμη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και/ή οριστικά, ανάλογα με τη σοβαρότητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χρήση λорλατινίμης και ριφαμπίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4/5, συσχετίστηκε με αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (alanine aminotransferase, ALT) και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (aspartate aminotransferase, AST), χωρίς καμία αύξηση της ολικής χολερυθρίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης (βλ. παράγραφο 4.5). Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4/5 (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση μέτριων επαγωγέων του CYP3A4/5, καθώς αυτοί μπορεί επίσης να μειώνουν τις συγκεντρώσεις της λорλατινίμης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση λорλατινίμης με υποστρώματα του CYP3A4/5 με στενούς θεραπευτικούς δείκτες, συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιορισμένων σε αλφεντανίλη, κυκλοσπορίνη, διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη, ορμονικά αντισυλληπτικά, πιμοζίδη, κινιδίνη, σιρόλιμους

και τακρόλιμους, θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς η συγκέντρωση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να μειωθεί από τη λορλατινίμη (βλ. παράγραφο 4.5).

Γονιμότητα και κύηση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λορλατινίμη και για τουλάχιστον 14 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση, οι άντρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, συμπεριλαμβανομένου του προφυλακτικού, ενώ οι άντρες ασθενείς με εγκύους συντρόφους πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά (βλ. παράγραφο 4.6). Η γονιμότητα των αντρών μπορεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λορλατινίμη (βλ. παράγραφο 5.3). Πριν από τη θεραπεία, οι άντρες θα πρέπει να αναζητούν συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλεύονται να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες, ενόσω λαμβάνουν λορλατινίμη. Απαιτείται μια εξαιρετικά αποτελεσματική μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης για γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λορλατινίμη, επειδή η λορλατινίμη μπορεί να καταστήσει τα ορμονικά αντισυλληπτικά μη αποτελεσματικά (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6). Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί μια ορμονική μέθοδος αντισύλληψης, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί προφυλακτικό σε συνδυασμό με την ορμονική μέθοδο. Η αποτελεσματική αντισύλληψη πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 35 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). Δεν είναι γνωστό εάν η λορλατινίμη επηρεάζει τη γονιμότητα των γυναικών.

Δυσανεξία στη λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη, ως έκδοχο. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Διατροφικό νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο 25 mg ή 1 100 mg. Οι ασθενείς που ακολουθούν διατροφή χαμηλή σε νάτριο θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι η λορλατινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 και την ουριδινό-διφωσφορική γλυκουρονοσυλτρανσφεράση (uridine diphosphate-glucuronosyltransferase, UGT)1A4, με ελάχιστονες συνεισφορές από τα CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 και UGT1A3.

Επίδραση των φαρμακευτικών προϊόντων στη λορλατινίμη

Επαγωγείς του CYP3A4/5

Η ριφαμπίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4/5, χορηγούμενη σε από του στόματος δόσεις 600 mg μία φορά ημερησίως για 12 ημέρες, μείωσε τη μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη (area under curve, AUC_{inf}) της λορλατινίμης κατά 85% και τη C_{max} κατά 76% μετά από μία άπαξ από του στόματος δόση λορλατινίμης 100 mg, σε υγιείς εθελοντές. Παρατηρήθηκαν επίσης αυξήσεις των AST και ALT. Η ταυτόχρονη χορήγηση λορλατινίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4/5 [π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, ενζαλουταμίδη, μιτοτάνη, φαινυτοΐνη και υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort)] μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λορλατινίμης στο πλάσμα. Αντενδείκνυται η χρήση ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4/5 με τη λορλατινίμη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση μέτριων επαγωγέων του CYP3A4/5, καθώς αυτοί μπορεί επίσης να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της λορλατινίμης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς του CYP3A4/5

Η ιτρακοναζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4/5, χορηγούμενη σε από του στόματος δόσεις 200 mg μία φορά ημερησίως για 5 ημέρες, αύξησε τη μέση AUC_{inf} της λορλατινίμης κατά 42% και τη C_{max} κατά 24% μετά από μία άπαξ δόση λορλατινίμης 100 mg από του στόματος, σε υγιείς εθελοντές. Η ταυτόχρονη χορήγηση λορλατινίμης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4/5 (π.χ. μπουσεπρεβίρη, κομπισιστάτη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, τρολεανδομυκίνη, βορικοκοναζόλη, ριτοναβίρη, παριταπρεβίρη σε συνδυασμό με ριτοναβίρη και ομπιτασβίρη και/ή ντασαμπουβίρη και ριτοναβίρη σε συνδυασμό με ελβιτεγκραβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη ή τιπραναβίρη) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της λορλατινίμης στο πλάσμα. Τα προϊόντα με γκρέιπφρουτ μπορεί επίσης να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της λορλατινίμης στο πλάσμα και θα πρέπει να αποφεύγονται. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ταυτόχρονης χρήσης ενός εναλλακτικού φαρμακευτικού προϊόντος με χαμηλότερη πιθανότητα αναστολής του CYP3A4/5. Εάν πρέπει να συγχρηγηθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4/5, συνιστάται μείωση της δόσης της λορλατινίμης (βλ. παράγραφο 4.2).

Επίδραση της λορλατινίμης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποστρώματα του CYP3A4/5

In vitro μελέτες κατέδειξαν ότι η λορλατινίμη είναι ένας χρονοεξαρτώμενος αναστολέας, καθώς επίσης και επαγωγέας του CYP3A4/5. Η λορλατινίμη από του στόματος σε δόση 150 mg μία φορά ημερησίως για 15 ημέρες μείωσε την AUC_{inf} και τη C_{max} μίας άπαξ από του στόματος δόσης μιδαζολάμης 2 mg (ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A) κατά 61% έως 50%, αντίστοιχα. Συνεπώς, η λορλατινίμη είναι ένας μέτριος επαγωγέας του CYP3A. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση λορλατινίμης με υποστρώματα του CYP3A4/5 με στενούς θεραπευτικούς δείκτες, στα οποία συγκαταλέγονται, μεταξύ άλλων, η αλφεντανίλη, η κυκλοσπορίνη, η διυδροεργοταμίνη, η εργοταμίνη, η φαιντανύλη, τα ορμονικά αντισυλληπτικά, η πιμοζίδη, η κινιδίνη, το σιρόλιμους και το τακρόλιμους, θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς η συγκέντρωση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να μειωθεί από τη λορλατινίμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Υποστρώματα του CYP2B6

Η λορλατινίμη σε δόση 100 mg μία φορά ημερησίως για 15 ημέρες μείωσε την AUC_{inf} και τη C_{max} μίας άπαξ από του στόματος δόσης βουπροπionης 100 mg (ένα συνδυασμένο υπόστρωμα των CYP2B6 και CYP3A4) κατά 49,5% και 53%, αντίστοιχα. Συνεπώς, η λορλατινίμη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP2B6 και δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης όταν η λορλατινίμη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2B6.

Υποστρώματα του CYP2C9

Η λορλατινίμη σε δόση 100 mg μία φορά ημερησίως για 15 ημέρες μείωσε την AUC_{inf} και τη C_{max} μίας άπαξ από του στόματος δόσης τολβουταμίδης 500 mg (ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP2C9) κατά 43% και 15%, αντίστοιχα. Συνεπώς, η λορλατινίμη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP2C9 και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C9. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σε περίπτωση ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα με στενούς θεραπευτικούς δείκτες που μεταβολίζονται από το CYP2C9 (π.χ. αντιπηκτικά κουμαρίνης).

Υποστρώματα της UGT

Η λορλατινίμη σε δόση 100 mg μία φορά ημερησίως για 15 ημέρες μείωσε την AUC_{inf} και τη C_{max} μίας άπαξ από του στόματος δόσης ακεταμινοφαίνης 500 mg (ένα υπόστρωμα των UGT, SULT και CYP1A2, 2A6, 2D6 και 3A4) κατά 45% και 28%, αντίστοιχα. Συνεπώς, η λορλατινίμη είναι ένας ασθενής επαγωγέας της UGT και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από την UGT. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σε

περίπτωση ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα με στενούς θεραπευτικούς δείκτες που μεταβολίζονται από την UGT.

Υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης

Η λορλατινίμη σε δόση 100 mg μία φορά ημερησίως για 15 ημέρες μείωσε την AUC_{inf} και τη C_{max} μίας άπαξ από του στόματος δόσης φεξοφenaδίνης 60 mg [ένα ευαίσθητο υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr)] κατά 67% και 63%, αντίστοιχα. Συνεπώς, η λορλατινίμη είναι ένας μέτριος επαγωγέας της P-gr. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα της P-gr με στενούς θεραπευτικούς δείκτες (π.χ. διγοξίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με τη λορλατινίμη, λόγω της πιθανότητας μειωμένων συγκεντρώσεων αυτών των υποστρωμάτων στο πλάσμα.

In vitro μελέτες αναστολής και επαγωγής άλλων ενζύμων του CYP

In vitro, η λορλατινίμη έχει χαμηλή πιθανότητα πρόκλησης φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, μέσω της επαγωγής του CYP1A2.

In vitro μελέτες με μεταφορείς φαρμάκων εκτός από την P-gr

In vitro μελέτες υπέδειξαν ότι η λορλατινίμη μπορεί να έχει τη δυνατότητα αναστολής του BCRP (γαστρεντερική οδός), του OATP1B1, του OATP1B3, του OCT1, του MATE1 και του OAT3, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Η λορλατινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με υποστρώματα των BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 και OAT3, καθώς δεν μπορούν να αποκλειστούν κλινικά σχετικές αλλαγές στην έκθεση του πλάσματος σε αυτά τα υποστρώματα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλεύονται να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενόσω λαμβάνουν λορλατινίμη. Απαιτείται μια εξαιρετικά αποτελεσματική, μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης για γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λορλατινίμη, επειδή η λορλατινίμη μπορεί να καταστήσει τα ορμονικά αντισυλληπτικά μη αποτελεσματικά (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί μια ορμονική μέθοδος αντισύλληψης, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί προφυλακτικό σε συνδυασμό με την ορμονική μέθοδο. Η αποτελεσματική αντισύλληψη πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 35 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λορλατινίμη και για τουλάχιστον 14 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση, οι άντρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, συμπεριλαμβανομένου του προφυλακτικού, ενώ οι άντρες ασθενείς με εγκύους συντρόφους πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά.

Κύηση

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν εμβρυϊκή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της λορλατινίμης σε έγκυο γυναίκα. Η λορλατινίμη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο, κατά τη χορήγηση σε έγκυο γυναίκα.

Η λορλατινίμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, χωρίς τη χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λορλατινίμη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο

κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η λορλατινίμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λορλατινίμη και για 7 ημέρες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Σύμφωνα με μη κλινικά ευρήματα για την ασφάλεια, η ανδρική γονιμότητα ενδέχεται να επηρεαστεί δυσμενώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λορλατινίμη (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η λορλατινίμη επηρεάζει τη γονιμότητα των γυναικών. Πριν από τη θεραπεία, οι άντρες θα πρέπει να αναζητούν συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λορλατινίμη έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Χρειάζεται προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων, καθώς οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν επιδράσεις από το ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η υπερχοληστερολαιμία (84,4%), η υπερτριγλυκεριδαιμία (67,1%), το οίδημα (54,6%), η περιφερική νευροπάθεια (47,8%), οι νοητικές επιδράσεις (28,8%), η κόπωση (28,1%), το αυξημένο σωματικό βάρος (26,4%), η αρθραλγία (24,7%), οι διαταραχές της διάθεσης (22,7%) και η διάρροια (22,7%).

Μειώσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάστηκαν στο 23,4% των ασθενών που έλαβαν λορλατινίμη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μειώσεις της δόσης ήταν το οίδημα και η περιφερική νευροπάθεια. Οριστική διακοπή της θεραπείας που σχετιζόταν με ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκε στο 3,1% των ασθενών που έλαβαν λορλατινίμη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστικές διακοπές ήταν οι νοητικές επιδράσεις και οι ψυχωσικές επιδράσεις.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε 295 ενήλικους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με λορλατινίμη 100 mg μία φορά ημερησίως, με προχωρημένο NSCLC από τη Μελέτη A.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητας και ορίζονται με τη χρήση της ακόλουθης συνθήκης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας ιατρικής σοβαρότητας.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα και ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας	Όλοι οι Βαθμοί %	Βαθμού 3-4 %
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Αναιμία	Πολύ συχνές	15,9	5,1
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Υπερχοληστερολαιμία ^α Υπερτριγλυκεριδαιμία ^β	Πολύ συχνές Πολύ συχνές	84,4 67,1	16,6 16,6
Ψυχιατρικές διαταραχές Επιδράσεις στη διάθεση ^γ Ψυχωσικές επιδράσεις ^δ Μεταβολές της ψυχικής κατάστασης	Πολύ συχνές Συχνές Συχνές	22,7 7,8 2,0	1,7 1,0 1,7
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Νοητικές επιδράσεις ^ε Περιφερική νευροπάθεια ^{στ} Κεφαλαλγία Επιδράσεις στο λόγο ^ς	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές	28,8 47,8 18,0 9,8	2,0 2,7 0,7 0,3
Οφθαλμικές διαταραχές Διαταραχή της όρασης ^η	Πολύ συχνές	15,3	0,3
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πνευμονίτιδα ^θ	Συχνές	1,4	1,0
Διαταραχές του γαστρεντερικού Διάρροια Ναυτία Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές	22,7 18,3 15,9	1,0 0,7 0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Εξάνθημα ^ι	Πολύ συχνές	14,2	0,3
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Αρθραλγία Μυαλγία ^{ια}	Πολύ συχνές Πολύ συχνές	24,7 19,3	0,7 0
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Οίδημα ^{ιβ} Κόπωση ^{ιγ}	Πολύ συχνές Πολύ συχνές	54,6 28,1	2,4 0,7
Παρακλινικές εξετάσεις Σωματικό βάρος αυξημένο Λιπάση αυξημένη Αμυλάση αυξημένη Παράταση του διαστήματος PR στο ηλεκτροκαρδιογράφημα	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Όχι συχνές	26,4 13,9 10,2 0,7	5,4 8,8 3,1 0

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αντιπροσωπεύουν την ίδια ιατρική έννοια ή πάθηση ομαδοποιήθηκαν και αναφέρθηκαν ως μία ανεπιθύμητη ενέργεια στον παραπάνω πίνακα. Οι όροι που πραγματικά αναφέρθηκαν στις μελέτες και συνεισέφεραν στη σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια υποδεικνύονται εντός παρενθέσεων, όπως παρατίθενται παρακάτω.

^α Υπερχοληστερολαιμία (συμπεριλαμβανομένων χοληστερόλης αίματος αυξημένης και υπερχοληστερολαιμίας).

^β Υπερτριγλυκεριδαιμία (συμπεριλαμβανομένων τριγλυκεριδίων αίματος αυξημένων και υπερτριγλυκεριδαιμίας).

^γ Επιδράσεις στη διάθεση (συμπεριλαμβανομένων συναισθηματικής διαταραχής, συναισθηματικής αστάθειας, επιθετικότητας, διέγερσης, άγχους, καταθλιπτικής διάθεσης, κατάθλιψης, ευφορικής συναισθηματικής διάθεσης, ευερεθιστότητας, μανίας, αλλαγής διάθεσης, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, μεταβολής προσωπικότητας, στρες).

- ^δ Ψυχωσικές επιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων ακουστικής ψευδαίσθησης, ψευδαίσθησης, οπτικής ψευδαίσθησης)
- ^ε Νοητικές επιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων από την κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Διαταραχές του νευρικού συστήματος: αμνησία, νοητική διαταραχή, άνοια, διαταραχή στην προσοχή, επηρεασμένη μνήμη, επηρεασμένη διανοητική κατάσταση συμπεριλαμβανομένων επίσης και των συμβάντων από την κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Ψυχιατρικές διαταραχές: διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας, συγχυτική κατάσταση, παραλήρημα, αποπροσανατολισμός, διαταραχή διαβάσματος). Εντός αυτών των ενεργειών, οι όροι από το SOC Διαταραχές του νευρικού συστήματος αναφέρθηκαν πιο συχνά από τους όρους του SOC Ψυχιατρική διαταραχή.
- ^{στ} Περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένων αισθήματος καύσου, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, δυσαισθησία, μυρμηκίαση, διαταραχή της βάδισης, υπαισθησία, μυϊκή αδυναμία, νευραλγία, περιφερική νευροπάθεια, νευροτοξικότητα, παραισθησία, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, παράλυση περνιαίου νεύρου, διαταραχή αισθητικότητας).
- ^ς Επιδράσεις στον λόγο (δυσarthρία, αργή ομιλία, διαταραχή λόγου).
- ^η Διαταραχή της όρασης (συμπεριλαμβανομένων διπλωπίας, φωτοφοβίας, φωτοψίας, θαμπής όρασης, μειωμένης οπτικής οξύτητας, διαταραχής της όρασης, εξιδρωμάτων του υαλοειδούς σώματος).
- ^θ Πνευμονίτιδα (συμπεριλαμβανομένων διάμεσης πνευμονοπάθειας, πνευμονίτιδας)
- ^ι Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένων δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή, κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, κνησμών εξανθήματος, εξανθήματος)
- ^{ια} Μυαλγία (συμπεριλαμβανομένων μυοσκελετικού άλγους, μυαλγίας)
- ^{ιβ} Οίδημα (συμπεριλαμβανομένων γενικευμένου οιδήματος, οιδήματος, περιφερικού οιδήματος, περιφερικής διόγκωσης, διόγκωσης).
- ^{ιγ} Κόπωση (συμπεριλαμβανομένων εξασθένησης, κόπωσης).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπερχοληστερολαιμία/υπερτριγλυκεριδαίμια

Αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες αύξησης της χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων στον ορό στο 84,4% και 67,1% των ασθενών, αντίστοιχα. Από αυτές, ήπιες ή μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες υπερχοληστερολαιμίας ή υπερτριγλυκεριδαίμιας παρουσιάστηκαν στο 67,8% και 50,5% των ασθενών, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη τόσο για την υπερχοληστερολαιμία όσο και για την υπερτριγλυκεριδαίμια ήταν 15 ημέρες (εύρος: 1 έως 399 ημέρες). Η διάμεση διάρκεια της υπερχοληστερολαιμίας και της υπερτριγλυκεριδαίμιας ήταν 381 και 405 ημέρες, αντίστοιχα.

Επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ΚΝΣ ήταν κυρίως νοητικές επιδράσεις (28,8%), επιδράσεις στη διάθεση (22,7%), επιδράσεις στον λόγο (9,8%) και ψυχωσικές επιδράσεις (7,8%) και γενικά ήταν ήπιες, παροδικές και αυθόρμητα αναστρέψιμες με καθυστέρηση και/ή μείωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η πιο συχνή νοητική επίδραση οποιουδήποτε βαθμού ήταν η επηρεασμένη μνήμη (11,5%) και η πιο συχνή αντίδραση Βαθμού 3 ή 4 ήταν η νοητική επίδραση και η συγχυτική κατάσταση (0,7% έκαστη). Η πιο συχνή επίδραση στη διάθεση οποιουδήποτε βαθμού ήταν η ευερεθιστότητα (6,1%), η οποία ήταν επίσης η πιο συχνή αντίδραση Βαθμού 3 ή 4 (1,0%). Οι πιο συχνές επιδράσεις στον λόγο οποιουδήποτε βαθμού ήταν η δυσarthρία (4,1%) και η πιο συχνή αντίδραση Βαθμού 3 ή 4 ήταν η αργή ομιλία (0,3%). Η πιο συχνή ψυχωσική επίδραση οποιουδήποτε βαθμού ήταν η ψευδαίσθηση (3,7%) και οι πιο συχνές αντιδράσεις Βαθμού 3 ή 4 ήταν η ψευδαίσθηση, η ακουστική ψευδαίσθηση και η οπτική ψευδαίσθηση (0,3% η κάθε μία). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη για νοητικές επιδράσεις, επιδράσεις στη διάθεση, επιδράσεις στον λόγο και ψυχωσικές επιδράσεις ήταν 92, 44, 42 και 23 ημέρες, αντίστοιχα. Η διάμεση διάρκεια των νοητικών επιδράσεων, των επιδράσεων στη διάθεση, των επιδράσεων στον λόγο και των ψυχωσικών επιδράσεων ήταν 224, 83, 106 και 74 ημέρες, αντίστοιχα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με φαρμακευτικά προϊόντα συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Δεδομένης της δοσοεξαρτώμενης επίδρασης στο διάστημα PR, συνιστάται η παρακολούθηση με ΗΚΓ. Δεν υπάρχει αντίδοτο για τη λορλατινίμη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE44

Μηχανισμός δράσης

Η λορλατινίμη είναι ένας εκλεκτικός, συναγωνιστικός αναστολέας τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) της ALK και των τυροσινικών κινασών του ογκογονιδίου c-ros 1 (ROS1).

Σε μη κλινικές μελέτες, η λορλατινίμη ανέστειλε τις καταλυτικές δράσεις της μη μεταλλαγμένης ALK και κλινικά σημαντικών μεταλλαγμένων κινασών ALK σε προσδιορισμούς με βάση ανασυνδυασμένα ένζυμα και κύτταρα. Η λορλατινίμη επέδειξε σημαντική αντικαρκινική δράση σε ποντίκια που έφεραν ξενομοσχέματα όγκου που εκφράζουν τις σχετιζόμενες με μικροσωληνίσκους εχινόδερμων πρωτεϊνόμερφες συντήξεις 4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EML4) με την παραλλαγή ALK 1 (variant1,v1), συμπεριλαμβανομένων των μεταλλάξεων L1196M, G1269A, G1202R και I1171T της ALK. Δύο από αυτά τα μεταλλαγμένα ALK, το G1202R και το I1171T, είναι γνωστό ότι προκαλούν αντίσταση στην αλεκτινίμη, την μπριγκατινίμη, τη σεριτινίμη και την κριζοτινίμη. Η λορλατινίμη μπόρεσε επίσης να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η λορλατινίμη παρουσίασε δραστηριότητα σε ποντικούς που έφεραν ορθοτοπικά εμφυτεύματα όγκου εγκεφάλου EML4-ALK ή EML4-ALK^{L1196M}.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η χρήση της λορλατινίμης στη θεραπεία ALK-θετικού, προχωρημένου NSCLC μετά από θεραπεία με τουλάχιστον έναν ALK TKI δεύτερης γενιάς διερευνήθηκε στη Μελέτη A, μια πολυκεντρική μελέτη Φάσης 1/2, μονού σκέλους. Συνολικά 139 ασθενείς με ALK-θετικό, προχωρημένο NSCLC μετά από θεραπεία με τουλάχιστον έναν ALK TKI δεύτερης γενιάς εντάχθηκαν στο τμήμα Φάσης 2 της μελέτης. Οι ασθενείς έλαβαν λορλατινίμη από του στόματος στη συνιστώμενη δόση των 100 mg μία φορά ημερησίως, συνεχόμενα.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας στο τμήμα Φάσης 2 της μελέτης ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (objective response rate, ORR), συμπεριλαμβανομένου του ενδοκρανιακού (intracranial, IC)-ORR, σύμφωνα με τον ανεξάρτητο κεντρικό έλεγχο (Independent Central Review, ICR), με βάση τα τροποποιημένα κριτήρια αξιολόγησης ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (τροποποιημένα RECIST έκδοσης 1.1). Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλαμβάνονταν η διάρκεια της ανταπόκρισης (duration of response, DOR), η IC-DOR, ο χρόνος μέχρι την ανταπόκριση του όγκου (time-to-tumour response, TTR) και η ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (progression-free survival, PFS).

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών για τους 139 ασθενείς με ALK-θετικό, προχωρημένο NSCLC, μετά από θεραπεία με τουλάχιστον έναν ALK TKI δεύτερης γενιάς, ήταν 56% γυναίκες, 48% Λευκοί, 38% Ασιάτες, ενώ η διάμεση ηλικία ήταν τα 53 έτη (εύρος: 29-83 έτη) με 16% των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών. Η κατάσταση απόδοσης βάσει της Συνεργατικής Ογκολογικής Ομάδας Ανατολικών Ακτών των ΗΠΑ (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 0 ή 1 στο 96% των ασθενών. Εγκεφαλικές μεταστάσεις υπήρχαν κατά την αρχική αξιολόγηση στο 67% των ασθενών. Από τους 139 ασθενείς, το 20% είχε λάβει 1 προηγούμενο ALK TKI, εκτός της

κρίζοτινίμπης, το 47% είχε λάβει 2 προηγούμενους ALK TKIs και το 33% είχε λάβει 3 ή περισσότερους προηγούμενους ALK TKIs.

Τα κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη A περιλαμβάνονται στους Πίνακες 3 και 4.

Πίνακας 3. Δεδομένα συνολικής αποτελεσματικότητας στη Μελέτη A με βάση την προηγούμενη θεραπεία

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Ένας προηγούμενος ALK TKI ^α με ή χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία (N = 28)	Δύο ή περισσότεροι προηγούμενοι ALK TKIs με ή χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία (N = 111)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ^β (95% CI)	42,9% (24,5, 62,8)	39,6% (30,5, 49,4)
Πλήρης ανταπόκριση, n	1	2
Μερική ανταπόκριση, n	11	42
Διάρκεια της ανταπόκρισης Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	5,6 (4,2, ΔΕ)	9,9 (5,7, 24,4)
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	5,5 (2,9, 8,2)	6,9 (5,4, 9,5)

Συντομογραφίες: ALK=κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ICR=ανεξάρτητος κεντρικός έλεγχος, N/n=αριθμός ασθενών, ΔΕ=δεν επετεύχθη, TKI=αναστολέας τυροσινικής κινάσης.

^α Αλεκτινίμπη, μπριγκατινίμπη ή σεριτινίμπη.

^β Βάσει ICR.

Πίνακας 4. Δεδομένα ενδοκρανιακής* αποτελεσματικότητας στη Μελέτη A με βάση την προηγούμενη θεραπεία

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Ένας προηγούμενος ALK TKI ^α με ή χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία (N = 9)	Δύο ή περισσότεροι προηγούμενοι ALK TKIs με ή χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία (N = 48)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ^β (95% CI)	66,7% (29,9, 92,5)	52,1% (37,2, 66,7)
Πλήρης ανταπόκριση, n	2	10
Μερική ανταπόκριση, n	4	15
Διάρκεια ενδοκρανιακής ανταπόκρισης Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	ΔΕ (4,1, ΔΕ)	12,4 (6,0, ΔΕ)

Συντομογραφίες: ALK=κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ICR=ανεξάρτητος κεντρικός έλεγχος, N/n=αριθμός ασθενών, ΔΕ=δεν επετεύχθη, TKI=αναστολέας τυροσινικής κινάσης.

* Σε ασθενείς με τουλάχιστον μία μετρήσιμη εγκεφαλική μετάσταση κατά την αρχική αξιολόγηση

^α Αλεκτινίμπη, μπριγκατινίμπη ή σεριτινίμπη.

^β Βάσει ICR.

Στον πληθυσμό συνολικής αποτελεσματικότητας των 139 ασθενών, 56 ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση βάσει ICR, με διάμεσο TTR 1,4 μήνες (εύρος: 1,2 έως 16,6 μήνες). Το ORR για τους Ασιάτες ήταν 49,1% (95% CI: 35,1, 63,2) και 31,5% για τους μη Ασιάτες (95% CI: 21,1, 43,4). Μεταξύ των 31 ασθενών με επιβεβαιωμένη IC αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου και τουλάχιστον μία μετρήσιμη εγκεφαλική μετάσταση κατά την αρχική αξιολόγηση βάσει ICR, η διάμεση IC-TTR ήταν 1,4 μήνες (εύρος: 1,2 έως 16,2 μήνες). Το IC ORR ήταν 54,5% για τους Ασιάτες (95% CI: 32,2, 75,6) και 46,4% για τους μη Ασιάτες (95% CI: 27,5, 66,1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των

αποτελεσμάτων των μελετών με τη λорλατινίμη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του καρκινώματος του πνεύμονα (μικροκυτταρικού και μη μικροκυτταρικού καρκινώματος) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της λорλατινίμης στο πλάσμα επιτυγχάνονται ταχέως, με διάμεσο T_{max} 1,2 ώρες μετά από άπαξ δόση των 100 mg και 2,0 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις των 100 mg μία φορά ημερησίως.

Μετά την από του στόματος χορήγηση δισκίων λорλατινίμης, η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 80,8% (90% CI: 75,7, 86,2) συγκριτικά με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Η χορήγηση της λорλατινίμης με γεύμα υψηλό σε λιπαρά και σε θερμίδες προκάλεσε 5% υψηλότερη έκθεση σε σύγκριση με καταστάσεις νηστείας. Η λорλατινίμη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς φαγητό.

Στη δόση των 100 mg μία φορά ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος (% συντελεστή διακύμανσης [coefficient of variation, CV]) της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα ήταν 577 (42) ng/ml και η AUC_{24} ήταν 5.650 (39) ng·h/ml σε ασθενείς με καρκίνο. Ο γεωμετρικός μέσος (% CV) της κάθαρσης από του στόματος ήταν 17,7 (39) l/h.

Κατανομή

Η *in vitro* πρόσδεση της λорλατινίμης σε ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος είναι 66%, με μέτρια πρόσδεση στην αλβουμίνη ή στην α_1 -όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

Βιομετασχηματισμός

Στους ανθρώπους, η λорλατινίμη υφίσταται οξείδωση και γλυκουρονιδίωση, ως οι κύριες μεταβολικές οδοί. *In vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι η λорλατινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 και την UGT1A4, με ελάσσονα συνεισφορά από τα CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 και UGT1A3.

Στο πλάσμα, ένας μεταβολίτης βενζοϊκού οξέος της λорλατινίμης που προήλθε από την οξειδωτική διάσπαση των αμιδικών και αρωματικών αιθερικών δεσμών της λорλατινίμης παρατηρήθηκε ως κύριος μεταβολίτης, στον οποίο αντιστοιχούσε το 21% της ραδιενέργειας στην κυκλοφορία. Ο μεταβολίτης από την οξειδωτική διάσπαση είναι φαρμακολογικά αδρανής.

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής της λорλατινίμης στο πλάσμα μετά από άπαξ δόση των 100 mg ήταν 23,6 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση 100 mg ραδιοσημασμένης δόσης λорλατινίμης, κατά μέσο όρο το 47,7% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και το 40,9% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα, με συνολική μέση ολική ανάκτηση 88,6%.

Η αμετάβλητη λорλατινίμη ήταν το κύριο συστατικό μέρος του ανθρώπινου πλάσματος και των ανθρώπινων κοπράνων, στην οποία αντιστοιχούσε το 44% και το 9,1% της συνολικής ραδιενέργειας, αντίστοιχα. Λιγότερο από το 1% της αμετάβλητης λорλατινίμης ανιχνεύτηκε στα ούρα.

Επιπλέον, η λορλατινίμη είναι ένας επαγωγέας μέσω του υποδοχέα της ανθρώπινης πρεγκνάνης X (PXR) και του ανθρώπινου ιδιοστατικού υποδοχέα ανδροστανίου (CAR).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε άπαξ δόση, η συστηματική έκθεση στη λορλατινίμη (AUC_{inf} και C_{max}) αυξήθηκε με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, στο εύρος δόσεων 10 έως 200 mg. Λίγα δεδομένα είναι διαθέσιμα στο εύρος δόσεων 10 έως 200 mg. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία παρέκκλιση από τη γραμμικότητα για την AUC_{inf} και τη C_{max} μετά από άπαξ δόση.

Μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης μία φορά ημερησίως, η C_{max} της λορλατινίμης αυξήθηκε αναλογικά με τη δόση και η AUC_{tau} αυξήθηκε ελαφρώς λιγότερο από αναλογικά, στο εύρος δόσεων 10 έως 200 mg μία φορά ημερησίως.

Επίσης, οι εκθέσεις της λορλατινίμης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι χαμηλότερες από αυτές που αναμένονται από τη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης, υποδεικνύοντας καθαρή, χρονοεξαρτώμενη επίδραση αυτο-επαγωγής.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς η λορλατινίμη μεταβολίζεται στο ήπαρ, η ηπατική δυσλειτουργία είναι πιθανόν να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της λορλατινίμης στο πλάσμα. Στις κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν αποκλείστηκαν ασθενείς με AST ή $ALT > 2,5 \times ULN$ ή εάν οφειλόταν σε υποκείμενη κακοήθεια, $> 5,0 \times ULN$ ή με ολική χολερυθρίνη $> 1,5 \times ULN$. Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής έχουν καταδείξει ότι η έκθεση στη λορλατινίμη δεν ήταν κλινικώς σημαντικά αλλαγμένη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία ($n = 50$). Δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Λιγότερο από 1% της χορηγούμενης δόσης ανιχνεύεται ως αμετάβλητη λορλατινίμη στα ούρα. Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής έχουν καταδείξει ότι η έκθεση στη λορλατινίμη δεν ήταν κλινικώς σημαντικά αλλαγμένη σε ασθενείς με ήπια ($n = 103$) ή μέτρια ($n = 41$) νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{cr} > 30$ ml/min). Δεν συνιστώνται προσαρμογές της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Οι πληροφορίες για τη χρήση της λορλατινίμης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{cr} < 30$ ml/min) είναι περιορισμένες ($n = 1$).

Ηλικία, φύλο, φυλή, σωματικό βάρος και φαινότυπος

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με προχωρημένο NSCLC και υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της ηλικίας, του φύλου, της φυλής, του σωματικού βάρους και των φαινοτύπων για τα CYP3A5 και τα CYP2C19.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Στη Μελέτη A, 2 ασθενείς (0,7%) είχαν απόλυτες τιμές QTc με διόρθωση κατά Fridericia (Fridericia's correction QTc, QTcF) > 500 msec και 5 ασθενείς (1,8%) είχαν μεταβολή του QTcF από την αρχική τιμή > 60 msec.

Επιπλέον, η επίδραση της μεμονωμένης από του στόματος δόσης της λορλατινίμης (50 mg, 75 mg και 100 mg), με και χωρίς 200 mg μία φορά την ημέρα ιτρακοναζόλη, αξιολογήθηκε σε μια αμφίδρομη διασταυρούμενη μελέτη σε 16 υγιείς εθελοντές. Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις στη μέση QTc, στις μέσες συγκεντρώσεις λορλατινίμης που παρατηρήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη.

Σε 295 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν λορλατινίμη στη συνιστώμενη δόση των 100 mg μία φορά ημερησίως και είχαν μια μέτρηση ΗΚΓ στη Μελέτη Α, η λορλατινίμη μελετήθηκε σε έναν πληθυσμό ασθενών με εξαίρεση όσων είχαν διάστημα QTc > 470 msec. Στον πληθυσμό της μελέτης, η μέγιστη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή για το διάστημα PR ήταν 16,4 msec (αμφίπλευρο 90% ανώτερο CI 19,4 msec) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8). Από αυτούς, 7 ασθενείς είχαν αρχικό PR > 200 msec. Μεταξύ των 284 ασθενών με διάστημα PR < 200 msec, 14% είχαν παράταση του διαστήματος PR ≥ 200 msec μετά την έναρξη της λορλατινίμης. Η παράταση του διαστήματος PR παρουσιάστηκε με τρόπο εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση. Κολποκοιλιακός αποκλεισμός παρουσιάστηκε στο 1,0% των ασθενών.

Για όσους ασθενείς εκδηλώσουν παράταση του διαστήματος PR, μπορεί να απαιτηθεί τροποποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Οι κύριες τοξικότητες που παρατηρήθηκαν ήταν η φλεγμονή σε πολλαπλούς ιστούς (δέρμα και τράχηλος αρουραίων και πνεύμονας, τραχεία, δέρμα, λεμφαδένες και/ή στοματική κοιλότητα, συμπεριλαμβανομένης της κάτω γνάθου των σκύλων· σχετίζονταν με αυξήσεις στα λευκά αιμοσφαίρια, το ινωδογόνο και/ή τη σφαιρίνη και μειώσεις στην αλβουμίνη) και οι αλλαγές στο πάγκρεας (με αυξήσεις στην αμυλάση και τη λιπάση), το σύστημα του ήπατος και των χοληφόρων (με αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα), το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα, το καρδιαγγειακό σύστημα, τους νεφρούς και το γαστρεντερικό σωλήνα, τα περιφερικά νεύρα και το ΚΝΣ (ενδεχόμενο διαταραχής της νοητικής λειτουργίας), σε δόση ισοδύναμη με την ανθρώπινη κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δοσολογία. Αλλαγές στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα, το σύμπλεγμα QRS και το διάστημα PR παρατηρήθηκαν επίσης σε ζώα μετά από οξεία χορήγηση δόσης (περίπου 2,6 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη κλινική έκθεση στα 100 mg μετά από άπαξ δόση, βάσει C_{max}). Όλα τα ευρήματα στα όργανα-στόχους, με εξαίρεση την υπερπλασία του ηπατικού χοληφόρου πόρου, ήταν εν μέρει έως πλήρως αναστρέψιμα.

Γονοτοξικότητα

Η λορλατινίμη δεν είναι μεταλλαξογόνος, αλλά είναι ανευπλοειδική *in vitro* και *in vivo* με επίπεδο μη παρατηρούμενης επίδρασης για την ανευπλοειδία περίπου 16,5 φορές υψηλότερο από την ανθρώπινη κλινική έκθεση στα 100 mg, βάσει AUC.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη λορλατινίμη.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Εκφυλισμός σπερματικών σωληναρίων και/ή ατροφία των όρχεων και αλλαγές στην επιδιδυμίδα (φλεγμονή και/ή δημιουργία κενотоπίων) παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και σε σκύλους. Στον προστάτη, παρατηρήθηκε ελάχιστη έως ήπια αδενική ατροφία σε σκύλους, σε δόση ισοδύναμη με την ανθρώπινη κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση. Οι επιδράσεις στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα ήταν εν μέρει έως πλήρως αναστρέψιμες.

Σε μελέτες εμβρυϊκής τοξικότητας, που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και κουνέλια, αντίστοιχα, παρατηρήθηκαν αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα, χαμηλότερα σωματικά βάρη των εμβρύων και δυσπλασίες. Στις εμβρυϊκές μορφολογικές δυσπλασίες συγκαταλέγονταν συστροφή των άκρων, υπεράριθμα δάκτυλα, γαστροσχιστία, δυσπλασία των νεφρών, θολωτή κεφαλή, θολωτή υπερώα και διάταση των κοιλιών του εγκεφάλου. Η έκθεση στις χαμηλότερες δόσεις με εμβρυϊκές επιδράσεις σε ζώα ήταν ισοδύναμη με την ανθρώπινη κλινική έκθεση στα 100 mg, βάσει AUC.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ασβέστιο φωσφορικό μονόξινο
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Υπρομελλόζη
Λακτόζη μονοϋδρική
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τριακετίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης (blister) OPA/Al/PVC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος που περιέχουν 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Lorviqua 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε συσκευασία περιέχει 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 9 κυψέλες (blister) ή 120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 12 κυψέλες (blister).

Lorviqua 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε συσκευασία περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 3 κυψέλες (blister).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 6 Μαΐου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 3 Απριλίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α (4) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
<p>Προκειμένου να βεβαιωθεί επιπρόσθετα η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λορλατινίμπης στη θεραπεία ασθενών με ALK-θετικό NSCLC, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει την αναφορά της κλινικής μελέτης φάσης III CROWN (1006) η οποία συγκρίνει τη λορλατινίμπη έναντι της κριζοτινίμπης για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του ALK-θετικού, προχωρημένου NSCLC. Η αναφορά της κλινικής μελέτης θα υποβληθεί έως τις:</p>	<p>31 Δεκεμβρίου 2021</p>
<p>Προκειμένου να βεβαιωθεί επιπρόσθετα η αποτελεσματικότητα της λορλατινίμπης σε ασθενείς οι οποίοι είχαν πρόοδο της νόσου μετά από αλεκτινίμπη ή σεριτινίμπη ως πρώτη θεραπεία με ALK TKI, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξαγάγει μία προοπτική μελέτη μονού σκέλους διερευνώντας ασθενείς στο ίδιο καθεστώς. Η αναφορά της κλινικής μελέτης θα υποβληθεί έως τις:</p>	<p>30 Ιουνίου 2024</p>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lorviqua 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λορλατινίμητη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg λορλατινίμητης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη (βλέπε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1355/001 120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/19/1355/003 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Lorviqua 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δισκία Lorviqua 25 mg
λορλατινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer (ως λογότυπο ΚΑΚ)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lorviqua 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λορλατινίμητη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λορλατινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη (βλέπε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1355/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Lorviqua 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δισκία Lorviqua 100 mg
λορλατινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer (ως λογότυπο ΚΑΚ)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Lorviqua 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Lorviqua 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λορλατινίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Lorviqua και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lorviqua
3. Πώς να πάρετε το Lorviqua
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lorviqua
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Lorviqua και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Lorviqua

Το Lorviqua περιέχει τη δραστική ουσία λορλατινίμπη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με προχωρημένα στάδια μιας μορφής καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (NSCLC). Το Lorviqua ανήκει στην κατηγορία των φαρμάκων που αναστέλλουν ένα ένζυμο που ονομάζεται κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK). Το Lorviqua χορηγείται μόνο σε ασθενείς οι οποίοι έχουν μια μεταβολή στο γονίδιο ALK, βλ. **Πώς δρα το Lorviqua** παρακάτω.

Ποια είναι η χρήση του Lorviqua

Το Lorviqua μπορεί να συνταγογραφηθεί σε εσάς εάν

- έχετε λάβει προηγούμενη θεραπεία με ένα φάρμακο που ονομάζεται αλεκτινίμπη ή σεριτινίμπη, τα οποία είναι αναστολείς ALK ή
- έχετε λάβει προηγούμενη θεραπεία με κριζοτινίμπη, ακολουθούμενη από έναν ακόμα αναστολέα ALK.

Πώς δρα το Lorviqua

Το Lorviqua αναστέλλει έναν τύπο ενζύμου που ονομάζεται τυροσινική κινάση και ενεργοποιεί τον θάνατο των καρκινικών κυττάρων σε ασθενείς με μεταβολές στα γονίδια του ALK. Το Lorviqua χορηγείται μόνο σε ασθενείς η νόσος των οποίων οφείλεται σε μια μεταβολή του γονιδίου για την τυροσινική κινάση ALK.

Εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Lorviqua ή γιατί έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο σε εσάς, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lorviqua

Μην πάρετε το Lorviqua

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λορλατινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα:
 - ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
 - καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας)
 - ενζαλουταμίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη)
 - μιτοτάνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου των επινεφριδίων)
 - φάρμακα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) (*Hypericum perforatum*, ένα φυτικό σκεύασμα)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Lorviqua:

- εάν έχετε υψηλά επίπεδα χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων στο αίμα
- εάν έχετε υψηλά επίπεδα ενζύμων που είναι γνωστά ως αμυλάση ή λιπάση στο αίμα ή μια πάθηση που είναι γνωστή ως παγκρεατίτιδα, που μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα αυτών των ενζύμων
- εάν έχετε προβλήματα με την καρδιά σας, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας, της χαμηλής καρδιακής συχνότητας ή εάν τα αποτελέσματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) δείχνουν ότι έχετε μια ανωμαλία στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας που είναι γνωστή ως παρατεταμένο διάστημα PR ή ΚΚ αποκλεισμός.
- εάν έχετε βήχα, πόνο στο στήθος, δύσπνοια ή επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων ή είχατε ποτέ μια πνευμονική πάθηση που ονομάζεται πνευμονίτιδα.

Εάν έχετε αμφιβολίες, μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Lorviqua.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εκδηλώσετε τα εξής:

- καρδιακά προβλήματα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας σχετικά με αλλαγές στον καρδιακό σας ρυθμό (γρήγορος ή αργός), τάση λιποθυμίας, λιποθυμία, ζάλη ή δύσπνοια. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να είναι σημεία καρδιακών προβλημάτων. Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει για προβλήματα με την καρδιά σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lorviqua. Εάν τα αποτελέσματα δεν είναι φυσιολογικά, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του Lorviqua ή να σταματήσει τη θεραπεία σας.
- προβλήματα ομιλίας, δυσκολία στην ομιλία, συμπεριλαμβανομένης της μπερδεμένης ή αργής ομιλίας. Ο γιατρός σας μπορεί διερευνήσει περαιτέρω και να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του Lorviqua ή να σταματήσει τη θεραπεία σας.
- μεταβολές της ψυχικής κατάστασης, προβλήματα με τη διάθεση ή τη μνήμη, όπως αλλαγή στη διάθεσή σας (συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, της ευφορίας και των διακυμάνσεων της συναισθηματικής διάθεσης), ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, διέγερση, άγχος ή αλλαγή στην προσωπικότητά σας και επεισόδια σύγχυσης ή απώλεια της επαφής με την πραγματικότητα, όπως το να πιστεύει, να βλέπει ή να ακούει κάποιος πράγματα που δεν είναι πραγματικά. Ο γιατρός σας μπορεί διερευνήσει περαιτέρω και να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του Lorviqua ή να σταματήσει τη θεραπεία σας.
- πόνο στην πλάτη ή την κοιλιά, κνίση του δέρματος και των ματιών (ίκτηρος), ναυτία ή έμετος. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να είναι σημεία παγκρεατίτιδας. Ο γιατρός σας μπορεί να διερευνήσει περαιτέρω και μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του Lorviqua.
- βήχα, πόνο στο στήθος ή επιδείνωση υφιστάμενων αναπνευστικών συμπτωμάτων. Ο γιατρός σας μπορεί να διερευνήσει περαιτέρω και να σας χορηγήσει άλλα φάρμακα, όπως αντιβιοτικά και στεροειδή. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του Lorviqua που παίρνετε ή να σταματήσει τη θεραπεία σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να κάνει περαιτέρω αξιολογήσεις και να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του Lorviqua ή να σταματήσει τη θεραπεία σας, εάν εκδηλώσετε τα εξής:

- ηπατική προβλήματα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν αισθάνεστε πιο κουρασμένος από ό,τι συνήθως, το δέρμα σας και το λευκό μέρος των ματιών σας γίνει κίτρινο, τα ούρα σας γίνουν σκούρα ή καφέ (χρώμα τσαγιού), έχετε ναυτία, εμετό ή μειωμένη όρεξη, έχετε πόνο στη δεξιά πλευρά του στομαχιού σας, έχετε φαγούρα ή εάν κάνετε μελανιές πιο εύκολα από ό,τι συνήθως. Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει την ηπατική λειτουργία σας.

Δείτε την ενότητα **Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες** στην παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο ενδείκνυται μόνο για ενήλικες και δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους.

Εξετάσεις και έλεγχοι

Ο γιατρός σας θα κάνει εξετάσεις αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας. Αυτές οι εξετάσεις γίνονται για να ελέγξουν το επίπεδο της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και των ενζύμων αμιλάση ή λιπάση στο αίμα σας, πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Lorviqua και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Άλλα φάρμακα και Lorviqua

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών φαρμάκων και των φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή. Αυτό γίνεται επειδή το Lorviqua μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που δρουν ορισμένα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Lorviqua.

Δεν πρέπει να παίρνετε το Lorviqua μαζί με ορισμένα φάρμακα. Αυτά παρατίθενται στην ενότητα **Μην πάρετε το Lorviqua**, στην αρχή της παραγράφου 2.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- μπουπροπρόνη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C.
- βουπροπρόνη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή για να βοηθήσει τους ανθρώπους να κόψουν το κάπνισμα.
- διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των πονοκεφάλων ημικρανίας.
- εφαιβιρένζη, κομπισιστάτη, ριτοναβίρη, παριταπρεβίρη σε συνδυασμό με ριτοναβίρη και ομπιτασβίρη και/ή ντασαμπουβίρη, καθώς και ριτοναβίρη σε συνδυασμό με ελβιτεγκραβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη ή τιπραναβίρη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του AIDS/HIV.
- κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιάσεων. Επίσης τρολεανδομυκίνη, φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων βακτηριακών λοιμώξεων.
- κινιδίνη – φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού και άλλων καρδιακών προβλημάτων.
- πιμοζίδη – φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία προβλημάτων πνευματικής υγείας.
- αλφεντανίλη και φαιντανύλη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του έντονου πόνου.
- κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους – φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε μεταμόσχευση οργάνων για να εμποδίσουν την απόρριψη των οργάνων.

Το Lorviqua με τροφή και ποτό

Δεν πρέπει να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ή να τρώτε γκρέιπφρουτ για όσο διάστημα λαμβάνετε θεραπεία με Lorviqua, καθώς αυτά μπορεί να αλλάξουν την ποσότητα του Lorviqua στον οργανισμό σας.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

- **Αντισύλληψη – πληροφορίες για γυναίκες**
Δεν θα πρέπει να μείνετε έγκυος για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε εξαιρετικά αποτελεσματική αντισύλληψη (για παράδειγμα, αντισύλληψη διπλού φραγμού, όπως προφυλακτικό και διάφραγμα) για όσο διάστημα λαμβάνετε θεραπεία και για τουλάχιστον 5 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η λορλατινίμη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών μεθόδων αντισύλληψης (για παράδειγμα, αντισυλληπτικό χάπι). Συνεπώς, τα ορμονικά αντισυλληπτικά δεν είναι δυνατόν να θεωρηθούν εξαιρετικά αποτελεσματικά. Εάν είναι αναπόφευκτη η χρήση ορμονικής αντισύλληψης, πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με προφυλακτικό. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για τις σωστές μεθόδους αντισύλληψης για εσάς και τον σύντροφό σας.
- **Αντισύλληψη – πληροφορίες για άντρες**
Δεν θα πρέπει να κάνετε παιδιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lorviqua, επειδή αυτό το φάρμακο μπορεί να βλάψει το μωρό. Εάν υπάρχει πιθανότητα να κάνετε παιδί για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο, πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και για τουλάχιστον 14 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για τις σωστές μεθόδους αντισύλληψης για εσάς και τον σύντροφό σας.
- **Κύηση**
 - Μην πάρετε το Lorviqua εάν είστε έγκυος. Αυτό γίνεται γιατί μπορεί να βλάψει το μωρό σας.
 - Εάν ο άντρας σύντροφός σας λαμβάνει θεραπεία με Lorviqua, πρέπει να χρησιμοποιεί προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 14 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.
 - Εάν μείνετε έγκυος στο διάστημα κατά το οποίο παίρνετε το φάρμακο ή κατά τη διάρκεια 5 εβδομάδων μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- **Θηλασμός**
Μη θηλάζετε για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο και για 7 ημέρες μετά την τελευταία δόση. Αυτό γίνεται επειδή δεν είναι γνωστό εάν το Lorviqua μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και, συνεπώς, θα μπορούσε να βλάψει το μωρό σας.
- **Γονιμότητα**
Το Lorviqua μπορεί να επηρεάζει τη γονιμότητα των αντρών. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας πριν πάρετε το Lorviqua:

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Θα πρέπει να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί όταν οδηγείτε και χειρίζεστε μηχανήματα όταν λαμβάνετε το Lorviqua, λόγω των επιδράσεών του στη νοητική κατάσταση.

Το Lorviqua περιέχει λακτόζη

Εάν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Lorviqua περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο 25 mg ή 100 mg, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Lorviqua

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 100 mg, από το στόμα, μία φορά την ημέρα.
- Να παίρνετε τη δόση περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.

- Μπορείτε τα πάρετε τα δισκία με φαγητό ή μεταξύ των γευμάτων, αποφεύγοντας πάντοτε το γκρέιπφρουτ και τον χυμό γκρέιπφρουτ.
- Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα και να μη συνθλίβετε, να μη μασάτε και να μη διαλύετε τα δισκία.
- Μερικές φορές, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας, να διακόψει τη θεραπεία σας για σύντομο χρονικό διάστημα ή να διακόψει τη θεραπεία σας πλήρως, εάν δεν αισθάνεστε καλά.

Εάν κάνετε εμετό αφού πάρετε το Lorviqua

Εάν κάνετε εμετό αφού πάρετε μια δόση του Lorviqua, μην πάρετε μια επιπλέον δόση, απλά πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lorviqua από την κανονική

Εάν πήρατε κατά λάθος πάρα πολλά δισκία, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Μπορεί να χρειάζεστε ιατρική φροντίδα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Lorviqua

Το τι θα πρέπει να κάνετε εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο εξαρτάται από το πότε πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση.

- Εάν η επόμενη δόση σας είναι σε 4 ώρες ή περισσότερο, πάρτε το δισκίο που ξεχάσατε μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν, πάρτε το επόμενο δισκίο τη συνηθισμένη ώρα.
- Εάν η επόμενη δόση σας είναι σε λιγότερες από 4 ώρες, παραλείψτε το δισκίο που ξεχάσατε. Κατόπιν, πάρτε το επόμενο δισκίο τη συνηθισμένη ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Lorviqua

Είναι σημαντικό να παίρνετε το Lorviqua κάθε μέρα, για όσο διάστημα σας έχει ζητήσει ο γιατρός σας. Εάν δεν μπορείτε να πάρετε το φάρμακο όπως σας το έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας ή εάν αισθάνεστε ότι δεν το χρειάζεστε πλέον, συζητήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε επίσης παράγραφο 2 **Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lorviqua**). Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας, να διακόψει τη θεραπεία σας για σύντομο χρονικό διάστημα ή να διακόψει τη θεραπεία σας πλήρως:

- βήχα, δύσπνοια, πόνο στο στήθος ή επιδείνωση αναπνευστικών προβλημάτων
- αργό παλμό, (50 παλμούς το δευτερόλεπτο ή λιγότερους), αίσθημα κόπωσης, ζάλη, λιποθυμία ή απώλεια των αισθήσεων
- πόνο στην κοιλιά, πόνο στην πλάτη, ναυτία, εμετό, φαγούρα ή κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών
- μεταβολές της νοητικής κατάστασης, αλλαγές στη νοητική κατάσταση, συμπεριλαμβανομένης της σύγχυσης, της απώλειας μνήμης, της μειωμένης δυνατότητας συγκέντρωσης, μεταβολές της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένης της ευερεθιστότητας και των διακυμάνσεων της συναισθηματικής διάθεσης, μεταβολές στον λόγο, συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας στην ομιλία, όπως μπερδεμένη ή αργή ομιλία ή απώλεια της επαφής με την πραγματικότητα, όπως το να πιστεύει, να βλέπει ή να ακούει κάποιος πράγματα που δεν είναι πραγματικά

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Lorviqua μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- αύξηση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων (λίπη στο αίμα σας που θα ανιχνεύονται κατά τη διάρκεια εξετάσεων αίματος)
- πρήξιμο των άκρων ή του δέρματος
- προβλήματα με τα μάτια σας, όπως δυσκολία στην όραση στο ένα ή και στα δύο μάτια, διπλή όραση ή φωταψίες (λάμψεις)
- προβλήματα με τα νεύρα στα χέρια και τα πόδια σας, όπως πόνος, μούδιασμα, ασυνήθιστες αισθήσεις όπως κάψιμο ή αίσθημα τρυπήματος από καρφίτσες και βελόνες, δυσκολία στο περπάτημα ή δυσκολία με τις συνηθισμένες καθημερινές δραστηριότητες, όπως το γράψιμο
- αυξημένα επίπεδα ενζύμων που ονομάζονται λιπάση ή/και αμυλάση στο αίμα που θα ανιχνεύονται κατά τη διάρκεια εξετάσεων αίματος
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων, γνωστός ως αναιμία, που θα ανιχνεύεται κατά τη διάρκεια εξετάσεων αίματος
- διάρροια
- δυσκοιλιότητα
- πόνο στις αρθρώσεις σας
- αύξηση σωματικού βάρους
- πονοκέφαλος
- εξάνθημα
- μυαλγίες

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Lorviqua

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φύλλο αλουμινίου της κυψέλης (blister) και στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ»/«EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά ή εάν υπάρχουν ενδείξεις παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Lorviqua

- Η δραστική ουσία είναι η λωρλατινίμη.
Lorviqua 25 mg: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) περιέχει 25 mg λωρλατινίμης.

Lorviqua 100 mg: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) περιέχει 100 mg λορλατινίμπης.

- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ασβέστιο φωσφορικό μονόξινο, άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατριούχο, στεατικό μαγνήσιο
Επικάλυψη λεπτού υμενίου: Υπρομελλόζη, λακτόζη μονοϋδρική, πολυαιθυλενογλυκόλη, τριακετίνη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).

Δείτε τις ενότητες **Το Lorviqua περιέχει λακτόζη** και **Το Lorviqua περιέχει νάτριο** στην παράγραφο 2.

Εμφάνιση του Lorviqua και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Lorviqua 25 mg διατίθεται ως στρογγυλά, ανοικτού ροζ χρώματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και τις ενδείξεις «25» και «LLN» στην άλλη πλευρά.

Το Lorviqua 25 mg παρέχεται σε κυψέλες (blister) των 10 δισκίων, οι οποίες είναι διαθέσιμες σε συσκευασίες που περιέχουν 90 δισκία [9 κυψέλες (blister)] ή 120 δισκία [12 κυψέλες (blister)].

Το Lorviqua 100 mg διατίθεται ως οβάλ, σκούρου ροζ χρώματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και την ένδειξη «LLN 100» στην άλλη πλευρά.

Το Lorviqua 100 mg παρέχεται σε κυψέλες (blister) των 10 δισκίων, οι οποίες είναι διαθέσιμες σε συσκευασίες που περιέχουν 30 δισκία [3 κυψέλες (blister)].

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgique/ België /Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.