

נובמבר 2021

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

חברת פיזר שמחה להודיע על שינוי התוויה עבור תכשירי לורביקואה.
 ברצוננו להודיע על עדכון בעלונים לרופא ולצרכן של תכשירי Lorviqua 25 mg ו-Lorviqua 100 mg:

המרכיב הפעיל:

lorlatinib 25 mg, lorlatinib 100 mg

צורת מינון:

Film-coated tablet

התוויה חדשה:

LORVIQUA® is indicated for the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors are anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive.

להלן העדכונים העיקריים בעלון לרופא:

1 INDICATIONS AND USAGE

LORVIQUA® is indicated for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has progressed on tumors are anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive.

- ~~crizotinib and at least one other ALK inhibitor for metastatic disease; or~~
- ~~allectinib as the first ALK inhibitor therapy for metastatic disease; or~~
- ~~ceritinib as the first ALK inhibitor therapy for metastatic disease.~~

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for the treatment of metastatic NSCLC with LORVIQUA based on the presence of ALK positivity in tumor specimens [see Indications and Usage (1) and Clinical Studies (14)].

2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions

...

Table 1 Recommended LORVIQUA Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction ^a	Dosage Modifications
Hypertension [see Warnings and Precautions (5.6)]	
Grade 3 (SBP greater than or equal to 160 mmHg or DBP greater than or equal to 100 mmHg; medical intervention indicated; more than one antihypertensive drug, or more intensive therapy than previously used indicated)	<p>Withhold LORVIQUA until hypertension has recovered to Grade 1 or less (SBP less than 140 mmHg and DBP less than 90 mmHg), then resume LORVIQUA at the same dose.</p> <p>If Grade 3 hypertension recurs, withhold LORVIQUA until recovery to Grade 1 or less, and resume at a reduced dose.</p> <p>If adequate hypertension control cannot be achieved with optimal medical management, permanently discontinue LORVIQUA.</p>
Grade 4 (life-threatening consequences, urgent intervention indicated)	<p>Withhold LORVIQUA until recovery to Grade 1 or less, and resume at a reduced dose or permanently discontinue LORVIQUA.</p> <p>If Grade 4 hypertension recurs, permanently discontinue LORVIQUA.</p>

Table 1 Recommended LORVIQUA Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction ^a	Dosage Modifications
Hyperglycemia [see <i>Warnings and Precautions (5.7)</i>]	
Grade 3 ((greater than 250 mg/dL) despite optimal anti-hyperglycemic therapy OR Grade 4	<p>Withhold LORVIQUA until hyperglycemia is adequately controlled, then resume LORVIQUA at the next lower dosage.</p> <p>If adequate hyperglycemic control cannot be achieved with optimal medical management, permanently discontinue LORVIQUA.</p>

Abbreviation: AV=atrioventricular; DBP=diastolic blood pressure; SBP=systolic blood pressure.

^a Grade based on National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03.

2.6 Dosage Modification for Fluconazole

Avoid concomitant use of LORVIQUA with fluconazole [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. If concomitant use is unavoidable, reduce the starting dose of LORVIQUA from 100 mg orally once daily to 75 mg orally once daily [see *Drug Interactions (7.1)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.6 Hypertension

Hypertension can occur in patients receiving LORVIQUA [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Hypertension occurred in 13% of patients who received 100 mg LORVIQUA once daily, including Grade 3 or 4 in 6% of patients. The median time to onset of hypertension was 6.4 months (1 day to 2.8 years), and 2.3% of patients temporarily discontinued LORVIQUA for hypertension.

Control blood pressure prior to initiation of LORVIQUA. Monitor blood pressure after 2 weeks and at least monthly thereafter during treatment with LORVIQUA. Withhold and resume at a reduced dose or permanently discontinue LORVIQUA based on severity [see *Dosage and Administration (2.3)*].

5.7 Hyperglycemia

Hyperglycemia can occur in patients receiving LORVIQUA [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Hyperglycemia occurred in 9% of patients who received 100 mg LORVIQUA, including Grade 3 or 4 in 3.2% of patients. The median time to onset of hyperglycemia was 4.8 months (1 day to 2.9 years), and 0.8% of patients temporarily discontinued LORVIQUA for hyperglycemia.

Assess fasting serum glucose prior to initiation of LORVIQUA and monitor periodically thereafter. Withhold and resume at a reduced dose or permanently discontinue LORVIQUA based on severity [see *Dosage and Administration (2.3)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- ...
- Hypertension [see *Warnings and Precautions (5.6)*]
- Hyperglycemia [see *Warnings and Precautions (5.7)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The pooled safety population described in the Warnings and Precautions section reflects exposure to LORVIQUA in 476 patients who received 100 mg LORVIQUA once daily in Study B7461001 (N=327) and Study B7461006 (N=149). Among 476 patients who received LORVIQUA, 75% were exposed for 6 months or longer and 61% were exposed for greater than 1 year. In this pooled safety population, the most frequent adverse reactions in $\geq 20\%$ of 476 patients who received LORVIQUA were edema (56%), peripheral neuropathy (44%), weight gain (31%), cognitive effects (28%), fatigue (27%), dyspnea (27%), arthralgia (24%), diarrhea (23%), mood effects (21%), and cough (21%). The most frequent Grade 3-4 laboratory abnormalities in $\geq 20\%$ of 476 patients who received LORVIQUA were hypercholesterolemia (21%) and hypertriglyceridemia (21%).

...

להלן העדכונים העיקריים בעלון לצרכן:

1. למה מיועדת התרופה?
לורביקואה™ מיועדת לטיפול בחולים מבוגרים עם סרטן ריאה שלא מתאים קטנים (non-small cell lung cancer, NSCLC), גרורתי, שהינו חיובי למוטציה בגן הנקרא ALK (anaplastic lymphoma kinase). אשר מהלתם התקדמה לאחר טיפול ב:
• קריזוטיניב ולפחות טיפול אחד נוסף במעכב ALK למחלה גרורתית
• אלקטיניב כטיפול ראשון מעכב ALK למחלה גרורתית
• פריטיניב כטיפול ראשון מעכב ALK למחלה גרורתית

2. לפני השימוש בתרופה

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה לפני הטיפול בלורביקואה™ ספר לרופא אם:

- יש לך לחץ דם גבוה
- יש לך סוכרת או סוכר גבוה בדם

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בלורביקואה™ עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי, ייתכן שלא תסבול מאף אחת מהן.

לורביקואה™ יכולה לגרום לתופעות לוואי חמורות הכוללות:

- לחץ דם גבוה (יתר לחץ דם).** הרופא שלך יבדוק את לחץ הדם שלך לפני תחילת הטיפול, שבועיים לאחר תחילת הטיפול ולאחר מכן לפחות כל חודש במהלך הטיפול עם לורביקואה™. ייתכן שהרופא שלך יצטרך להתחיל או לשנות את התרופה שלך ללחץ דם אם יש לך לחץ דם גבוה במהלך הטיפול עם לורביקואה™. פנה מיד לרופא שלך אם יש לך סימנים או תסמינים של לחץ דם גבוה, כולל: כאב ראש, סחרחורת, ראייה מטושטשת, כאב בחזה או קוצר נשימה.
- סוכר גבוה בדם (היפרגליקמיה).** לורביקואה™ יכולה לעלות את רמות הסוכר שלך בדם. הרופא שלך יבצע בדיקות דם לבדיקת רמות הסוכר בדם לפני ובמהלך הטיפול עם לורביקואה™. ייתכן שהרופא שלך יצטרך להתחיל או לשנות את התרופה שלך לטיפול ברמות הסוכר בדם כדאי לשלוט בהן. פנה מיד לרופא שלך אם יש לך סימנים ותסמינים חדשים או החמרה של סוכר גבוה בדם, כולל: תחושת צימאון מוגבר, צורך לתת שתן יותר מהרגיל, אתה מרגיש מאוד רעב, תחושת בחילה, תחושת חולשה או עייפות, תחושת בלבול.

תופעות הלוואי השכיחות ביותר כוללות:

- רמות גבוהות של כולסטרול וטריגליצרידים בדם
- שיעול

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

השינויים בסעיפי ההתוויה והמינון מסומנים בקו תחתון או קו מחיקה. השינויים המודגשים ברקע צהוב מהווים החמרה. כמו כן, בוצעו שינויים נוספים הכוללים תוספת מידע, השמטת מידע ועדכוני נוסח שאינם מהווים החמרה.

העלון המעודכן נשלח למשרד הבריאות לצורך פרסומם במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://data.health.gov.il/drugs/index.html#!/byDrug>

לחילופין, לקבלת עלון מלא מודפס ניתן לפנות לחברת פיזור פרמצבטיקה ישראל בע"מ, שנקר 9, ת.ד. 12133, הרצליה פיתוח, 46725.

בברכה,
מרגריטה פולישצ'וק
רוקחת ממונה