

Fachinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lorviqua 25 mg Filmtabletten
Lorviqua 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lorviqua 25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 25 mg Lorlatinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 1,58 mg Lactose-Monohydrat.

Lorviqua 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Lorlatinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 4,20 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Lorviqua 25 mg Filmtabletten

Runde (8 mm), hellrosa Filmtablette mit **sofortiger Wirkstofffreisetzung**, mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „25“ und „LLN“ auf der anderen Seite.

Lorviqua 100 mg Filmtabletten

Ovale (8,5 × 17 mm), dunkelrosa Filmtablette mit **sofortiger Wirkstofffreisetzung**, mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „LLN 100“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

- Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder
- Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Lorlatinib sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Lorlatinib oral einmal täglich.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Lorlatinib wird empfohlen, solange der Patient einen klinischen Nutzen von der Behandlung hat, ohne dass es zu inakzeptabler Toxizität kommt.

Verspätete oder vergessene Dosis

Falls eine Dosis von Lorviqua vergessen wurde, sollte sie nachgeholt werden, sobald der Patient dies bemerkt. Falls die nächste Dosis in weniger als 4 Stunden fällig ist, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht mehr einnehmen. Es darf keine doppelte Dosis zur selben Zeit eingenommen werden, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Dosisanpassungen

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich werden. Die Stufen der Dosisreduktion für Lorlatinib werden nachfolgend zusammengefasst:

- Erste Dosisreduktion: 75 mg oral einmal täglich
- Zweite Dosisreduktion: 50 mg oral einmal täglich

Falls der Patient die orale Dosis von 50 mg einmal täglich nicht verträgt, sollte Lorlatinib endgültig abgesetzt werden.

Die empfohlenen Dosisanpassungen für Toxizitäten und Patienten, bei denen ein atrioventrikulärer (AV-) Block auftritt, werden in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1. Für Lorlatinib empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung ^a	Lorlatinib-Dosierung
Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie	
<p>Leichte Hypercholesterinämie (Cholesterinwert zwischen ULN [obere Normgrenze] und 300 mg/dl bzw. zwischen ULN und 7,75 mmol/l)</p> <p><u>ODER</u></p> <p>Mäßige Hypercholesterinämie (Cholesterinwert zwischen 301 und 400 mg/dl bzw. 7,76 und 10,34 mmol/l)</p> <p><u>ODER</u></p> <p>Leichte Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 150 und 300 mg/dl bzw. 1,71 und 3,42 mmol/l)</p> <p><u>ODER</u></p> <p>Mäßige Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 301 und 500 mg/dl bzw. 3,43 und 5,7 mmol/l)</p>	<p>Einleiten oder Anpassen einer lipidsenkenden Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation; Behandlung mit Lorlatinib bei gleicher Dosis fortsetzen.</p>
<p>Schwere Hypercholesterinämie (Cholesterinwert zwischen 401 und 500 mg/dl bzw. 10,35 und 12,92 mmol/l)</p> <p><u>ODER</u></p> <p>Schwere Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 501 und 1.000 mg/dl bzw. 5,71 und 11,4 mmol/l)</p>	<p>Einleiten einer lipidsenkenden Therapie^b; bei bereits bestehender lipidsenkender Therapie eine Dosiserhöhung der Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation oder Umstellung auf eine andere lipidsenkende Therapie^b. Behandlung mit Lorlatinib ohne Unterbrechung bei gleicher Dosis fortsetzen.</p>
<p>Lebensbedrohende Hypercholesterinämie (Cholesterinwert über 500 mg/dl bzw. über 12,92 mmol/l)</p> <p><u>ODER</u></p> <p>Lebensbedrohende Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert über 1.000 mg/dl bzw. über 11,4 mmol/l)</p>	<p>Einleiten einer lipidsenkenden Therapie^b oder Dosiserhöhung der bestehenden Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation oder Umstellung auf eine andere lipidsenkende Therapie^b. Aussetzen von Lorlatinib bis zum Abklingen der Hypercholesterinämie und/ oder Hypertriglyceridämie auf einen leichten oder mäßigen Schweregrad.</p> <p>Wiederaufnahme derselben Dosis von Lorlatinib bei maximierter lipidsenkender Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation.</p> <p>Bei erneutem Auftreten schwerer Hypercholesterinämie und/ oder Hypertriglyceridämie trotz maximaler lipidsenkender Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation; Verringerung der Lorlatinib-Dosierung um 1 Stufe.</p>

Tabelle 1. Für Lorlatinib empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung ^a	Lorlatinib-Dosierung
Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (Veränderungen von Wahrnehmung, Stimmung oder Sprache)	
Grad 2: Mäßig <u>ODER</u> Grad 3: Schwer	Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Toxizität auf Grad 1 oder darunter. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung.
Grad 4: Lebensbedrohend/ Sofortmaßnahmen indiziert	Lorlatinib endgültig absetzen.
Erhöhter Lipase-/ Amylasewert	
Grad 3: Schwer <u>ODER</u> Grad 4: Lebensbedrohend/ Sofortmaßnahmen indiziert	Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Lipase-/ Amylasewerte auf die Ausgangswerte. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung.
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis	
Grad 1: Leicht <u>ODER</u> Grad 2: Mäßig	Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Symptome auf den Ausgangswert sowie Erwägen einer Kortikosteroidtherapie. Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung. Endgültiges Absetzen von Lorlatinib bei erneutem Auftreten von ILD/ Pneumonitis oder einer ausbleibenden Erholung trotz Steroidbehandlung und 6-wöchiger Unterbrechung der Lorlatinib-Therapie.
Grad 3: Schwer <u>ODER</u> Grad 4: Lebensbedrohend/ Sofortmaßnahmen indiziert	Lorlatinib endgültig absetzen.
PR-Intervallverlängerung/ atrioventrikulärer Block (AV-Block)	
AV-Block ersten Grads: Asymptomatisch	Behandlung mit Lorlatinib ohne Unterbrechung bei gleicher Dosis fortsetzen. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichene Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Überwachung von EKG/ Symptomen, die potenziell eng mit einem AV-Block zusammenhängen.
AV-Block ersten Grads: Symptomatisch	Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichene Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Enge Überwachung von EKG/ Symptomen, die potenziell mit einem AV-Block zusammenhängen. Bei

Tabelle 1. Für Lorlatinib empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung ^a	Lorlatinib-Dosierung
	Abklingen der Symptome Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis.
AV-Block zweiten Grads: Asymptomatisch	Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichene Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Enge Überwachung von EKG/ Symptomen, die potenziell mit einem AV-Block zusammenhängen. Wenn ein nachfolgendes EKG keinen AV-Block zweiten Grads zeigt, die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufnehmen.
AV-Block zweiten Grads: Symptomatisch	Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichene Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Bei dem Patienten sollte eine Herzbeobachtung und -überwachung erfolgen. Bei anhaltendem symptomatischen AV-Block Implantation eines Herzschrittmachers erwägen. Wenn die Symptome und der AV-Block zweiten Grads zurückgehen oder eine Erholung bis zu einem asymptomatischen AV-Block ersten Grads eintritt, die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufnehmen.
Vollständiger AV-Block	<p>Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichene Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Bei dem Patienten sollte eine Herzbeobachtung und -überwachung erfolgen. Bei schweren mit dem AV-Block assoziierten Symptomen kann die Implantation eines Herzschrittmachers angezeigt sein. Geht der AV-Block nicht zurück, kann die Implantation eines Herzschrittmachers in Betracht gezogen werden.</p> <p>Wird ein Herzschrittmacher implantiert, die Behandlung mit Lorlatinib bei voller Dosierung fortsetzen. Wird kein Herzschrittmacher implantiert, kann die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufgenommen werden, sofern die Symptome zurückgehen und das PR-Intervall weniger als 200 ms beträgt.</p>

Tabelle 1. Für Lorlatinib empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung ^a	Lorlatinib-Dosierung
Andere Nebenwirkungen	
Grad 1: Leicht <u>ODER</u> Grad 2: Mäßig	Je nach klinischer Indikation unveränderte Dosis in Betracht ziehen oder die Dosis um 1 Stufe verringern.
Ab Grad 3: Schwer	Lorlatinib bis zum Rückgang auf Grad 2 oder den Ausgangswert aussetzen. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung.

Abkürzungen: CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EKG = Elektrokardiogramm; HMG-CoA = 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A; NCI = *National Cancer Institute*; ULN = obere Normgrenze (*upper limit of normal*).

^a Die Schweregrad-Einteilungen entsprechen den CTCAE-Klassifizierungen des NCI.

^b Mögliche lipidsenkende Therapien: HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, Nikotinsäure, Fibratsäurederivate oder Ethylester von Omega-3-Fettsäuren.

Starke Cytochrom-P-450 (CYP) 3A4/5-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren und Grapefruitsaftprodukten können die Plasmakonzentrationen von Lorlatinib erhöhen. Es sollte eine alternative Begleitmedikation mit einer geringeren CYP3A4/5-Hemmung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4/5-Inhibitors notwendig ist, sollte die Anfangsdosis von 100 mg Lorlatinib einmal täglich auf einmal täglich 75 mg verringert werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2). Wird die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4/5-Inhibitors abgesetzt, sollte Lorlatinib mit der vor Beginn der Anwendung des starken CYP3A4/5-Inhibitors verwendeten Dosis und nach einer Auswaschphase des starken CYP3A4/5-Inhibitors von 3 bis 5 Halbwertszeiten fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Da für diese Altersgruppe nur in begrenztem Umfang Daten vorliegen, sind keine Dosisempfehlungen für Patienten ab einem Alter von 65 Jahren möglich (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und leichter bis mittelschwerer ($CL_{cr} \geq 30$ ml/min) Niereninsuffizienz ist basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse keine Dosisanpassung erforderlich. Für die Anwendung von Lorlatinib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ($CL_{cr} < 30$ ml/min) liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Daher wird Lorlatinib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für die Anwendung von Lorlatinib bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor. Daher wird Lorlatinib bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lorlatinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Lorviqua ist zur oralen Verabreichung vorgesehen.

Die Patienten sollten angehalten werden, die Lorlatinib-Dosis jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit mit oder ohne Nahrung einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollten im Ganzen geschluckt werden (Tabletten vor der Einnahme nicht kauen, zerdrücken oder öffnen). Zerbrochene, gerissene oder anderweitig beschädigte Tabletten dürfen nicht eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Lorlatinib oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4/5-Induktoren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperlipidämie

Die Anwendung von Lorlatinib wird mit einem Anstieg der Serumwerte für Cholesterin und Triglyceride in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Die mediane Dauer bis zum Auftreten eines schwerwiegenden Anstiegs der Serumwerte für Cholesterin bzw. Triglyceride beträgt 201 Tage (Spanne: 42 bis 518 Tage) bzw. 127 Tage (Spanne: 15 bis 358 Tage). Die Serumwerte für Cholesterin und Triglyceride sollten vor Beginn der Behandlung mit Lorlatinib, nach 2, 4 und 8 Wochen sowie in regelmäßigen Abständen danach überwacht werden. Gegebenenfalls muss eine Behandlung mit lipidsenkenden Arzneimitteln eingeleitet oder deren Dosis erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Auswirkungen auf das Zentralnervensystem

Bei mit Lorlatinib behandelten Patienten wurden Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) beobachtet. Dazu zählten beispielsweise Veränderungen der kognitiven Funktion, Stimmung oder Sprache (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, bei denen ZNS-Auswirkungen auftreten, kann eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Atrioventrikulärer Block

Lorlatinib wurde an einer Patientenpopulation untersucht, von der Patienten mit AV-Block zweiten und dritten Grads (sofern nicht durch Herzschrittmacher behoben) oder AV-Block mit einem PR-Intervall von > 220 ms ausgeschlossen waren. Bei Patienten, die Lorlatinib erhielten, wurden Fälle von PR-Intervallverlängerung und AV-Block berichtet (siehe Abschnitt 5.2). Vor Beginn der Behandlung mit Lorlatinib und anschließend in monatlichen Abständen sollte eine Elektrokardiogramm (EKG)-Kontrolle erfolgen. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten mit prädisponierenden Faktoren für das Auftreten klinisch signifikanter kardialer Ereignisse. Bei Patienten, die einen AV-Block entwickeln, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Bei mit Lorlatinib behandelten Patienten, deren LVEF zu Studienbeginn und mindestens einmal im Nachuntersuchungszeitraum beurteilt wurde, wurden Fälle von verringerter linksventrikulärer Ejektionsfraktion berichtet. Auf der Grundlage der verfügbaren klinischen Studiendaten ist kein kausaler Zusammenhang zwischen Auswirkungen auf Veränderungen der Kontraktilität des Herzens und Lorlatinib feststellbar. Bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren und Krankheiten mit möglichen

Auswirkungen auf die LVEF sollte ein kardiales Monitoring, einschließlich einer Beurteilung der LVEF zu Studienbeginn und während der Behandlung, in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die während der Behandlung relevante kardiologische Anzeichen/ Symptome entwickeln, sollte ein kardiales Monitoring, einschließlich einer Beurteilung der LVEF, in Betracht gezogen werden.

Erhöhte Lipase- und Amylasewerte

Bei Patienten, die Lorlatinib erhielten, traten erhöhte Lipase- und/oder Amylasewerte auf (siehe Abschnitt 4.8). Die mediane Dauer bis zum Auftreten erhöhter Lipase- bzw. Amylasewerte im Serum beträgt 70 Tage (Spanne: 7 bis 696 Tage) bzw. 41 Tage (Spanne: 7 bis 489 Tage). Bei mit Lorlatinib behandelten Patienten sollte das Risiko einer Pankreatitis infolge einer begleitenden Hypertriglyceridämie und/ oder eines potenziellen intrinsischen Mechanismus in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Lorlatinib und in regelmäßigen Abständen danach je nach klinischer Indikation auf Lipase- und Amylaseerhöhungen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis

Es sind schwere oder lebensbedrohliche pulmonale Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Lorlatinib aufgetreten, die auf ILD/ Pneumonitis hinweisen (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten mit einer Verschlechterung der Atemwegssymptome, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweist (z. B. Dyspnoe, Husten und Fieber), sollten umgehend auf ILD/ Pneumonitis untersucht werden. Lorlatinib sollte je nach Schweregrad ausgesetzt und/ oder endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

In einer Studie an gesunden Probanden war die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib und Rifampin, einem starken CYP3A4/5-Induktor, mit einem Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) verbunden, ohne dass der Gesamtwert für Bilirubin und alkalischer Phosphatase anstieg (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4/5-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten CYP3A4/5-Induktoren sollte vermieden werden, da diese die Lorlatinib-Plasmakonzentration ebenfalls herabsetzen können (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit CYP3A4/5-Substraten mit enger therapeutischer Breite, u. a. Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, hormonelle Kontrazeptiva, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus, sollte vermieden werden, da die Konzentration dieser Arzneimittel durch Lorlatinib reduziert werden kann (siehe Abschnitt 4.5).

Fertilität und Schwangerschaft

Während der Behandlung mit Lorlatinib und für einen Zeitraum von mindestens 14 Wochen nach der letzten Dosis müssen männliche Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Verhütungsmethode (einschließlich eines Kondoms) anwenden und männliche Patienten mit schwangeren Partnern müssen Kondome verwenden (siehe Abschnitt 4.6). Die männliche Fertilität kann während der Behandlung mit Lorlatinib beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 5.3). Vor der Behandlung sollten sich Männer über eine wirksame Erhaltung der Fertilität beraten lassen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Lorlatinib nicht schwanger zu werden. Bei weiblichen Patienten ist während der Behandlung mit Lorlatinib eine hochwirksame Methode zur nichthormonellen Empfängnisverhütung erforderlich, weil Lorlatinib hormonelle Kontrazeptiva wirkungslos machen kann (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Ist eine hormonelle Verhütungsmethode unvermeidbar, muss in Kombination mit der hormonellen Methode ein Kondom verwendet werden. Die Anwendung einer wirksamen Verhütungsmethode muss für

mindestens 35 Tage nach Abschluss der Behandlung fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.6). Es ist nicht bekannt, ob Lorlatinib die weibliche Fertilität beeinträchtigt.

Lactoseintoleranz

Dieses Arzneimittel enthält Lactose als sonstigen Bestandteil. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium über die Nahrung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 25- oder 100-mg-Tablette. Patienten mit natriumarmer Diät sollten darüber informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Lorlatinib vorwiegend durch CYP3A4 und Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 metabolisiert wird, mit geringen Beiträgen von CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 und UGT1A3.

CYP3A4/5-Induktoren

Rifampin, ein starker Induktor von CYP3A4/5, wurde über 12 Tage einmal täglich mit oralen Dosen von 600 mg verabreicht und reduzierte bei gesunden Probanden die mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (*area under the curve*, AUC) von Lorlatinib um 85 % und die C_{max} um 76 % einer oralen 100-mg-Einzeldosis Lorlatinib. Darüber hinaus wurden AST- und ALT-Erhöhungen beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit starken CYP3A4/5-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin und Johanniskraut) kann zu einer Senkung der Plasmakonzentrationen von Lorlatinib führen. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4/5-Induktoren mit Lorlatinib ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten CYP3A4/5-Induktoren sollte wenn möglich vermieden werden, da diese die Lorlatinib-Plasmakonzentration ebenfalls verringern können (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A4/5-Inhibitoren

Itraconazol, ein starker CYP3A4/5-Inhibitor, wurde über 5 Tage einmal täglich mit oralen Dosen von 200 mg verabreicht und erhöhte bei gesunden Probanden die mittlere Lorlatinib-AUC um 42 % und die C_{max} um 24 % bei einer 100-mg-Einzeldosis Lorlatinib. Die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Cobicistat, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Troleandomycin, Voriconazol, Ritonavir, Paritaprevir in Kombination mit Ritonavir und Ombitasvir und/ oder Dasabuvir sowie Ritonavir in Kombination mit Elvitegravir, Indinavir, Lopinavir oder Tipranavir) kann die Plasmakonzentrationen von Lorlatinib erhöhen. Grapefruitprodukte können die Plasmakonzentrationen von Lorlatinib ebenfalls erhöhen und sollten vermieden werden. Es sollte eine alternative Begleitmedikation mit einer geringeren CYP3A4/5-Hemmung in Betracht gezogen werden. Falls die Anwendung eines starken CYP3A4/5-Inhibitors erforderlich ist, wird eine Dosisreduktion von Lorlatinib empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Lorlatinib verändert werden können

CYP3A4/5-Substrate

In-vitro-Studien zeigten, dass Lorlatinib ein zeitabhängiger Inhibitor und CYP3A4/5-Induktor ist und den humanen Pregnan-X-Rezeptor (PXR) aktiviert, was *in vivo* als Nettoeffekt einer Induktion entspricht. Die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib führte zu einer Verringerung der AUC für orales Midazolam, wenn Midazolam alleine verabreicht wurde, was darauf hinweist, dass Lorlatinib ein Induktor von CYP3A4/5 ist. Die 15-tägige orale Gabe von Lorlatinib 150 mg einmal täglich verringerte die AUC_{inf} und C_{max} einer oral verabreichten Einzeldosis von 2 mg Midazolam (ein sensibles CYP3A-Substrat) um 61 % bzw. 50 %. Lorlatinib ist folglich ein moderater CYP3A-Induktor. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit CYP3A4/5-Substraten mit enger therapeutischer Breite, u. a. Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, hormonelle Kontrazeptiva, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus, vermieden werden, da die Konzentration dieser Arzneimittel durch Lorlatinib reduziert werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien zur Inhibition und Induktion anderer CYP
Lorlatinib hemmt möglicherweise CYP2C9.

In-vitro-Studien zeigten auch, dass Lorlatinib ein CYP2B6-Induktor ist und den humanen konstitutiven Androstanrezeptor (*constitutive androstane receptor*, CAR) aktiviert. Die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit CYP2B6-Substraten (u. a. Bupropion, Efavirenz) kann zu verringerten Plasmakonzentrationen des CYP2B6-Substrats führen. *In vitro* zeigt Lorlatinib ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln durch die Induktion von CYP1A2.

In-vitro-Studien zur UGT-Inhibition

In-vitro-Studien zeigten, dass Lorlatinib möglicherweise UGT1A1 hemmt.

In vitro-Studien zu Wirkstofftransportern

In-vitro-Studien zeigten, dass Lorlatinib in klinisch relevanter Konzentration möglicherweise P-Glykoprotein (P-gp, systemisch und im Margendarmtrakt [gastrointestinal, GI]), BCRP (GI-Trakt), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 und OAT3 hemmt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Lorlatinib nicht schwanger zu werden. Bei weiblichen Patienten ist während der Behandlung mit Lorlatinib eine hochwirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethode erforderlich, weil Lorlatinib hormonelle Kontrazeptiva wirkungslos machen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Ist eine hormonelle Verhütungsmethode unvermeidbar, muss in Kombination mit der hormonellen Methode ein Kondom verwendet werden. Die Anwendung einer wirksamen Verhütungsmethode muss für mindestens 35 Tage nach Abschluss der Behandlung fortgesetzt werden.

Während der Behandlung mit Lorlatinib und für einen Zeitraum von mindestens 14 Wochen nach der letzten Dosis müssen männliche Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen eine zuverlässige Verhütungsmethode (einschließlich eines Kondoms) anwenden. Männliche Patienten mit schwangeren Partnerinnen müssen Kondome verwenden.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine embryofetale Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zur Anwendung von Lorlatinib bei Schwangeren vor. Lorlatinib kann bei Verabreichung an Schwangere dem Fötus schaden.

Die Anwendung von Lorlatinib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lorlatinib und dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/ Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Lorlatinib sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Lorlatinib und für eine Dauer von 7 Tagen nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Auf der Grundlage präklinischer Sicherheitsergebnisse kann die männliche Fertilität während der Behandlung mit Lorlatinib beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Lorlatinib die weibliche Fertilität beeinträchtigt. Vor der Behandlung sollten sich Männer über eine wirksame Erhaltung der Fertilität beraten lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lorlatinib hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen ist Vorsicht geboten, da Auswirkungen auf das ZNS auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hypercholesterinämie (84,4 %), Hypertriglyceridämie (67,1 %), Ödem (54,6 %), periphere Neuropathie (47,8 %), kognitive Effekte (28,8 %), Fatigue (28,1 %), Gewichtszunahme (26,4 %) und affektive Effekte (22,7 %).

Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen kamen bei 23,4 % der mit Lorlatinib behandelten Patienten vor. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu Dosisreduktionen führten, waren Ödem und periphere Neuropathie. Ein endgültiges Absetzen aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte bei 3,1 % der mit Lorlatinib behandelten Patienten. Die häufigste Nebenwirkung, die zum endgültigen Absetzen führte, waren kognitive Effekte.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 werden Nebenwirkungen aufgelistet, die bei 295 erwachsenen, einmal täglich mit Lorlatinib 100 mg behandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC aus Studie A auftraten.

Die in Tabelle 2 aufgelisteten Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeitskategorien dargestellt, die nach der folgenden Konvention definiert sind: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

oder sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2. Nebenwirkungen

Systemorganklasse und Nebenwirkungen	Häufigkeit	Alle Schweregrade %	Grad 3-4 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Anämie	Sehr häufig	15,9	5,1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Hypercholesterinämie ^a Hypertriglyceridämie ^b	Sehr häufig Sehr häufig	84,4 67,1	16,6 16,6
Psychiatrische Erkrankungen Affektive Effekte ^c Halluzinationen ^d	Sehr häufig Häufig	22,7 7,8	1,7 1,0
Erkrankungen des Nervensystems Kognitive Effekte ^e Periphere Neuropathie ^f Kopfschmerz Effekte auf die Sprache ^g	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig	28,8 47,8 18,0 9,8	2,0 2,7 0,7 0,3
Augenerkrankungen Sehstörungen ^h	Sehr häufig	15,3	0,3
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Pneumonitis ⁱ	Häufig	1,4	1,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Diarrhö Übelkeit Verstopfung	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig	22,7 18,3 15,9	1,0 0,7 0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Ausschlag ^j	Sehr häufig	14,2	0,3
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Arthralgie Myalgie ^k	Sehr häufig Sehr häufig	24,7 19,3	0,7 0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Ödem ^l Fatigue ^m	Sehr häufig Sehr häufig	54,6 28,1	2,4 0,7
Untersuchungen Gewichtszunahme Lipase erhöht Amylase erhöht Elektrokardiogramm-PR verlängert	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Gelegentlich	26,4 13,9 10,2 0,7	5,4 8,8 3,1 0

Nebenwirkungen, die sich auf dasselbe medizinische Konzept oder dieselbe Erkrankung beziehen, wurden in Tabelle 2 unter einer Bezeichnung als Nebenwirkung zusammengefasst. Die tatsächlich in der Studie verwendeten Bezeichnungen, die unter der betreffenden Nebenwirkung zusammengefasst wurden, sind im Folgenden in Klammern angegeben.

^a Hypercholesterinämie (Cholesterin im Blut erhöht, Hypercholesterinämie).

^b Hypertriglyceridämie (Triglyceride im Blut erhöht, Hypertriglyceridämie).

Systemorganklasse und Nebenwirkungen	Häufigkeit	Alle Schweregrade %	Grad 3-4 %
--------------------------------------	------------	---------------------	------------

- ^c Affektive Effekte (Affekterkrankung, Affektlabilität, Aggression, Agitiertheit, Angst, depressive Verstimmung, Depression, euphorische Stimmung, Reizbarkeit, Manie, geänderte Laune, Stimmungsschwankungen, Persönlichkeitsveränderung, Stress).
- ^d Halluzinationen (akustische Halluzination, Halluzination, visuelle Halluzination).
- ^e Kognitive Effekte (Ereignisse aus der Systemorganklasse [SOC] „Erkrankungen des Nervensystems“: Amnesie, kognitive Störung, Demenz, Aufmerksamkeitsstörung, Erinnerungsvermögen eingeschränkt, geistige Beeinträchtigung; einschließlich Ereignissen aus der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“: Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung, Verwirrheitszustand, Delirium, Orientierungsstörung, Lesestörung). Innerhalb dieser Nebenwirkungen wurden Begriffe der SOC der Erkrankungen des Nervensystems häufiger berichtet als Begriffe aus der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“.
- ^f Periphere Neuropathie (Brennen, Karpaltunnelsyndrom, Dysästhesie, Ameisenlaufen, Gangstörung, Hypoästhesie, Muskelschwäche, Neuralgie, periphere Neuropathie, Neurotoxizität, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, Peroneuslähmung, Gefühlsstörung).
- ^g Effekte auf die Sprache (Dysarthrie, langsame Sprache, Sprechstörung).
- ^h Sehstörung (Diplopie, Photophobie, Photopsie, verschwommenes Sehen, Sehschärfe vermindert, Sehverschlechterung, Glaskörperflusen [Mouches volantes]).
- ⁱ Pneumonitis (interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis).
- ^j Ausschlag (akneiforme Dermatitis, makulo-papulöser Ausschlag, juckender Ausschlag, Ausschlag).
- ^k Myalgie (Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie).
- ^l Ödem (generalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, periphere Schwellung, Schwellung).
- ^m Fatigue (Asthenie, Fatigue).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypercholesterinämie/ Hypertriglyceridämie

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einem Anstieg der Serumcholesterin- oder Triglyceridwerte wurden bei 84,4 % bzw. 67,1 % der Patienten berichtet. Die Fälle von Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie waren bei 67,8 % bzw. 50,5 % der Patienten leicht oder mittelschwer (siehe Abschnitt 4.4). Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten lag sowohl bei Hypercholesterinämie als auch bei Hypertriglyceridämie bei 15 Tagen (Spanne: 1 bis 399 Tage). Die mediane Dauer von Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie betrug 381 bzw. 405 Tage.

Auswirkungen auf das Zentralnervensystem

ZNS-Nebenwirkungen waren vorwiegend kognitive Effekte (28,8 %), affektive Effekte (22,7 %) und Effekte auf die Sprache (9,8 %). Diese waren meist leicht, vorübergehend und bei Dosisverzögerung und/ oder Dosisreduktion spontan reversibel (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Der häufigste kognitive Effekt beliebigen Grads war Gedächtnisstörung (11,5 %), und die häufigsten Nebenwirkungen des Grads 3 oder 4 waren kognitive Effekte und Verwirrheitszustände (je 0,7 %). Der häufigste affektive Effekt beliebigen Grads war Reizbarkeit (6,1 %), die auch die häufigste Nebenwirkung des Grads 3 oder 4 war (1,0 %). Der häufigste Effekt auf die Sprache beliebigen Grads war Dysarthrie (4,1 %), und die häufigste Nebenwirkung des Grads 3 oder 4 war langsame Sprache (0,3 %). Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von kognitiven und affektiven Effekten sowie Effekten auf die Sprache betrug jeweils 92, 44 bzw. 42 Tage. Die mediane Dauer von kognitiven und affektiven Effekten sowie Effekten auf die Sprache betrug jeweils 224, 83 bzw. 106 Tage.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung mit dem Arzneimittel besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen. Angesichts der dosisabhängigen Wirkung auf das PR-Intervall wird eine EKG-Überwachung empfohlen. Es gibt kein Antidot für Lorlatinib.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE44

Wirkmechanismus

Lorlatinib ist ein selektiver, Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver Inhibitor von ALK und c-ros-Onkogen-1-(ROS1)-Tyrosinkinasen.

In nicht-klinischen Studien war Lorlatinib ein Inhibitor katalytischer Aktivitäten von nicht mutiertem ALK und klinisch relevanten ALK-Kinasevarianten in rekombinanten enzym- und zellbasierten Assays. Lorlatinib zeigte eine ausgeprägte tumorhemmende Wirkung bei Mäusen mit Tumor-Xenografts, die Echinoderm-Mikrotubuli-assoziierte proteinähnliche 4 (EML4)-Fusionen mit ALK-Variante 1 (v1) exprimieren, einschließlich ALK-Mutationen L1196M, G1269A, G1202R und I1171T. Zwei dieser ALK-Mutanten, G1202R und I1171T, erzeugen bekanntermaßen eine Resistenz gegen Alectinib, Brigatinib, Ceritinib und Crizotinib. Lorlatinib konnte auch die Blut-Hirnschranke passieren. Bei Mäusen mit orthotopen EML4-ALK oder EML4-ALK^{L1196M}-Hirntumorimplantaten zeigte Lorlatinib Wirkung.

Klinische Wirksamkeit

In der Studie A wurde die Anwendung von Lorlatinib zur Behandlung von ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Behandlung mit mindestens einem Zweitgeneration-ALK-TKI untersucht. Es handelte sich um eine einarmige, multizentrische Phase-1/2-Studie. Der Phase-2-Teil der Studie umfasste insgesamt 139 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Behandlung mit mindestens einem Zweitgeneration-ALK-TKI. Die Patienten erhielten kontinuierlich Lorlatinib oral in der empfohlenen Dosis von 100 mg einmal täglich.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt im Phase-2-Teil der Studie war die objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR), einschließlich intrakranieller (IC)-ORR, auf der Grundlage einer

unabhängigen zentralen radiologischen Untersuchung (*Independent Central Review*, ICR), bewertet nach den Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (modifizierte RECIST-Version 1.1). Sekundäre Endpunkte waren die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR), IC-DOR, Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (*time to tumour response*, TTR) und progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS).

Die demographischen Merkmale der 139 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Behandlung mit mindestens einem Zweitgeneration-ALK-TKI waren 56 % weiblich, 48 % kaukasisch, 38 % asiatisch, und das mediane Alter betrug 53 Jahre (Spanne: 29–83 Jahre), wobei 16 % der Patienten ≥ 65 Jahre alt waren. Der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-Leistungsstatus zu Studienbeginn war bei 96 % der Patienten 0 oder 1. Bei 67 % der Patienten waren zu Studienbeginn Hirnmetastasen vorhanden. Von den 139 Patienten hatten 20 % einen vorherigen ALK-TKI (ohne Crizotinib), 47 % zwei vorherige ALK-TKIs und 33 % drei oder mehr vorherige ALK-TKIs erhalten.

Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse der Studie A sind in den Tabellen 3 und 4 aufgeführt.

Tabelle 3. Ergebnisse zur Gesamtwirksamkeit in Studie A nach vorheriger Behandlung

Wirksamkeitsparameter	Ein vorheriger ALK-TKI ^a mit oder ohne vorherige Chemotherapie (n = 28)	Zwei oder mehr vorherige ALK-TKIs mit oder ohne vorherige Chemotherapie (n = 111)
Objektive Ansprechrates ^b (95 %-KI)	42,9 % (24,5; 62,8)	39,6 % (30,5; 49,4)
Komplettes Ansprechen, n	1	2
Partielles Ansprechen, n	11	42
Dauer des Ansprechens Median, Monate (95 %-KI)	5,6 (4,2; NE)	9,9 (5,7; 24,4)
Progressionsfreies Überleben Median, Monate (95 %-KI)	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)

Abkürzungen: ALK = Anaplastische-Lymphomkinase; KI = Konfidenzintervall; ICR = unabhängige röntgenologische Beurteilung (*Independent Central Review*); n = Anzahl der Patienten; NE = nicht erreicht; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor.

^a Alectinib, Brigatinib oder Ceritinib

^b Gemäß ICR

Tabelle 4. Intrakranielle* Wirksamkeitsergebnisse in Studie A nach vorheriger Behandlung

Wirksamkeitsparameter	Ein vorheriger ALK-TKI ^a mit oder ohne vorherige Chemotherapie	Zwei oder mehr vorherige ALK-TKIs mit oder ohne vorherige Chemotherapie
	(n = 9)	(n = 48)
Objektive Ansprechrates ^b (95 %-KI)	66,7 % (29,9; 92,5)	52,1 % (37,2; 66,7)
Komplettes Ansprechen, n	2	10
Partielles Ansprechen, n	4	15
Dauer des intrakraniellen Ansprechens Median, Monate (95 %-KI)	NE (4,1; NE)	12,4 (6,0; NE)

Abkürzungen: ALK = Anaplastische-Lymphomkinase; KI = Konfidenzintervall; ICR = unabhängige röntgenologische Beurteilung (*Independent Central Review*); n = Anzahl der Patienten; NE = nicht erreicht; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor.

* Bei Patienten mit mindestens einer messbaren Hirnmetastase bei Studienbeginn

^a Alectinib, Brigatinib oder Ceritinib

^b Gemäß ICR

In der Gesamtwirksamkeitspopulation mit 139 Patienten trat bei 56 Patienten ein durch ICR bestätigtes objektives Ansprechen auf mit einer medianen TTR von 1,4 Monaten (Spanne: 1,2 bis 16,6 Monate). Bei Patienten asiatischer Herkunft betrug die ORR 49,1 % (95 %-KI: 35,1; 63,2), und 31,5 % bei den Nicht-Asiaten (95 %-KI: 21,1; 43,4). Unter den 31 Patienten mit einem durch ICR bestätigten intrakraniellen objektiven Tumoransprechen und mindestens einer messbaren Hirnmetastase zu Studienbeginn betrug die mediane IC-TTR 1,4 Monate (Spanne: 1,2 bis 16,2 Monate). Die IC-ORR betrug bei den Asiaten 54,5 % (95 %-KI: 32,2; 75,6), und 46,4 % bei den Nicht-Asiaten (95 %-KI: 27,5; 66,1).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lorlatinib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von (kleinzelligem und nicht-kleinzelligem) Lungenkarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Lorlatinib-Maximalkonzentrationen im Plasma werden schnell erreicht. Die mediane t_{max} betrug 1,2 Stunden nach einer 100-mg-Einzeldosis und 2,0 Stunden nach einer Mehrfachdosis von 100 mg einmal täglich.

Nach oraler Verabreichung von Lorlatinib-Tabletten beträgt die mittlere absolute Bioverfügbarkeit im Vergleich zur intravenösen Verabreichung 80,8 % (90 %-KI: 75,7; 86,2).

Die Verabreichung von Lorlatinib mit einer fettreichen Mahlzeit bewirkte eine um 5 % höhere Exposition im Vergleich zu nüchternen Bedingungen. Lorlatinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Bei einer Dosis von einmal täglich 100 mg betrug der geometrischer Mittelwert (prozentualer Variationskoeffizient [*coefficient of variation*, CV]) der Maximalkonzentrationen im Plasma bei Krebspatienten 577 (42) ng/ml und die AUC₂₄ 5.650 (39) ng·h/ml. Der geometrische Mittelwert (% CV) der oralen Clearance betrug 17,7 (39) l/h.

Verteilung

Die *In-vitro*-Bindung von Lorlatinib an humane Plasmaproteine beträgt 66 % bei mäßiger Bindung an Albumin oder α_1 -saures Glykoprotein.

Biotransformation

Die wichtigsten Stoffwechselwege für Lorlatinib beim Menschen sind Oxidation und Glukuronidierung. *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Lorlatinib vorwiegend durch CYP3A4 und UGT1A4 metabolisiert wird. Geringere Beiträge leisten CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 und UGT1A3.

Im Plasma wurde ein Benzoesäuremetabolit von Lorlatinib, der aus der oxidativen Spaltung des Amids und aromatischen Etherbindungen von Lorlatinib hervorgeht, als Hauptmetabolit identifiziert. Dieser macht 21 % der zirkulierenden Radioaktivität aus. Der Metabolit der oxidativen Spaltung ist pharmakologisch nicht wirksam.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von Lorlatinib nach einer 100-mg-Einzeldosis betrug 23,6 Stunden. Nach oraler Verabreichung einer radioaktiv markierten 100-mg-Dosis Lorlatinib wurden durchschnittlich 47,7 % der Radioaktivität im Urin und 40,9 % der Radioaktivität im Stuhl gewonnen. Die durchschnittliche Gesamtrückgewinnung betrug 88,6 %.

Unverändertes Lorlatinib war der Hauptbestandteil im menschlichen Plasma und Stuhl und machte 44 % bzw. 9,1 % der gesamten Radioaktivität aus. Weniger als 1 % des unveränderten Lorlatinibs wurde im Urin nachgewiesen.

Linearität/ Nicht-Linearität

Bei einer Einzeldosis stieg die systemische Exposition von Lorlatinib (AUC_{inf} und C_{max}) dosisabhängig im Dosisbereich von 10 bis 200 mg an. Für den Dosisbereich von 10 bis 200 mg liegen kaum Daten vor. Es wurde jedoch keine Abweichung von der Linearität für die AUC_{inf} und C_{max} nach Verabreichung einer Einzeldosis beobachtet.

Im *Steady State* stieg die systemische Exposition (AUC₂₄ und C_{max}) unterproportional im Dosisbereich von 10 bis 200 mg an.

Außerdem waren im *Steady State* die Lorlatinib-Plasmaexpositionen geringer, als nach der Pharmakokinetik der Einzeldosis zu erwarten wäre, was auf einen netto-zeitabhängigen Autoinduktionseffekt hinweist.

Leberinsuffizienz

Da Lorlatinib in der Leber metabolisiert wird, ist wahrscheinlich davon auszugehen, dass eine Leberinsuffizienz die Plasmakonzentration von Lorlatinib erhöht. Aus den durchgeführten klinischen Studien wurden Patienten mit AST- oder ALT-Werten von $> 2,5 \times \text{ULN}$ oder (sofern aufgrund der zugrunde liegenden Malignität) $> 5,0 \times \text{ULN}$ oder einem Gesamtbilirubinwert von $> 1,5 \times \text{ULN}$ ausgeschlossen. Populationspharmakokinetische Analysen haben gezeigt, dass die Lorlatinib-Exposition bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz ($n = 50$) nicht klinisch relevant verändert wurde. Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für die Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor.

Niereninsuffizienz

Weniger als 1 % der verabreichten Dosis wurde als unverändertes Lorlatinib im Urin nachgewiesen. Populationspharmakokinetische Analysen haben gezeigt, dass die Lorlatinib-Exposition bei Patienten mit leichter ($n = 103$) oder mittelschwerer ($n = 41$) Niereninsuffizienz ($\text{CL}_{\text{cr}} > 30 \text{ ml/min}$) nicht klinisch relevant verändert wurde. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz wird keine Anpassung der Initialdosis empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Lorlatinib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ($\text{CL}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/min}$) vor ($n = 1$).

Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Körpergewicht und Phänotyp

Populationspharmakokinetische Analysen bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und gesunden Probanden lassen darauf schließen, dass Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Körpergewicht und CYP3A5- und CYP2C19-Phänotypen keine klinisch relevanten Auswirkungen haben.

Kardiale Elektrophysiologie

In Studie A wiesen 2 Patienten (0,7 %) absolute Fridericia-korrigierte QTc-Intervall (QTcF)-Werte von $> 500 \text{ ms}$ und 5 Patienten (1,8 %) eine Änderung des QTcF gegenüber dem Studienbeginn von $> 60 \text{ ms}$ auf.

Zusätzlich wurde die Wirkung einer oralen Einzeldosis Lorlatinib (50 mg, 75 mg und 100 mg) mit und ohne Itraconazol mit einer Dosis von 200 mg einmal täglich in einer Zweifach-Crossover-Studie an 16 gesunden Probanden untersucht. Bei den in der Studie beobachteten mittleren Lorlatinib-Konzentrationen wurde kein Anstieg des mittleren QTc festgestellt.

Bei 295 Patienten, die Lorlatinib einmal täglich in der empfohlenen Dosis von 100 mg erhielten und bei denen in Studie A eine EKG-Messung erfolgte, wurde Lorlatinib in einer Population untersucht, die Patienten mit einem QTc-Intervall $> 470 \text{ ms}$ ausschloss. In der Studienpopulation betrug die maximale mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für das PR-Intervall 16,4 ms (2-seitig 90 % oberes KI 19,4 ms, siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8). Davon wiesen 7 Patienten einen PR-Ausgangswert von $> 200 \text{ ms}$ auf. Unter den 284 Patienten mit einem PR-Intervall von $< 200 \text{ ms}$ zeigten 14 % nach Beginn der Lorlatinib-Therapie eine PR-Intervallverlängerung $\geq 200 \text{ ms}$. Die PR-Intervallverlängerung war konzentrationsabhängig. Ein atrioventrikulärer Block trat bei 1,0 % der Patienten auf.

Bei Patienten, bei denen sich eine PR-Intervallverlängerung entwickelt, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Die wichtigsten beobachteten Toxizitäten waren Entzündungen in mehreren Gewebereichen (Haut und Gebärmutterhals bei Ratten bzw. Lunge, Luftröhre, Haut, Lymphknoten und/oder der Mundhöhle einschließlich der Unterkieferknochen bei Hunden; verbunden mit einem Anstieg der weißen Blutkörperchen, des Fibrinogens und/oder des Globulins und einem Rückgang der Albuminwerte) und Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse (mit erhöhten Amylase- und Lipasewerten), im hepatobiliären System (mit erhöhten Leberenzymwerten), im männlichen Fortpflanzungssystem, im Herz-Kreislauf-System, in den Nieren und im Magen-Darm-Trakt, in den peripheren Nerven und im ZNS (mögliche Ursache für kognitive Funktionsstörungen). Die verwendete Dosis entsprach der klinischen humantherapeutischen Exposition bei empfohlener Dosierung. Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz sowie des QRS-Komplexes und PR-Intervalls wurden auch bei Tieren nach der Akutdosierung beobachtet (etwa das 2,6-Fache der klinischen Exposition beim Menschen nach einer 100-mg-Einzeldosis basierend auf der C_{max}). Alle Zielorganbefunde mit Ausnahme der hepatischen Gallengangshyperplasie waren teilweise bis vollständig reversibel.

Genotoxizität

Lorlatinib ist nicht mutagen, wirkt aber *in vitro* und *in vivo* aneugen bei einer NOEL (*no observed effect level*, höchste Dosis, bei der keine Wirkung beobachtet wird) für Aneugenizität von etwa dem 16,5-fachen der klinischen Exposition beim Menschen bei einer 100-mg-Dosis basierend auf der AUC.

Karzinogenität

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien zu Lorlatinib durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten und Hunden wurden eine Degeneration der Hodenkanälchen und/oder Atrophie der Hoden und epididymale Veränderungen (Entzündung und/oder Vakuolisierung) beobachtet. In der Prostata von Hunden wurde eine minimale bis leichte Drüsenatrophie bei einer Dosis beobachtet, die der klinischen humantherapeutischen Exposition bei empfohlener Dosierung entsprach. Die Auswirkungen auf die männlichen Geschlechtsorgane waren teilweise bis vollständig reversibel.

In Studien zur embryofetalen Toxizität an Ratten und Kaninchen wurden eine erhöhte Embryoletalität, verringerte fetale Körpergewichte und Missbildungen beobachtet. Zu den fetalen morphologischen Anomalien gehörten rotierte Gliedmaßen, überzählige Finger, Gastroschisis, missgebildete Nieren, gewölbter Kopf, hoher gewölbter Gaumen und Erweiterung von Hirnventrikeln. Die Exposition bei niedrigster Dosis mit embryofetaler Wirkung bei Tieren entsprach der klinischen Exposition beim Menschen bei 100 mg, basierend auf der AUC.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz



Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Macrogol
Triacetin
Titandioxid (E 171)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/ Al/ PVC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolienrückseite mit 10 Filmtabletten.

Lorviqua 25 mg Filmtabletten

Jede Packung enthält 120 Filmtabletten in 12 Blisterpackungen.

Lorviqua 100 mg Filmtabletten

Jede Packung enthält 30 Filmtabletten in 3 Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien



8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Mai 2019

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

LORVIQUA 25 mg: Blisterpackung mit 120 Filmtabletten (N3)
LORVIQUA 100 mg: Blisterpackung mit 30 Filmtabletten (N1)

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

LORVIQUA 25 mg: Blisterpackung mit 120 Filmtabletten
LORVIQUA 100 mg: Blisterpackung mit 30 Filmtabletten

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

spcde-9v1lor-ft-0