

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lorviqua 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Lorviqua 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lorviqua 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg lorlatinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1,58 mg laktoosimonohydraattia.

Lorviqua 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lorlatinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4,20 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Lorviqua 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreä (8 mm), haalean vaaleanpunainen, välittömästi vapauttava kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”Pfizer” ja toiselle puolelle ”25” ja ”LLN”.

Lorviqua 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Soikea (8,5 × 17 mm), vaaleanpunainen, välittömästi vapauttava kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”Pfizer” ja toiselle puolelle ”LLN 100”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lorviqua on tarkoitettu monoterapiana anaplastinen lymfoomakinaasi (ALK) -positiivisen edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) hoitoon aikuispotilaille, joita ei ole aikaisemmin hoidettu ALK-estäjällä.

Lorviqua on tarkoitettu monoterapiana ALK-positiivisen edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuispotilaille, joiden sairaus on edennyt

- ensimmäisenä ALK-tyrosiinikinaasin estäjänä (TKI) annetun alektinibi- tai seritinibihoidon jälkeen tai
- kritsotinibilla ja vähintään yhdellä muulla ALK-tyrosiinikinaasin estäjällä annetun hoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Lorlatinibihoidon aloittavan ja hoitoa seuraavan lääkärin tulee olla perehtynyt syöpälääkkeiden käyttöön.

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän ALK-positiivisuuden toteaminen on edellytys lorlatinibihoitoon soveltuvien potilaiden valitsemiseksi, koska hyöty on osoitettu vain näillä potilailla. Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden ALK-positiivisuus on määritettävä laboratorioissa, joiden osaaminen käytetyssä erityistekniikassa on osoitettu. Virheellisesti tehty määrittäminen voi johtaa epäluotettaviin testituloksiin.

Annostus

Suosittelun annostus on 100 mg lorlatinibia suun kautta kerran vuorokaudessa.

Hoidon kesto

Lorlatinibihoitoa tulisi jatkaa, kunnes tauti etenee, tai ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Annoksen unohtaminen tai ottaminen tavanomaista myöhemmin

Jos Lorviqua-annos jää ottamatta, potilaan tulisi ottaa se heti, kun hän huomaa annoksen unohtuneen. Potilaan ei kuitenkaan tule ottaa unohtunutta annosta, jos seuraavan annoksen ottamisajankohtaan on alle 4 tuntia. Kahta annosta ei tule ottaa samanaikaisesti yhden unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

Annosmuutokset

Yksilöllinen turvallisuus ja siedettävyyden saattavat edellyttää annostelun keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä. Ohjeet lorlatinibiannoksen pienentämiseen ovat seuraavat:

- Ensimmäinen annoslasku: 75 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.
- Toinen annoslasku: 50 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Lorlatinibihoito tulee lopettaa pysyvästi, jos potilas ei siedä 50 mg:n annosta suun kautta kerran vuorokaudessa.

Taulukossa 1 on esitetty suositellut annosmuutokset toksisuuksien vuoksi ja tilanteisiin, joissa potilaille kehittyy eteis-kammiokatkos (AV-katkos).

Taulukko 1. Suositellut lorlatinibiannoksen muutokset haittavaikutusten vuoksi

Haittavaikutus^a	Lorlatinibiannostus
Hyperkolesterolemia tai hypertriglyseridemia	
Lievä hyperkolesterolemia (kolesteroli normaalin viitevälin yläraja [ULN] – 300 mg/dl tai ULN – 7,75 mmol/l)	Aloita lipidilääkitys ^b tai muuta lipidilääkitystä käytetyn lääkkeen valmisteyhteenvedon mukaisesti; jatka lorlatinibihoitoa samalla annoksella.
<u>TAI</u> Kohtalainen hyperkolesterolemia (kolesteroli 301–400 mg/dl tai 7,76–10,34 mmol/l)	
<u>TAI</u> Lievä hypertriglyseridemia	

Taulukko 1. Suositellut lorlatinibiannoksen muutokset haittavaikutusten vuoksi

Haittavaikutus^a	Lorlatinibiannostus
(triglyseridit 150–300 mg/dl tai 1,71–3,42 mmol/l) <u>TAI</u> Kohtalainen hypertriglyseridemia (triglyseridit 301–500 mg/dl tai 3,43–5,7 mmol/l)	
Vaikea hyperkolesterolemia (kolesteroli 401–500 mg/dl tai 10,35–12,92 mmol/l) <u>TAI</u> Vaikea hypertriglyseridemia (triglyseridit 501–1 000 mg/dl tai 5,71–11,4 mmol/l)	Aloita lipidilääkitys ^b ; jos potilas saa jo lipidilääkitystä, suurena kyseisen lääkkeen ^b annosta valmisteyhteenvedon mukaisesti tai vaihda toiseen lipidilääkitykseen ^b . Jatka lorlatinibihoitoa samalla annoksella keskeytyksettä.
Henkeä uhkaava hyperkolesterolemia (kolesteroli yli 500 mg/dl tai yli 12,92 mmol/l) <u>TAI</u> Henkeä uhkaava hypertriglyseridemia (triglyseridit yli 1 000 mg/dl tai yli 11,4 mmol/l)	Aloita lipidilääkitys ^b tai suurena lipidilääkityksen ^b annosta valmisteyhteenvedon mukaisesti tai vaihda toiseen lipidilääkitykseen ^b . Keskeytä lorlatinibihoito, kunnes hyperkolesterolemia ja/tai hypertriglyseridemia on lievittänyt vaikeusasteeltaan kohtalaiseksi tai lieväksi. Aloita lorlatinibihoito uudestaan samalla annoksella ja samanaikaisesti maksimoimalla lipidilääkitystä ^b kyseisen lääkkeen valmisteyhteenvedon mukaisesti. Jos vaikea hyperkolesterolemia ja/tai hypertriglyseridemia uusiutuu huolimatta valmisteyhteenvedon mukaisesta maksimaalisesta lipidilääkityksestä ^b , pienennä lorlatinibiannosta yhdellä annostasolla.
Keskushermostovaikutukset (sisältäen psykoottiset vaikutukset ja kognition, mielialan, mielen tilan tai puheen muutokset)	
Aste 2: Kohtalainen <u>TAI</u> Aste 3: Vaikea	Keskeytä hoito, kunnes toksisuus on lievittänyt vähintään asteelle 1. Aloita lorlatinibihoito sitten uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Aste 4: Henkeä uhkaava/kiireellinen hoito tarpeen	Lopeta lorlatinibihoito pysyvästi.
Lipaasi-/amylaasipitoisuuden kohoaminen	
Aste 3: Vaikea <u>TAI</u> Aste 4: Henkeä uhkaava/kiireellinen hoito tarpeen	Keskeytä lorlatinibihoito, kunnes lipaasi- tai amylaasipitoisuus korjaantuu lähtötasolle. Aloita lorlatinibihoito sitten uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)/keuhkotulehdus	
Aste 1: Lievä <u>TAI</u> Aste 2: Kohtalainen	Keskeytä lorlatinibihoito, kunnes oireet ovat lievittyneet lähtötasolle, ja harkitse kortikosteroidihoidon aloittamista. Aloita lorlatinibihoito uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Lopeta lorlatinibihoito pysyvästi, jos ILD/keuhkotulehdus uusiutuu tai se ei parane

Taulukko 1. Suositellut lorlatinibiannoksen muutokset haittavaikutusten vuoksi

Haittavaikutus^a	Lorlatinibiannostus
	6 viikon lorlatinibiannostuksen keskeytyksestä ja steroidihoidosta huolimatta.
Aste 3: Vaikea <u>TAI</u> Aste 4: Henkeä uhkaava/kiireellinen hoito tarpeen	Lopeta lorlatinibihoito pysyvästi.
PR-ajan piteneminen/eteis-kammiokatkos (AV-katkos)	
Ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos: Oireeton	Jatka lorlatinibihoitoa samalla annoksella keskeytyksettä. Arvioi samanaikaisten lääkevalmisteiden vaikutuksia sekä määritä elektrolyyttiarvot ja korjaa PR-aikaa mahdollisesti pidentävät elektrolyyttihäiriöt. Seuraa tarkoin EKG:tä/eteis-kammiokatkokseen mahdollisesti liittyviä oireita.
Ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos: Oireinen	Keskeytä lorlatinibihoito. Arvioi samanaikaisten lääkevalmisteiden vaikutuksia sekä määritä elektrolyyttiarvot ja korjaa PR-aikaa mahdollisesti pidentävät elektrolyyttihäiriöt. Seuraa tarkoin EKG:tä/eteis-kammiokatkokseen mahdollisesti liittyviä oireita. Jos oireet häviävät, aloita lorlatinibihoito uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Toisen asteen eteis-kammiokatkos: Oireeton	Keskeytä lorlatinibihoito. Arvioi samanaikaisten lääkevalmisteiden vaikutuksia sekä määritä elektrolyyttiarvot ja korjaa PR-aikaa mahdollisesti pidentävät elektrolyyttihäiriöt. Seuraa tarkoin EKG:tä/eteis-kammiokatkokseen mahdollisesti liittyviä oireita. Jos seuraavassa EKG:ssä ei todeta toisen asteen eteis-kammiokatkosta, aloita lorlatinibihoito uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Toisen asteen eteis-kammiokatkos: Oireinen	Keskeytä lorlatinibihoito. Arvioi samanaikaisten lääkevalmisteiden vaikutuksia sekä määritä elektrolyyttiarvot ja korjaa PR-aikaa mahdollisesti pidentävät elektrolyyttihäiriöt. Lähetä potilas sydänvalvontaan ja -seurantaan. Harkitse tahdistimen asentamista, jos oireinen eteis-kammiokatkos jatkuu. Jos oireet ja toisen asteen eteis-kammiokatkos häviävät tai jos potilaan tila korjaantuu oireettomaksi ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkokseksi, aloita lorlatinibihoito uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.

Taulukko 1. Suositellut lorlatinibiannoksen muutokset haittavaikutusten vuoksi

Haittavaikutus ^a	Lorlatinibiannostus
Täydellinen eteis-kammiokatkos	<p>Keskeytä lorlatinibihoito. Arvioi samanaikaisten lääkevalmisteiden vaikutuksia sekä määritä elektrolyyttiarvot ja korjaa PR-aikaa mahdollisesti pidentävät elektrolyyttihäiriöt. Lähetä potilas sydänvalvontaan ja -seurantaan. Tahdistimen asentaminen voi olla tarpeen eteis-kammiokatkokseen liittyvissä vaikeissa oireissa. Jos eteis-kammiokatkos ei korjaannu, voidaan harkita pysyvän tahdistimen asentamista.</p> <p>Jos tahdistin asennetaan, aloita lorlatinibihoito uudestaan enimmäisannoksella. Jos tahdistinta ei asenneta, aloita lorlatinibihoito uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella vasta sen jälkeen, kun oireet ovat hävinneet ja PR-aika on alle 200 ms.</p>
Hypertensio	
Aste 3 (Systolinen verensokeri ≥ 160 mmHg tai diastolinen verensokeri ≥ 100 mmHg; lääketieteellinen hoito tarpeen; useamman kuin yhden verensokerilääkkeen tai aikaisempaa tehokkaamman hoidon käyttö tarpeen)	<p>Keskeytä lorlatinibihoito, kunnes hypertensio on lievittänyt vähintään asteelle 1 (systolinen verensokeri alle 140 mmHg ja diastolinen verensokeri alle 90 mmHg). Aloita lorlatinibihoito sitten uudestaan samalla annoksella.</p> <p>Jos asteen 3 hypertensio uusiutuu, keskeytä lorlatinibihoito, kunnes hypertensio on lievittänyt vähintään asteelle 1. Aloita hoito sitten uudestaan pienemmällä annoksella.</p> <p>Lopeta lorlatinibihoito pysyvästi, jos hypertensiota ei saada riittävästi hallintaan optimaalisella lääkehoidolla.</p>
Aste 4 (Henkeä uhkaavia oireita, kiireellinen hoito tarpeen)	<p>Keskeytä lorlatinibihoito, kunnes hypertensio on lievittänyt vähintään asteelle 1. Aloita lorlatinibihoito sitten uudestaan pienemmällä annoksella tai lopeta hoito pysyvästi.</p> <p>Lopeta lorlatinibihoito pysyvästi, jos asteen 4 hypertensio uusiutuu.</p>
Hyperglykemia	
<p>Aste 3</p> <p><u>TAI</u></p> <p>Aste 4 (Optimaalisesta verensokeria alentavasta lääkityksestä huolimatta hyperglykemia > 250 mg/dl jatkuu)</p>	<p>Keskeytä lorlatinibihoito, kunnes hyperglykemia saadaan riittävästi hallintaan. Aloita lorlatinibihoito sitten uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.</p> <p>Lopeta lorlatinibihoito pysyvästi, jos hyperglykemiaa ei saada riittävästi hallintaan optimaalisella lääkehoidolla.</p>

Taulukko 1. Suositellut lorlatinibiannoksen muutokset haittavaikutusten vuoksi

Haittavaikutus^a	Lorlatinibiannostus
Muut haittavaikutukset	
Aste 1: Lievä <u>TAI</u> Aste 2: Kohtalainen	Harkitse kliinisen tarpeen mukaan joko annoksen pitämistä ennallaan tai pienentämistä yhdellä annostasolla.
Aste 3 tai suurempi: Vaikea	Keskeytä lorlatinibihoito, kunnes oireet ovat lievittyneet korkeintaan vaikeusasteelle 2 tai lähtötasolle. Aloita lorlatinibihoito sitten uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.

Lyhenteet: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (yhteiset terminologiakriteerit haittatapahtumille), EKG = elektrokardiogrammi, HMG CoA = 3-hydroksi-3-metyylylglutaryylikoentsyymi A, NCI = National Cancer Institute (Yhdysvaltain kansallinen syöpäinstituutti), ULN = normaalin viitevälin yläraja.

^a Vaikeusasteluokat perustuvat NCI CTCAE -luokitukseen.

^b Lipidilääkitys voi sisältää seuraavia: HMG-CoA-reduktaasin estäjä, nikotiinihappo, fibrinihapon johdokset tai omega-3-rasvahappojen etyyliesterit.

Voimakkaat sytokromi P450 (CYP) 3A4/5:n estäjät

Lorlatinibin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4/5:n estäjien tai greippimehuvalmisteiden kanssa saattaa suurentaa plasman lorlatinibipitoisuutta. Jotakin vaihtoehtoisista samanaikaista lääkevalmistetta, joka ei ole yhtä potentiaalinen CYP3A4/5:n estäjä, tulisi harkita (ks. kohta 4.5). Jos potilas tarvitsee samanaikaista hoitoa voimakkaalla CYP3A4/5:n estäjällä, lorlatinibin aloitusannos 100 mg kerran vuorokaudessa tulee pienentää 75 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.5 ja 5.2). Jos voimakkaan CYP3A4/5:n estäjän samanaikainen käyttö lopetetaan, lorlatinibihoitoa tulee jatkaa annoksella, jota potilas sai ennen voimakkaan CYP3A4/5:n estäjän aloitusta, mutta vasta puhdistumisjakson (voimakkaan CYP3A4/5:n estäjän 3–5 puoliintumisajan) jälkeen.

Erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annossuosituksia 65-vuotiaille ja tätä vanhemmille potilaille ei voida antaa, koska tästä potilasjoukosta on vain vähän tietoja (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on normaali munuaisten toiminta tai lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (absoluuttinen glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] ≥ 30 ml/min). Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (absoluuttinen eGFR < 30 ml/min), suositellaan pienennettyä lorlatinibiannosta, esim. aloitusannosta 75 mg suun kautta kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Tietoja ei ole saatavilla munuaisdialyysihoidosta tarvitsevista potilaista.

Maksan vajaatoiminta

Annosmuutoksia ei suositella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Tietoa lorlatinibin käytöstä kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole saatavilla. Siksi lorlatinibia ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

Lorlatinibihoiton turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Lorviqua otetaan suun kautta.

Potilaita tulee kehottaa ottamaan lorlatinibiannos suurin piirtein samaan aikaan joka päivä joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan (ks. kohta 5.2). Tabletit on nieltävä kokonaisina (niitä ei saa pureskella, murskata eikä puolittaa ennen nielemistä). Tablettia ei pidä ottaa, jos se on rikkoutunut, lohjennut tai muuten vahingoittunut.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys lorlatinibille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Voimakkaiden CYP3A4/5:n induktoreiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hyperlipidemia

Lorlatinibin käyttöön on liitetty seerumin kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksien kohoamista (ks. kohta 4.8). Mediaaniaika seerumin kolesteroliarvon vaikea-asteiseen kohoamiseen on 104 päivää (vaihteluväli: 29–518 päivää) ja triglyseridiarvon vaikea-asteiseen kohoamiseen 120 päivää (vaihteluväli: 15–780 päivää). Seerumin kolesteroli- ja triglyseridipitoisuudet tulee määrittää ennen lorlatinibihoidon aloittamista, 2, 4 ja 8 viikkoa lorlatinibihoidon aloittamisen jälkeen ja sen jälkeen säännöllisesti. Potilaalle tulee aloittaa hoito lipidejä alentavilla lääkevalmisteilla tai näiden annosta tulee suurentaa, jos tämä on lääketieteellisesti aiheellista (ks. kohta 4.2).

Keskushermostovaikutukset

Lorlatinibia saavilla potilailla on havaittu keskushermostovaikutuksia, mukaan lukien psykoottisia vaikutuksia ja kognitiivisen toiminnan, mielialan, mielentilan tai puhekyvyn muutoksia (ks. kohta 4.8). Jos keskushermostovaikutuksia ilmenee, annosta voidaan joutua muuttamaan tai hoito lopettamaan (ks. kohta 4.2).

Eteis-kammiokatkos

Lorlatinibin tutkimuspopulaatiosta oli poissuljettu potilaat, joilla oli toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (paitsi jos potilaalla oli tahdistin) tai mikä tahansa eteis-kammiokatkos, jossa PR-aika oli > 220 ms. Lorlatinibia saavilla potilailla on raportoitu PR-ajan pitenemistä ja eteis-kammiokatkoksia (ks. kohta 5.2). Sydänsähkökäyrä (EKG) tulee rekisteröidä ennen lorlatinibihoidon aloittamista ja sen jälkeen kuukausittain, erityisesti potilailla, joilla on kliinisesti merkittävien sydäntapahtumien ilmaantumisen altistavia sairauksia. Jos eteis-kammiokatkos ilmenee, annosta voidaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.2).

Vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemistä on raportoitu lorlatinibia saavilla potilailla, joille tehtiin LVEF-mittaus lähtötilanteessa ja vähintään yhdellä seurantakäynnillä. Saatavilla olevien kliinisten tutkimustietojen perusteella ei ole mahdollista määrittää syy-yhteyttä sydämen supistumiskyvyn muutoksiin kohdistuvien vaikutusten ja lorlatinibin välillä. Jos potilaalla on sydämeen liittyviä riskitekijöitä tai vasemman kammion ejektiofraktioon mahdollisesti vaikuttava sairaus, sydäntutkimuksia, mukaan lukien LVEF-mittausta, tulee harkita lähtötilanteessa ja hoidon aikana. Jos potilaalle kehittyy merkityksellisiä sydämeen liittyviä merkkejä/oireita hoidon aikana, sydäntutkimuksia, mukaan lukien LVEF-mittausta, tulee harkita.

Lipaasi- ja amylaasipitoisuuksien kohoaminen

Lorlatinibia saavilla potilailla on ilmennyt lipaasi- ja/tai amylaasipitoisuuksien kohoamista (ks. kohta 4.8). Mediaaniaika seerumin lipaasiarvon kohoamiseen on 141 päivää (vaihteluväli: 1–1091 päivää) ja seerumin amylaasiarvon kohoamiseen 138 päivää (vaihteluväli: 1–1112 päivää). Lorlatinibia saavilla potilailla tulee huomioida haimatulehduksen riski samanaikaisen

hypertriglyseridemian ja/tai mahdollisen sisäsyntyisen mekanismin takia. Potilaiden lipaasi- ja amylaasipitoisuudet tulee määrittää kohonneiden pitoisuuksien varalta ennen lorlatinibihoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti klinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Interstitiaalinen keuhkosairaus/keuhkotulehdus

Lorlatinibihoidon yhteydessä on ilmennyt interstitiaaliseen keuhkosairauteen/keuhkotulehdukseen sopivia vaikeita tai henkeä uhkaavia keuhkohaittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla ilmenee interstitiaaliseen keuhkosairauteen/keuhkotulehdukseen viittaavien hengitysoireiden (esim. hengenahdistus, yskä ja kuume) pahenemista, hänet on viipymättä arvioitava interstitiaalisen keuhkosairauden/keuhkotulehduksen varalta. Lorlatinibihoito on keskeytettävä ja/tai lopetettava pysyvästi oireiden vaikeusasteen perusteella (ks. kohta 4.2).

Hypertensio

Hypertensiota on raportoitu lorlatinibihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Verenpaine on tarkistettava ja sen on oltava hallinnassa ennen lorlatinibihoidon aloittamista. Verenpaine tulee mitata kahden viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen vähintään kuukausittain lorlatinibihoidon aikana. Verenpaineen noustessa lorlatinibihoito on tarvittaessa keskeytettävä ja aloitettava uudestaan pienemmällä annoksella tai lopetettava pysyvästi hypertension vaikeusasteen perusteella (ks. kohta 4.2).

Hyperglykemia

Hyperglykemiaa on ilmennyt lorlatinibihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Seerumin paastoglukoosiarvo tulee määrittää ennen lorlatinibihoidon aloittamista ja tämän jälkeen sitä on seurattava säännöllisesti kansallisten hoitosuosituksen mukaisesti. Verensokerin noustessa lorlatinibihoito on tarvittaessa keskeytettävä ja aloitettava uudestaan pienemmällä annoksella tai lopetettava pysyvästi hyperglykemian vaikeusasteen perusteella (ks. kohta 4.2).

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Terveille vapaaehtoisille tutkittaville tehdyssä tutkimuksessa lorlatinibin ja rifampisiin (voimakas CYP3A4/5:n induktori) samanaikaiseen käyttöön liittyi alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasipitoisuuksien (ASAT) kohoamista; bilirubiini ja alkalinen fosfataasi eivät sen sijaan kohonneet (ks. kohta 4.5). Voimakkaan CYP3A4/5:n induktorin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Terveillä tutkittavilla ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia maksan toimintakokeissa sen jälkeen, kun he olivat saaneet lorlatinibia yhdessä kohtalaisen voimakkaan CYP3A4/5:n induktorin modafiniilin kanssa (ks. kohta 4.5).

Lorlatinibin samanaikaista antoa kapean terapeuttisen leveyden omaavien CYP3A4/5:n substraattien kanssa tulee välttää, koska lorlatinibi voi pienentää tällaisten lääkevalmisteiden pitoisuutta. Tällaisia CYP3A4/5:n substraatteja ovat mm. alfentaniili, siklosporiini, dihydroergotamiini, ergotamiini, fentanyl, hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi ja takrolimuusi (ks. kohta 4.5).

Hedelmällisyys ja raskaus

Miespotilaiden, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä (mukaan lukien kondomia) lorlatinibihoidon aikana ja vähintään 14 viikon ajan viimeisestä annoksesta laskettuna. Miespotilaiden on käytettävä kondomia kumppanin raskausaikana (ks. kohta 4.6). Miehen hedelmällisyys voi vaarantua lorlatinibihoidon aikana (ks. kohta 5.3). Miesten tulisi saada ennen hoitoa tietoa toimenpiteistä lisääntymiskyvyn säilyttämiseksi. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa lorlatinibihoidon aikana. Naispotilaiden on käytettävä lorlatinibihoidon aikana hyvin tehokasta ei-hormonaalista ehkäisyä, koska lorlatinibi voi tehdä hormonaaliset ehkäisyvalmisteet tehottomiksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.6). Jos hormonaalisen ehkäisy menetelmän käyttöä ei voida välttää, hormonaalisen menetelmän lisäksi on käytettävä

kondomia. Tehokkaan ehkäisyn käyttöä on jatkettava vähintään 35 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6). Lorlatinibin vaikutuksia naisen hedelmällisyyteen ei tunneta.

Laktoosi-intoleranssi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia apuaineena. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natriumin saanti

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 25 mg:n tai 100 mg:n tabletti. Vähäsuolaista ruokavaliota noudattaville potilaille tulisi kertoa, että tämän lääkevalmisteen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että lorlatinibi metaboloituu ensisijaisesti CYP3A4:n ja uridiinidifosfaatti-glukuronosyyli transferaasi (UGT)1A4:n välityksellä ja vähäisessä määrin myös CYP2C8:n, CYP2C19:n, CYP3A5:n ja UGT1A3:n välityksellä.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus lorlatinibiin

CYP3A4/5:n induktorit

Kun terveille vapaaehtoisille tutkittaville annettiin 600 mg rifampisiinia (voimakas CYP3A4/5:n induktori) suun kautta kerran vuorokaudessa 12 päivän ajan, lorlatinibin suun kautta annetun 100 mg:n kerta-annoksen pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä keskimääräinen pinta-ala (AUC_{inf}) pieneni 85 % ja C_{max} 76 %; myös ASAT- ja ALAT-arvojen kohoamista havaittiin. Lorlatinibin samanaikainen anto voimakkaiden CYP3A4/5:n induktoreiden (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, entsalutamidi, mitotaani, fenytoiini ja mäkikuisma) kanssa saattaa pienentää plasman lorlatinibipitoisuutta. Voimakkaan CYP3A4/5:n induktorin käyttö lorlatinibin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Maksan toimintakokeiden tuloksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia sen jälkeen, kun terveille tutkittaville annettiin 100 mg:n kerta-annos lorlatinibia suun kautta yhdessä kohtalaisen voimakkaan CYP3A4/5:n induktorin modafiniilin (400 mg kerran päivässä 19 päivän ajan) kanssa. Modafiniilin samanaikaisella käytöllä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta lorlatinibin farmakokinetiikkaan.

CYP3A4/5:n estäjät

Kun terveille vapaaehtoisille tutkittaville annettiin 200 mg itrakonatsolia (voimakas CYP3A4/5:n estäjä) suun kautta kerran vuorokaudessa 5 päivän ajan, suun kautta annetun lorlatinibin 100 mg:n kerta-annoksen keskimääräinen AUC_{inf} suureni 42 % ja C_{max} 24 %. Lorlatinibin samanaikainen anto voimakkaiden CYP3A4/5:n estäjien kanssa (esim. bosepreviiri, kobisistaatti, itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, troleandomysiini, vorikonatsoli, ritonaviiri, paritapreviiri yhdessä ritonaviirin ja ombitasviirin ja/tai dasabuviirin kanssa ja ritonaviiri yhdessä joko elvitegraviirin, indinaviirin, lopinaviirin tai tipranaviirin kanssa) saattaa suurentaa plasman lorlatinibipitoisuutta. Myös greippimehuvalmisteet saattavat suurentaa plasman lorlatinibipitoisuutta, ja niitä on vältettävä. Jotakin vaihtoehtoista samanaikaista lääkevalmistetta, joka ei yhtä todennäköisesti estä CYP3A4/5-entsyymejä, tulee harkita. Jos potilaalle on annettava samanaikaisesti voimakasta CYP3A4/5:n estäjää, suositellaan lorlatinibiannoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

Lorlatinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A4/5:n substraatit

In vitro -tutkimukset osoittivat, että lorlatinibi sekä estää että indusoi CYP3A4/5-entsyymejä ajasta riippuvaisesti. 150 mg lorlatinibia suun kautta kerran vuorokaudessa 15 päivän ajan pienensi suun kautta otetun midatsolaamin (herkkä CYP3A:n substraatti) 2 mg:n kerta-annoksen AUC_{inf} -arvoa 61 % ja C_{max} -arvoa 50 %. Lorlatinibi on siten kohtalainen CYP3A:n induktori. Lorlatinibin samanaikaista antoa kapean terapeuttisen leveyden omaavien CYP3A4/5:n substraattien kanssa tulee välttää, koska lorlatinibi voi pienentää tällaisten lääkevalmisteiden pitoisuutta. Tällaisia CYP3A4/5:n substraatteja ovat mm. alfentaniili, siklosporiini, dihydroergotamiini, ergotamiini, fentanyyli, hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi ja takrolimuusi (ks. kohta 4.4).

CYP2B6:n substraatit

100 mg lorlatinibia kerran vuorokaudessa 15 päivän ajan pienensi suun kautta otetun bupropionin (yhdistetty CYP2B6:n ja CYP3A4:n substraatti) 100 mg:n kerta-annoksen AUC_{inf} -arvoa 49,5 % ja C_{max} -arvoa 53 %. Lorlatinibi on siten heikko CYP2B6:n induktori. Kun lorlatinibia käytetään yhdistelmänä pääasiassa CYP2B6:n välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa, annosta ei ole tarpeen muuttaa.

CYP2C9:n substraatit

100 mg lorlatinibia kerran vuorokaudessa 15 päivän ajan pienensi suun kautta otetun tolbutamidin (herkkä CYP2C9:n substraatti) 500 mg:n kerta-annoksen AUC_{inf} -arvoa 43 % ja C_{max} -arvoa 15 %. Lorlatinibi on siten heikko CYP2C9:n induktori. Pääasiassa CYP2C9:n välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden annosta ei ole tarpeen muuttaa. Potilaita tulee kuitenkin seurata, jos samanaikaisesti käytetään CYP2C9:n välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen indeksi on kapea (esim. kumariiniantikoagulantit).

UGT:n substraatit

100 mg lorlatinibia kerran vuorokaudessa 15 päivän ajan pienensi suun kautta otetun parasetamolin (UGT:n, SULT:n sekä CYP1A2:n, 2A6:n, 2D6:n ja 3A4:n substraatti) 500 mg:n kerta-annoksen AUC_{inf} -arvoa 45 % ja C_{max} -arvoa 28 %. Lorlatinibi on siten heikko UGT:n induktori. Pääasiassa UGT:n välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden annosta ei ole tarpeen muuttaa. Potilaita tulee kuitenkin seurata, jos samanaikaisesti käytetään UGT:n välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen indeksi on kapea.

P-glykoproteiinin substraatit

100 mg lorlatinibia kerran vuorokaudessa 15 päivän ajan pienensi suun kautta otetun feksofenadiinin (herkkä P-glykoproteiinin [P-gp] substraatti) 60 mg:n kerta-annoksen AUC_{inf} -arvoa 67 % ja C_{max} -arvoa 63 %. Lorlatinibi on siten kohtalainen P-gp:n induktori. Lääkevalmisteita, jotka ovat P-gp:n substraatteja ja joiden terapeuttinen indeksi on kapea (esim. digoksiini, dabigatraanieteksilatti), tulee käyttää varoen yhdistelmänä lorlatinibin kanssa, koska todennäköisesti näiden substraattien pitoisuus plasmassa pienenee.

In vitro -tutkimukset muiden CYP-entsyymien estoa ja induktiota koskien

In vitro -tutkimuksien mukaan on epätodennäköistä, että lorlatinibi aiheuttaisi lääkkeiden yhteisvaikutuksia CYP1A2:ta indusoimalla.

In vitro -tutkimukset muilla lääkeaineiden kuljettajaproteiineilla kuin P-gp:llä

In vitro -tutkimukset osoittivat, että lorlatinibi saattaa kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina estää seuraavia: BCRP (maha-suolikanava), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 ja OAT3. Lorlatinibia

tulee käyttää varoen yhdessä BCRP:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT1:n, MATE1:n ja OAT3:n substraattien kanssa, koska kliinisesti merkittäviä muutoksia näiden substraattien plasma-altistuksessa ei voida sulkea pois.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskaudenehkäisy naisilla ja miehillä

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa lorlatinibihoidon aikana. Naispotilaiden on käytettävä lorlatinibihoidon aikana hyvin tehokasta ei-hormonaalista ehkäisyä, koska lorlatinibi voi tehdä hormonaaliset ehkäisyvalmisteet tehottomiksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Jos hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä ei voida välttää, hormonaalisen menetelmän lisäksi on käytettävä kondomia. Tehokkaan ehkäisyn käyttöä on jatkettava vähintään 35 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Miespotilaiden, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä (mukaan lukien kondomia) lorlatinibihoidon aikana ja vähintään 14 viikon ajan viimeisestä annoksesta laskettuna. Miespotilaiden on käytettävä kondomia kumppanin raskausaikana.

Raskaus

Eläinkokeissa on osoitettu alkio-/sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ei ole olemassa tietoja lorlatinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Raskaana olevalle naiselle annettu lorlatinibi voi vahingoittaa sikiötä.

Lorlatinibin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö lorlatinibi ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Lorlatinibia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. Rintaruokinta on lopetettava lorlatinibihoidon ja viimeistä annosta seuraavien 7 päivän ajaksi.

Hedelmällisyys

Prekliinisten turvallisuuslöydösten perusteella miehen hedelmällisyys voi vaarantua lorlatinibihoidon aikana (ks. kohta 5.3). Lorlatinibin vaikutusta naisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Miesten tulisi saada ennen hoitoa tietoa toimenpiteistä lisääntymiskyvyn säilyttämiseksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lorlatinibilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on noudatettava varovaisuutta, koska keskushermostovaikutuksia saattaa ilmetä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat hyperkolesterolemia (81,1 %), hypertriglyseridemia (67,2 %), edeema (55,7 %), perifeerinen neuropatia (43,7 %), painonnousu (30,9 %), kognitiiviset vaikutukset (27,7 %), väsymys (27,3 %), nivelkipu (23,5 %), ripuli (22,9 %) ja mielialavaikutukset (21,0 %).

Vakavia haittavaikutuksia raportoitiin 7,4 %:lla lorlatinibia saaneista potilaista. Yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat kognitiiviset vaikutukset ja keuhkotulehdus.

Haittavaikutusten vuoksi annosta oli pienennettävä 20,0 %:lla lorlatinibia saaneista potilaista. Yleisimmät annoksen pienentämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat edeema ja perifeerinen neuropatia. Haittavaikutusten vuoksi hoito oli lopetettava pysyvästi 3,2 %:lla lorlatinibia saaneista potilaista. Yleisimmät hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat kognitiiviset vaikutukset, perifeerinen neuropatia, keuhkotulehdus ja psykoottiset vaikutukset.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 on esitetty haittavaikutukset edennyttä ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavista aikuispotilaista, jotka saivat lorlatinibia 100 mg kerran vuorokaudessa (n = 476) tutkimuksessa A (n = 327) ja CROWN-tutkimuksessa (n = 149).

Taulukossa 2 on lueteltu haittavaikutukset elinjärjestelmien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan luokituksen mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä ja haittavaikutus	Esiintymistiheys	Kaikki vaikeusasteet %	Vaikeusasteet 3–4 %
Veri ja imukudos Anemia	Hyvin yleinen	18,5	4,2
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyperkolesterolemia ^a Hypertriglyseridemia ^b Hyperglykemia	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen	81,1 67,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Psyykkiset häiriöt Mielialavaikutukset ^c Psykoottiset vaikutukset ^d Mielentilan muutokset	Hyvin yleinen Yleinen Yleinen	21,0 6,5 2,0	1,5 0,4 1,7
Hermosto Kognitiiviset vaikutukset ^e Perifeerinen neuropatia ^f Päänsärky Puhevaikeudet ^g	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen	27,7 43,7 17,9 8,2	2,9 2,7 0,6 0,6
Silmät Näköhäiriö ^h	Hyvin yleinen	17,2	0,2
Verisuonisto Hypertensio	Hyvin yleinen	13,0	6,1
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina Keuhkotulehdus ⁱ	Yleinen	1,9	0,6
Ruoansulatuselimistö Ripuli Pahoinvointi Ummetus	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen	22,9 17,6 17,4	1,5 0,6 0,2
Iho ja ihonalainen kudos Ihottuma ^j	Hyvin yleinen	13,7	0,2
Luusto, lihakset ja sidekudos Nivelkipu Lihaskipu ^k	Hyvin yleinen Hyvin yleinen	23,5 19,3	0,8 0,2

Elinjärjestelmä ja haittavaikutus	Esiintymistiheys	Kaikki vaikeusasteet %	Vaikeusasteet 3–4 %
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Edeema ^l	Hyvin yleinen	55,7	2,7
Väsytys ^m	Hyvin yleinen	27,3	1,3
Tutkimukset			
Painonnousu	Hyvin yleinen	30,9	10,1
Kohonnut lipaasi	Hyvin yleinen	12,4	6,9
Kohonnut amylaasi	Hyvin yleinen	11,3	2,7
PR-ajan piteneminen EKG:ssa	Melko harvinainen	0,8	0

Samaa lääketieteellistä käsitettä tai sairaustilaa edustavat haittavaikutukset yhdistettiin ryhmiksi ja ne on raportoitu yksittäisenä haittavaikutuksena edellä olevassa taulukossa. Tutkimuksissa tosiasiallisesti raportoidut termit, jotka sisältyvät kyseiseen haittavaikutukseen, on lueteltu seuraavassa sulkeissa.

- ^a Hyperkolesterolemia (mukaan lukien kohonnut veren kolesterolipitoisuus, hyperkolesterolemia).
- ^b Hypertriglyseridemia (mukaan lukien kohonnut veren triglyseridipitoisuus, hypertriglyseridemia).
- ^c Mielialavaikutukset (mukaan lukien affektiivinen häiriö, affektilabiilius, aggressio, kiihtymys, vihaisuus, ahdistuneisuus, tyypin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, masentuneisuus, masennus, masennusoire, euforinen mieliala, ärtyisyys, mania, mielialan muutos, mielialan vaihtelut, paniikkikohtaus, persoonallisuuden muutos, stressi).
- ^d Psykoottiset vaikutukset (mukaan lukien kuuloharhat, aistiharhat ja näköharhat).
- ^e Kognitiiviset vaikutukset (mukaan lukien ”Hermosto”-elinjärjestelmäluokan tapahtumat: muistinmenetys, kognitiivinen häiriö, dementia, tarkkaavuushäiriö, muistin heikkeneminen, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen; sekä myös ”Psykkiset häiriöt” -elinjärjestelmäluokan tapahtumat: tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö, sekavuustila, delirium, desorientaatio, lukemishäiriö). Näistä vaikutuksista useammin raportoitiin ”Hermosto”-elinjärjestelmäluokan termejä kuin ”Psykkiset häiriöt” -elinjärjestelmäluokan termejä.
- ^f Perifeerinen neuropatia (mukaan lukien polttelun tunne, dysestesia, formikaatio, kävelyhäiriö, hypestesia, motorinen toimintahäiriö, lihaskipu, perifeerinen neuropatia, neurotoksisuus, parestesia, perifeerinen motorinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, pohjehermohalvaus, tuntohäiriö).
- ^g Puhevaikeudet (dysartria, puheen hitaus, puhehäiriö).
- ^h Näköhäiriö (mukaan lukien kaksoiskuvat, valonarkuus, fotopsia, näön hämärtyminen, näöntarkkuuden heikkeneminen, näkökyvyn heikkeneminen, lasiaiskellujat).
- ⁱ Keuhkotulehdus (mukaan lukien interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkovarjostuma, keuhkotulehdus).
- ^j Ihottuma (mukaan lukien aknen kaltainen ihotulehdus, makulopapulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma, ihottuma).
- ^k Lihaskipu (mukaan lukien lihaksiin ja luihin liittyvä kipu, lihaskipu).
- ^l Edeema (mukaan lukien yleistynyt edeema, edeema, perifeerinen edeema, ääreisturvotus, turvotus).
- ^m Väsymys (mukaan lukien voimattomuus, väsymys).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hyperkolesterolemia/hypertriglyseridemia

Seerumin kolesterolipitoisuuden kohoamista raportoitiin haittavaikutuksena 81,1 %:lla potilaista ja triglyseridipitoisuuden kohoamista 67,2 %:lla potilaista. Näistä potilaista 62,8 %:lla ilmeni hyperkolesterolemiata ja 47,9 %:lla hypertriglyseridemiaa lievänä tai kohtalaisena haittavaikutuksena (ks. kohta 4.4). Mediaanikaik sekä hyperkolesterolemian että hypertriglyseridemian ilmenemiseen oli 15 päivää (hyperkolesterolemiassa vaihteluväli: 1–784 päivää; hypertriglyseridemiassa vaihteluväli: 1–796 päivää). Hyperkolesterolemian mediaanikesto oli 451 päivää ja hypertriglyseridemian 427 päivää.

Keskushermostovaikutukset

Keskushermostoon kohdistuneet haittavaikutukset olivat pääasiassa kognitiivisia vaikutuksia (27,7 %), mielialavaikutuksia (21,0 %), puhevaikeuksia (8,2 %) ja psykoottisia vaikutuksia (6,5 %). Nämä olivat yleensä lieviä, ohimeneviä ja itsestään korjaantuvia, kun lääkkeen antoa siirrettiin ja/tai annosta pienennettiin (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Yleisin minkä tahansa vaikeusasteen kognitiivinen vaikutus oli muistin heikkeneminen (11,3 %), ja yleisimmät vaikeusasteen 3 tai 4 reaktiot olivat sekavuustila (1,7 %) ja kognitiivinen häiriö (0,8 %). Yleisin minkä tahansa vaikeusasteen mielialavaikutus oli

ahdistuneisuus (6,5 %), ja yleisimmät vaikeusasteen 3 tai 4 reaktiot olivat ärtyisyys (0,8 %) ja masennus (0,4 %). Yleisin minkä tahansa vaikeusasteen puhevaikeus oli dysartria (4,0 %), ja vaikeusasteen 3 tai 4 reaktioita olivat dysartria, puheen hitaus ja puhehäiriö (kukin 0,2 %). Yleisin minkä tahansa vaikeusasteen psykoottinen vaikutus oli aistiharha (3,7 %), ja yleisimmät vaikeusasteen 3 tai 4 reaktiot olivat aistiharhat, kuuloharhat ja näköharhat (kukin 0,3 %). Mediaaniaika kognitiivisen vaikutuksen ilmenemiseen oli 109 päivää, mielialavaikutuksen ilmenemiseen 43 päivää, puhevaikeuden ilmenemiseen 49 päivää ja psykoottisen vaikutuksen ilmenemiseen 23 päivää. Näiden häiriöiden mediaanikestot olivat seuraavat: kognitiivinen vaikutus 223 päivää, mielialavaikutus 143 päivää, puhevaikeus 147 päivää ja psykoottinen vaikutus 74 päivää.

Hypertensio

Hypertensiota raportoitiin haittavaikutuksena 13 %:lla potilaista tutkimuksessa A ja CROWN (B7461006). Näistä potilaista 6,9 %:lla haittavaikutus ilmeni lievänä tai kohtalaisena (ks. kohta 4.4). Mediaaniaika hypertension alkamiseen oli 208 päivää (vaihteluväli: 1–1028 päivää). Hypertension mediaanikesto oli 219 päivää.

Hyperglykemia

Hyperglykemiaa raportoitiin haittavaikutuksena 9,2 %:lla potilaista tutkimuksessa A ja CROWN (B7461006). Näistä potilaista 6,1 %:lla haittavaikutus ilmeni lievänä tai kohtalaisena (ks. kohta 4.4). Mediaaniaika hyperglykemian alkamiseen oli 145 päivää (vaihteluväli: 1–1058 päivää). Hyperglykemian mediaanikesto oli 113 päivää.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tämän lääkevalmisteen yliannostuksen hoito käsittää yleiset elintoimintoja tukevat toimenpiteet. Koska lääkkeellä on annoksesta riippuvainen vaikutus PR-aikaan, EKG-seuranta suositellaan. Lorlatinibille ei ole vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01ED05

Vaikutusmekanismi

Lorlatinibi on selektiivinen, adenosiinitrifosfaatin (ATP) kanssa kilpaileva ALK- ja *c-ros*-syöpägeeni 1:n (ROS1) tyrosiinikinaasien estäjä.

Prekliinisissä tutkimuksissa lorlatinibi esti mutatoitumattoman ALK-kinaasin ja kliinisesti merkittävien mutatoituneiden ALK-kinaasien katalyyttistä aktiivisuutta yhdistelmä-DNA-tekniikkaan perustuvissa entsyymimäärityksissä ja solupohjaisissa määrityksissä. Lorlatinibilla osoitettiin

huomattava kasvainta estävä vaikutus hiirissä, joiden kasvainksenografti ilmensi EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) -geenin fuusioita ALK-variantti 1:n (v1) kanssa, mukaan lukien ALK-mutaatiot L1196M, G1269A, G1202R ja I1171T. Kaksi näistä ALK-mutanteista, G1202R ja I1171T, aiheuttavat tunnetusti resistenssiä alektinibille, brigatinibille, seritinibille ja kritsotinibille. Lorlatinibi kykeni myös läpäisemään veri-aivoesteen. Lorlatinibilla osoitettiin aktiivisuutta hiirissä, joille oli implantoitu ortotooppinen EML4-ALK- tai EML4-ALK^{L1196M}-aivokasvain.

Kliininen teho

Aikaisemmin hoitamaton, ALK-positiivinen edennyt NSCLC (CROWN-tutkimus)

Lorlatinibin teho hoidettaessa potilaita, joilla oli ALK-positiivinen NSCLC ja jotka eivät olleet saaneet aikaisempaa systeemistä hoitoa metastasoituneeseen tautiin, osoitettiin avoimessa, satunnaistetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa B7461006 (CROWN-tutkimus). Tutkimukseen mukaan otetuilla potilailla edellytettiin ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -suorituskykyluokkaa 0–2 ja VENTANA ALK (D5F3) CDx -määrityksellä tunnistettua ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää. Tutkimukseen soveltuivat neurologiselta tilaltaan vakaat potilaat, joilla oli hoidettuja tai hoitamattomia keskushermoston etäpesäkkeitä, mukaan lukien leptomeningeaalaisia etäpesäkkeitä. Edellytyksenä oli, että potilaan sädehoito, mukaan lukien stereotaktinen tai osittainen aivojen sädehoito, oli päätynyt vähintään 2 viikkoa ennen satunnaistamista ja koko aivoalueen sädehoito vähintään 4 viikkoa ennen satunnaistamista.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan 100 mg lorlatinibia suun kautta kerran päivässä tai 250 mg kritsotinibia suun kautta kahdesti päivässä. Satunnaistaminen ositettiin etnisen alkuperän (aasialainen vs. muu kuin aasialainen) ja lähtötilanteen keskushermoston etäpesäkkeiden mukaan (kyllä vs. ei). Molemmissa hoitohaaroissa hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni, tai ilmeni toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Tärkein tehon päätetapahtuma oli taudin etenemisestä vapaa elinaika (progression-free survival, PFS), jonka arvioi sokkoutettu riippumaton keskitetty arviointitaho (Blinded Independent Central Review, BICR) kiinteille kasvaimille tarkoitettujen vasteen arviointikriteerin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) version 1.1 perusteella. Muita tehon päätetapahtumia olivat kokonaiselinaika (overall survival, OS), tutkijan arvioima PFS, PFS2 ja BICR:n arvioimat kasvaimen liittyvät tiedot, mukaan lukien objektiivisen vasteen saaneiden osuus (objective response rate, ORR), vasteen kesto (duration of response, DOR) ja aika taudin intrakraniaaliseen etenemiseen (time to intracranial progression, IC-TTP). Muita tehon päätetapahtumia potilailla, joilla oli keskushermoston etäpesäkkeitä lähtötilanteessa, olivat intrakraniaalisen objektiivisen vasteen saaneiden osuus (IC-ORR) ja intrakraniaalisen vasteen kesto (IC-DOR), molemmat BICR:n arvioimana.

Kaikkiaan 296 potilasta satunnaistettiin saamaan lorlatinibia (n = 149) tai kritsotinibia (n = 147). Koko tutkimuspotilasjoukon demografiset ominaisuudet olivat seuraavat: iän mediaani 59 vuotta (vaihteluväli: 26–90 vuotta), ikä ≥ 65 vuotta (35 %), 59 % naisia, 49 % valkoihaisia, 44 % aasialaisia ja 0,3 % mustaihaisia. Suurimmalla osalla potilaista oli adenokarsinoma (95 %) eivätkä he olleet koskaan tupakoineet (59 %). BICR:n neuroradiologien määrityksen perusteella keskushermoston etäpesäkkeitä oli 26 %:lla potilaista (n = 78) ja näistä 30 potilaalla oli mitattavissa olevia keskushermoston leesioita.

Yhteenveto CROWN-tutkimuksen tuloksista on esitetty taulukossa 3. Tietojen keruun katkaisuhetkellä OS- ja PFS2-tiedot eivät olleet kypsiä.

Taulukko 3. CROWN-tutkimuksen yleiset tehoa koskevat tulokset

Tehon mittari	Lorlatinibi n = 149	Kritsotinibi n = 147
Seurannan mediaanikesto, kuukausia (95 %:n luottamusväli)^a	18 (16–20)	15 (13–18)

Tehon mittari	Lorlatinibi n = 149	Kritsotinibi n = 147
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (BICR:n arvio)		
Potilaat, joilla tapahtuma; n (%)	41 (28 %)	86 (59 %)
Taudin eteneminen, n (%)	32 (22 %)	82 (56 %)
Kuolema, n (%)	9 (6 %)	4 (3 %)
Mediaani, kuukausia (95 %:n luottamusväli) ^a	NE (NE–NE)	9 (8–11)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) ^b	0,28 (0,19–0,41)	
p-arvo [*]	< 0,0001	
Kokonaiselinaika		
Potilaat, joilla tapahtuma; n (%)	23 (15 %)	28 (19 %)
Mediaani, kuukausia (95 %:n luottamusväli) ^a	NE (NE–NE)	NE (NE–NE)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) ^b	0,72 (0,41–1,25)	
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (tutkijan arvio)		
Potilaat, joilla tapahtuma; n (%)	40 (27 %)	104 (71 %)
Taudin eteneminen, n (%)	34 (23 %)	99 (67 %)
Kuolema, n (%)	6 (4 %)	5 (3 %)
Mediaani, kuukausia (95 %:n luottamusväli) ^a	NE (NE–NE)	9 (7–11)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) ^b	0,21 (0,14–0,31)	
p-arvo [*]	< 0,0001	
Kokonaisvaste (BICR:n arvio)		
Kokonaisvasteen saaneiden osuus, n (%)	113 (76 %)	85 (58 %)
(95 %:n luottamusväli) ^c	(68–83)	(49–66)
Aika taudin intrakraniaaliseen etenemiseen		
Mediaani, kuukausia (95 %:n luottamusväli) ^a	NE (NE–NE)	16,6 (11–NE)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) ^b	0,07 (0,03–0,17)	
Vasteen kesto		
Vasteen saaneet	113	85
Mediaani, kuukausia (95 %:n luottamusväli) ^a	NE (NE–NE)	11 (9–13)
Intrakraniaalinen kokonaisvaste potilailla, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa olevia keskushermoston leesioita		
	n = 17	n = 13
Intrakraniaalisen vasteen saaneiden osuus, n (%)	14 (82 %)	3 (23 %)
(95 %:n luottamusväli) ^c	(57–96)	(5–54)
Täydellisen vasteen saaneiden osuus	71 %	8 %
Vasteen kesto		
Vasteen saaneet	14	3
Mediaani, kuukausia (95 %:n luottamusväli) ^a	NE (NE–NE)	10 (9–11)
Intrakraniaalinen kokonaisvaste potilailla, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa tai ei-mitattavissa olevia keskushermoston leesioita		
	n = 38	n = 40
Intrakraniaalisen vasteen saaneiden osuus, n (%)	25 (66 %)	8 (20 %)
(95 %:n luottamusväli) ^c	(49–80)	(9–36)
Täydellisen vasteen saaneiden osuus	61 %	15 %
Vasteen kesto		
Vasteen saaneet	25	8
Mediaani, kuukausia (95 %:n luottamusväli) ^a	NE (NE–NE)	9 (6–11)

Lyhenteet: BICR = sokkoutettu riippumaton keskitetty arviointitaho, n = potilaiden lukumäärä, NE = ei arvioitavissa.

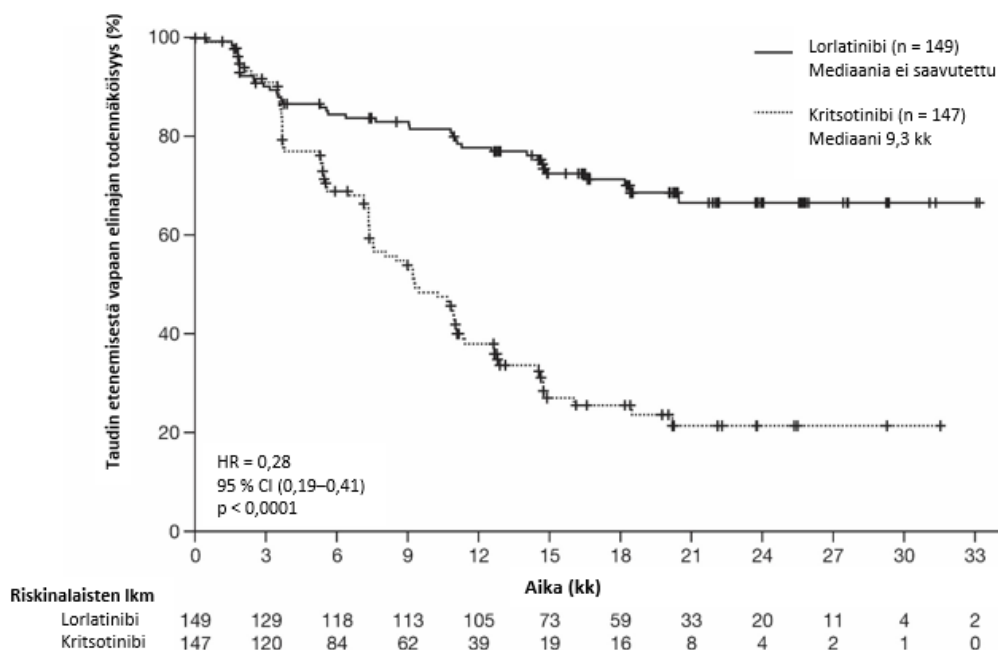
* p-arvo perustuu 1-tahoiseen ositettuun log-rank-testiin.

^a Perustuu Brookmeyer-Crowleyn menetelmään.

^b Riskitiheyksien suhde perustuu Coxin suhteellisen vaaran regressiomalliin; suhteellisten riskien osalta riskitiheyksien suhde < 1 osoittaa riskitiheyksien suhteen alenemisen lorlatinibin eduksi.

^c Käytettäessä binomijakaumaan perustuvaa eksaktia menetelmää.

Kuva 1. Taudin etenemisestä vapaata elinaikaa kuvaavat Kaplan-Meierin käyrät CROWN-tutkimuksessa (BICR:n arvio)



Lyhenteet: BICR = sokkoutettu riippumaton keskitetty arviointitaho, HR = riskitiheyksien suhde, CI = luottamusväli, n = potilaiden lukumäärä.

Lorlatinibihoitosta saatava hyöty oli samankaltainen eri alaryhmissä riippumatta potilaiden ja sairauden ominaisuuksista lähtötilanteessa, mukaan lukien potilaat, joilla oli lähtötilanteessa keskushermoston etäpesäkkeitä (n = 38, HR = 0,2, 95 %:n luottamusväli: 0,10–0,43) ja joilla ei ollut lähtötilanteessa keskushermoston etäpesäkkeitä (n = 111, HR = 0,32, 95 %:n luottamusväli: 0,20–0,49).

ALK-positiivinen edennyt NSCLC, jota on aikaisemmin hoidettu ALK-kinaasin estäjällä

Vaiheen 1/2 yksihaarisessa monikeskustutkimuksessa A selvitettiin lorlatinibin käyttöä ALK-positiivisessa edenneessä NSCLC:ssä, jota oli aiemmin hoidettu vähintään yhdellä toisen sukupolven ALK-tyrosiinikinaasin estäjällä. Tutkimuksen vaiheeseen 2 otettiin mukaan yhteensä 139 potilasta, joilla oli ALK-positiivinen edennyt NSCLC. Potilaiden tautia oli aiemmin hoidettu vähintään yhdellä toisen sukupolven ALK-tyrosiinikinaasin estäjällä. Potilaat saivat lorlatinibia jatkuvana hoitona suositusannoksella 100 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksen vaiheessa 2 oli objektiivisen vasteen saaneiden osuus (ORR), mukaan lukien intrakraniaalinen ORR (IC-ORR). Vasteen arvioi riippumaton keskitetty arviointitaho (Independent Central Review, ICR) modifioitujen RECIST-kriteerien, versio 1.1, mukaisesti. Toissijaisia päätetapahtumia olivat vasteen kesto (DOR), intrakraniaalinen DOR (IC-DOR), aika kasvainvasteeseen (time-to-tumour response, TTR) ja taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS).

Seuraavassa on listattu demografisia tietoja 139 potilaasta, joilla oli ALK-positiivinen edennyt NSCLC ja joita oli aiemmin hoidettu vähintään yhdellä toisen sukupolven ALK-tyrosiinikinaasin estäjällä: 56 % oli naisia, 48 % valkoihoisia, 38 % aasialaisia ja iän mediaani oli 53 vuotta (vaihteluväli: 29–83 vuotta), 16 % potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita. Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 96 %:lla potilaista 0 tai 1. Aivojen etäpesäkkeitä oli lähtötilanteessa 67 %:lla potilaista. Tutkituista 139 potilaasta 20 % oli saanut aiemmin yhtä ALK-tyrosiinikinaasin estäjää (pois lukien kritsotinibi), 47 % kahta ALK-tyrosiinikinaasin estäjää ja 33 % vähintään kolmea ALK-tyrosiinikinaasin estäjää.

Taulukoissa 4 ja 5 on esitetty tutkimuksen A tehoa koskevat päätulokset.

Taulukko 4. Tutkimuksen A yleiset tehoa koskevat tulokset aiemman hoidon mukaan

Tehon mittari	Yksi aiempi ALK-TKI^a; aikaisempi solunsalpaajahoito oli mahdollinen (n = 28)	Vähintään kaksi aiempaa ALK-TKI:ta; aikaisempi solunsalpaajahoito oli mahdollinen (n = 111)
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus ^b (95 %:n luottamusväli)	42,9 % (24,5–62,8)	39,6 % (30,5–49,4)
Täydellinen vaste, n	1	2
Osittainen vaste, n	11	42
Vasteen kesto		
Mediaani, kuukausia (95 %:n luottamusväli)	5,6 (4,2–NR)	9,9 (5,7–24,4)
Taudin etenemisestä vapaa elinaika		
Mediaani, kuukausia (95 %:n luottamusväli)	5,5 (2,9–8,2)	6,9 (5,4–9,5)

Lyhenteet: ALK = anaplastinen lymfoomakinaasi, n = potilaiden lukumäärä, NR = ei saavutettu, TKI = tyrosiinikinaasin estäjä.

^a Alektinibi, brigatinibi tai seritinibi.

^b Riippumattoman keskitetyn arviointitahon (ICR) mukaan.

Taulukko 5. Tutkimuksen A intrakraniaalista* tehoa koskevat tulokset aiemman hoidon mukaan

Tehon mittari	Yksi aiempi ALK-TKI^a; aikaisempi solunsalpaajahoito oli mahdollinen (n = 9)	Vähintään kaksi aiempaa ALK-TKI:ta; aikaisempi solunsalpaajahoito oli mahdollinen (n = 48)
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus ^b (95 %:n luottamusväli)	66,7 % (29,9–92,5)	52,1 % (37,2–66,7)
Täydellinen vaste, n	2	10
Osittainen vaste, n	4	15
Intrakraniaalisen vasteen kesto		
Mediaani, kuukausia (95 %:n luottamusväli)	NR (4,1–NR)	12,4 (6,0–NR)

Lyhenteet: ALK = anaplastinen lymfoomakinaasi, n = potilaiden lukumäärä, NR = ei saavutettu, TKI = tyrosiinikinaasin estäjä.

* Potilaat, joilla oli lähtötilanteessa vähintään yksi mitattavissa oleva aivojen etäpesäke.

^a Alektinibi, brigatinibi tai seritinibi.

^b Riippumattoman keskitetyn arviointitahon (ICR) mukaan.

Tehon arvioinnissa oli mukana yhteensä 139 potilasta. Niillä 56 potilaalla, joilla ICR vahvisti objektiivisen vasteen, TTR:n mediaani oli 1,4 kuukautta (vaihteluväli: 1,2–16,6 kuukautta). ORR oli aasialaisilla 49,1 % (95 %:n luottamusväli: 35,1–63,2) ja muilla kuin aasialaisilla 31,5 % (95 %:n luottamusväli: 21,1–43,4). Niillä 31 potilaalla, joilla ICR vahvisti objektiivisen intrakraniaalisen kasvainvasteen ja lähtötilanteessa vähintään yhden mitattavissa olevan aivojen etäpesäkkeen, IC-TTR:n mediaani oli 1,4 kuukautta (vaihteluväli: 1,2–16,2 kuukautta). IC-ORR oli aasialaisilla 54,5 % (95 %:n luottamusväli: 32,2–75,6) ja muilla kuin aasialaisilla 46,4 % (95 %:n luottamusväli: 27,5–66,1).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset lorlatinibin käytöstä keuhkosityövän (pienisoluisen ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän) hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lorlatinibin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan nopeasti: T_{max} -arvon mediaani on 1,2 tuntia 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja 2,0 tuntia annettaessa toistuvasti 100 mg kerran vuorokaudessa.

Suun kautta annettujen lorlatinibitablettien keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 80,8 % (90 %:n luottamusväli: 75,7–86,2) verrattuna laskimonsisäiseen antoon.

Lorlatinibin anto runsaasti rasvaa ja kaloreja sisältävän aterian yhteydessä suurensi altistusta 5 % verrattuna paastotilaan. Lorlatinibin voi ottaa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Kun syöpäpotilaille annettiin 100 mg lorlatinibia kerran vuorokaudessa, plasman huippupitoisuuden geometrinen keskiarvo (% variaatiokerroin [CV]) oli 577 (42) ng/ml ja AUC_{24} oli 5 650 (39) ng·h/ml. Oraalisen puhdistuman geometrinen keskiarvo (% CV) oli 17,7 (39) l/h.

Jakautuminen

Lorlatinibi sitoutuu *in vitro* ihmisen plasman proteiineihin 66 %; kohtalainen määrä sitoutuu albumiiniin tai hapan alfa-1-glykoproteiiniin.

Biotransformaatio

Lorlatinibin ensisijaiset metaboliareitit ihmisessä ovat oksidaatio ja glukuronidaatio. *In vitro* -tiedot osoittavat, että lorlatinibi metaboloituu ensisijaisesti CYP3A4:n ja UGT1A4:n välityksellä ja vähäisessä määrin myös CYP2C8:n, CYP2C19:n, CYP3A5:n ja UGT1A3:n välityksellä.

Lorlatinibin päämetaboliitiksi plasmassa on todettu bentsoehappometaboliitti, jota syntyy lorlatinibin amidi- ja aromaattisten eetterisidosten oksidatiivisessa pilkkoutumisessa; tämä metaboliitti vastaa 21 % verenkierrosta mitatusta radioaktiivisuudesta. Tämä oksidatiivisesta pilkkoutumisesta muodostuva metaboliitti on farmakologisesti inaktiivinen.

Eliminaatio

Lorlatinibin puoliintumisaika plasmassa oli 23,6 tuntia 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Lorlatinibin arvioitu efektiivinen puoliintumisaika plasmassa vakaassa tilassa autoinduktion päättymisen jälkeen

oli 14,83 tuntia. Kun suun kautta annettiin radioaktiivisesti leimattu 100 mg:n lorlatinibiannos, keskimäärin 47,7 % radioaktiivisuudesta mitattiin virtsasta ja 40,9 % ulosteista; mitattu kokonaisradioaktiivisuus oli kaiken kaikkiaan keskimäärin 88,6 %.

Pääkomponentti ihmisen plasmassa ja ulosteissa oli muuttumaton lorlatinibi: sitä oli kokonaisradioaktiivisuudesta 44 % plasmassa ja 9,1 % ulosteissa. Alle 1 % muuttumattomasta lorlatinibista mitattiin virtsasta.

Lisäksi lorlatinibi on ihmisen pregnaani X -reseptorin (PXR) ja ihmisen konstitutiivisen androstaanireseptorin (CAR) induktori.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kerta-annoksena annetun lorlatinibin systeeminen altistus (AUC_{inf} ja C_{max}) suureni annoksesta riippuvaisesti annosvälillä 10–200 mg. Vain vähän tietoa on saatavilla annosvälistä 10–200 mg; AUC_{inf} - ja C_{max} -arvoissa ei kuitenkaan todettu poikkeamia lineaarisuudesta kerta-annoksen jälkeen.

Toistuvassa kerran päivässä annostelussa lorlatinibin C_{max} -arvo suureni suhteessa annokseen ja myös AUC_{tau} -arvo suureni, mutta suhteessa hieman vähemmän kuin annos, annosvälillä 10–200 mg kerran päivässä.

Lisäksi vakaan tilan lorlatinibialtistus plasmassa on pienempi kuin kerta-annoksen farmakokinetiikan perusteella olisi odotettavissa, mikä viittaa ajasta riippuvaiseen autoinduktion nettovaikutukseen.

Maksan vajaatoiminta

Koska lorlatinibi metaboloituu maksassa, maksan vajaatoiminta todennäköisesti suurentaa plasman lorlatinibipitoisuutta. Tehdyistä kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joiden ASAT tai ALAT oli $> 2,5 \times ULN$, tai jos syynä oli perussairautena oleva syöpäsairaus, $> 5,0 \times ULN$, tai kokonaisbilirubiini $> 1,5 \times ULN$. Populaatiofarmakokineettiset analyysit ovat osoittaneet, että lorlatinibialtistus ei muuttunut kliinisesti merkittävästi potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta ($n = 50$). Annosmuutoksia ei suositella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Saatavilla ei ole tietoa potilaista, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Alle 1 % annetusta annoksesta todetaan virtsasta muuttumattomana lorlatinibina. Populaatiofarmakokineettiset analyysit ovat osoittaneet, että plasman vakaan tilan lorlatinibialtistus ja C_{max} -arvot suurenevät hieman, jos munuaisten toiminta lähtötilanteessa on heikentynyt. Munuaisten vajaatoimintaa koskevan tutkimuksen perusteella aloitusannoksen muutoksia ei suositella potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (absoluuttinen $eGFR \geq 30$ ml/min; MDRD [Modification of Diet in Renal Disease Study] -kaavalla laskettu $eGFR [ml/min/1,73 m^2] \times$ mitattu kehon pinta-ala/1,73). Tässä tutkimuksessa lorlatinibin AUC_{inf} -arvo suureni vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla (absoluuttinen $eGFR < 30$ ml/min) 41 % verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (absoluuttinen $eGFR \geq 90$ ml/min). Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositellaan pienennettyä lorlatinibiannosta, esim. aloitusannosta 75 mg suun kautta kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2). Tietoja ei ole saatavilla munuaisdialyysihoitoa tarvitsevista potilaista.

Ikä, sukupuoli, etninen tausta, kehonpaino ja fenotyyppi

Populaatiofarmakokineettiset analyysit edennyttä NSCLC:tä sairastavista potilaista ja terveistä vapaaehtoisista tutkittavista osoittavat, että ikä, sukupuoli, etninen tausta, kehonpaino ja fenotyyppi CYP3A5:n ja CYP2C19:n suhteen eivät vaikuta kliinisesti merkittävästi.

Sydämen elektrofysiologia

Tutkimuksessa A Fridericia-kaavalla korjattu absoluuttinen QTc-aika (QTcF) oli 2 potilaalla (0,7 %) > 500 ms ja 5 potilaalla (1,8 %) QTcF muuttui lähtötilanteesta > 60 ms.

Lisäksi kaksisuuntaisessa vaihtovuoroisessa (crossover) tutkimuksessa, johon osallistui 16 tervettä vapaaehtoista tutkittavaa, arvioitiin suun kautta otetun lorlatinibin kerta-annoksen (50 mg, 75 mg ja 100 mg) vaikutusta sekä yhdessä kerran vuorokaudessa otetun 200 mg:n itrakonatsoliannoksen kanssa että ilman itrakonatsoliannosta. Tutkituilla keskimääräisillä lorlatinibipitoisuuksilla ei todettu keskimääräisen QTc-ajan pitenemistä.

Tutkimuksessa A rekisteröitiin EKG 295 potilaasta, jotka saivat lorlatinibin suositusannosta 100 mg kerran vuorokaudessa. Tutkimuspopulaatiosta oli suljettu pois potilaat, joiden QTc-aika oli > 470 ms. Tutkimuspopulaatiossa PR-ajan suurin keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 16,4 ms (kaksisuuntaisen 90 %:n luottamusvälin yläraja 19,4 ms) (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8). Näistä potilaista 7:llä PR-aika oli lähtötilanteessa > 200 ms. Niistä 284 potilaasta, joiden PR-aika oli < 200 ms, 14 %:lla PR-aika piteni \geq 200 ms:iin lorlatinibihoidon aloittamisen jälkeen. PR-ajan piteneminen tapahtui pitoisuudesta riippuvaisesti. Eteis-kammiokatkos ilmeni 1,0 %:lla potilaista.

Annosta voidaan joutua muuttamaan potilaille, joiden PR-aika pitenee (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annon toksisuus

Havaitut merkittävimmät toksisuudet olivat tulehdus monissa kudoksissa (rotilla iho ja kohdunkaula ja koirilla keuhkot, henkitorvi, iho, imusolmukkeet ja/tai suuontelo, mukaan lukien alaleukaluu; tähän liittyi valkosolun määrän, fibrinogeeni- ja/tai globuliinipitoisuuksien kohoamista ja albumiinipitoisuuden pienenemistä) sekä muutokset haimassa (tähän liittyi amylaasi- ja lipaasipitoisuuksien kohoamista), hepatobiliaarisessa järjestelmässä (tähän liittyi maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista), urosten lisääntymiselimissä, verenkiertojärjestelmässä, munuaisissa ja maha-suolikanavassa, ääreis- ja keskushermostossa (kognitiivisen toiminnan mahdollinen heikkeneminen) annoksella, joka vastaa ihmisen kliinistä altistusta suositusannostuksella. Eläimillä havaittiin myös verenpaineen ja syketiheyden sekä QRS-kompleksin ja PR-ajan muutoksia akuutin annostelun jälkeen (altistus C_{max} -arvon perusteella noin 2,6-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen ihmisellä 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen). Kaikki kohde-elinten löydökset korjaantuivat joko osittain tai täysin, lukuun ottamatta maksan sapenjohtimen hyperplasiaa.

Genotoksisuus

Lorlatinibi ei ole mutageeninen, mutta se on aneugeeninen *in vitro* ja *in vivo*. Korkein annostaso (NOAEL), joka ei aiheuta aneuploidiaa, on AUC-arvon perusteella noin 16,5 kertaa suurempi kuin 100 mg:lla saavutettava kliininen altistus ihmisellä.

Karsinogeenisuus

Lorlatinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Lisääntymistoksisuus

Rotalla ja koiralla on havaittu siementiehyiden rappeutumista ja/tai kivesten surkastumista sekä lisäkivesten muutoksia (tulehdus ja/tai vakuolisaatio). Koiralla havaittiin eturauhasessa minimaalista tai lievää rauhasurkastumaa annoksella, joka vastaa ihmisen kliinistä altistusta suositusannostuksella. Urosten lisääntymiselimiin kohdistuneet vaikutukset korjaantuivat joko osittain tai täysin.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä alkio- ja sikiötoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa havaittiin lisääntyntä alkiokuolleisuutta, sikiöpainon pienenemistä ja epämuodostumia. Sikiöiden morfologisia poikkeavuuksia olivat vääntyneet raajat, ylimääräiset varpaat, vatsahalkio, epämuodostuneet munuaiset, kupumainen pää, korkea suulaki ja aivokammioiden laajentuma. Pienin annos, jolle altistuminen aiheutti eläimille alkio- ja sikiövaikutuksia, vastasi AUC-arvon perusteella 100 mg:lla saavutettavaa kliinistä altistusta ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kalsiumvetyfosfaatti
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Makrogoli
Triasetiini
Titaanidioksidi (E171)
Musta rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskootti)

OPA/Al/PVC-läpipainopakkaukset, joissa on alumiinifoliotausta. Läpipainolevyssä on 10 kalvopäällysteistä tablettia.

Lorviqua 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi pakkaus sisältää 90 kalvopäällysteistä tablettia (9 läpipainolevyä).

Lorviqua 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi pakkaus sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia (3 läpipainolevyä).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6. toukokuuta 2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31. maaliskuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.4.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.