

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lorviqua 25 mg filmdragerade tabletter
Lorviqua 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lorviqua 25 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg lorlatinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 1,58 mg laktosmonohydrat.

Lorviqua 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg lorlatinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 4,20 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Lorviqua 25 mg filmdragerade tabletter

Rund (8 mm) ljusrosa filmdragerad tablett med omedelbar frisättning, med "Pfizer" präglat på ena sidan och "25" och "LLN" på den andra sidan.

Lorviqua 100 mg filmdragerade tabletter

Oval (8,5 x 17 mm) mörkt rosa filmdragerad tablett med omedelbar frisättning, med "Pfizer" präglat på ena sidan och "LLN 100" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lorviqua som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare inte behandlats med ALK-hämmare.

Lorviqua som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC vars sjukdom har progredierat efter:

- alektinib eller ceritinib som första behandling med ALK-tyrosinkinashämmare (TKI) eller
- krizotinib och minst en annan ALK TKI.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med lorlatinib ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av

cancerläkemedel.

Detektering av ALK-positiv NSCLC är ett krav vid valet av patienter som ska behandlas med lorlatinib eftersom dessa är de enda patienter hos vilka man har påvisat nytta med behandlingen. Analysen avseende ALK-positiv NSCLC ska utföras av laboratorier med uppvisad skicklighet i den specifika teknik som används. Felaktig analysteknik kan leda till otillförlitliga testresultat.

Dosering

Rekommenderad dos är 100 mg lorlatinib peroralt en gång dagligen.

Behandlingens längd

Behandling med lorlatinib ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Försenade eller missade doser

Om patienten missar att ta en dos Lorviqua ska den tas så snart patienten kommer ihåg det, såvida det inte återstår mindre än 4 timmar innan det är dags för nästa dos. I det senare fallet ska patienten inte ta den missade dosen. Patienter ska inte ta två doser samtidigt för att kompensera för en missad dos.

Dosjusteringar

Doseringsavbrott eller dosminskning kan krävas beroende på individuell säkerhet och tolerabilitet.

Dosminskningar för lorlatinib sammanfattas nedan.

- Första dosminskningen: 75 mg taget peroralt en gång dagligen
- Andra dosminskningen: 50 mg taget peroralt en gång dagligen

Lorlatinib ska sättas ut permanent om patienten inte tolererar en 50 mg-dos peroralt en gång dagligen.

Rekommenderade dosjusteringar vid toxicitet och till patienter som utvecklar atrioventrikulärt (AV-) block anges i tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderad justering av lorlatinibdosen vid biverkningar

Biverkning ^a	Lorlatinibdos
Hyperkolesterolemi eller hypertriglyceridemi	
Lindrig hyperkolesterolemi (kolesterol mellan ULN och 300 mg/dl eller mellan ULN och 7,75 mmol/l)	Sätt in eller modifiera lipidsänkande behandling ^b i enlighet med respektive förskrivningsanvisning. Fortsätt med samma dos lorlatinib.
<u>ELLER</u>	
Måttlig hyperkolesterolemi (kolesterol mellan 301 och 400 mg/dl eller mellan 7,76 och 10,34 mmol/l)	
<u>ELLER</u>	
Lindrig hypertriglyceridemi (triglycerider mellan 150 och 300 mg/dl eller mellan 1,71 och 3,42 mmol/l)	Sätt in eller modifiera lipidsänkande behandling ^b i enlighet med respektive förskrivningsanvisning. Fortsätt med samma dos lorlatinib.
<u>ELLER</u>	
Måttlig hypertriglyceridemi (triglycerider mellan 301 och 500 mg/dl eller mellan 3,43 och 5,7 mmol/l)	
Allvarlig hyperkolesterolemi (kolesterol mellan 401 och 500 mg/dl eller mellan 10,35 och 12,92 mmol/l)	Sätt in lipidsänkande behandling ^b ; om patienten redan står på lipidsänkare ökas dosen av den behandlingen ^b i enlighet med respektive förskrivningsanvisning.

Biverkning^a	Lorlatinibdos
<u>ELLER</u> Allvarlig hypertriglyceridemi (triglycerider mellan 501 och 1 000 mg/dl eller mellan 5,71 och 11,4 mmol/l)	Alternativt övergå till annan lipidsänkande behandling ^b . Fortsätt med samma dos lorlatinib utan avbrott.
Livshotande hyperkolesterolemi (kolesterol över 500 mg/dl eller över 12,92 mmol/l)	Sätt in lipidsänkande behandling ^b eller öka dosen av den behandlingen ^b i enlighet med respektive förskrivningsanvisning. Alternativt övergå till annan lipidsänkande behandling ^b . Gör uppehåll med lorlatinib tills hyperkolesterolemin och/eller hypertriglyceridemin gått tillbaka till måttlig eller lindrig svårighetsgrad.
<u>ELLER</u> Livshotande hypertriglyceridemi (triglycerider över 1 000 mg/dl eller över 11,4 mmol/l)	Sätt sedan åter in lorlatinib med samma dos och med maximal lipidsänkande behandling ^b i enlighet med respektive förskrivningsanvisning. Om allvarlig hyperkolesterolemi och/eller hypertriglyceridemi återkommer trots maximal lipidsänkande behandling ^b i enlighet med respektive förskrivningsanvisning ska lorlatinib minskas med 1 dossteg.
Effekter på centrala nervsystemet (CNS) (inkluderar psykotiska effekter och förändring av kognition, sinnesstämning, psykiskt tillstånd eller tal)	
Grad 2: Måttlig <u>ELLER</u> Grad 3: Allvarlig	Gör uppehåll i behandlingen tills toxiciteten är grad 1 eller lägre. Återuppta sedan lorlatinib minskat med 1 dossteg.
Grad 4: Livshotande/omedelbar intervention indicerad	Sätt ut lorlatinib permanent.
Förhöjt lipas/amylas	
Grad 3: Allvarlig <u>ELLER</u> Grad 4: Livshotande/omedelbar intervention indicerad	Gör uppehåll med lorlatinib tills lipas eller amylas återgått till baslinjevärdet. Återuppta sedan lorlatinib minskat med 1 dossteg.
Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit	
Grad 1: Lindrig <u>ELLER</u> Grad 2: Måttlig	Gör uppehåll med lorlatinib tills symtomen gått tillbaka till baslinjevärdet och överväg att sätta in kortikosteroider. Återuppta lorlatinib minskat med 1 dossteg. Sätt ut lorlatinib permanent om ILD/pneumonit återkommer eller inte går tillbaka efter 6 veckors uppehåll med lorlatinib och steroidbehandling.
Grad 3: Allvarlig <u>ELLER</u> Grad 4: Livshotande/omedelbar intervention indicerad	Sätt ut lorlatinib permanent.

Biverkning^a	Lorlatinibdos
Förlängt PR-intervall/atrioventrikulärt (AV-) block	
AV-block grad I: Asymtomatiskt	Fortsätt med samma dos lorlatinib utan avbrott. Överväg effekterna av samtidig medicinering, analysera och korrigerar elektrolytbalanser som kan förlänga PR-intervallet. Monitorera noga EKG/symtom som potentiellt kan vara relaterade till AV-block.
AV-block grad I: Symtomatiskt	Gör uppehåll med lorlatinib. Överväg effekterna av samtidig medicinering, analysera och korrigerar elektrolytbalanser som kan förlänga PR-intervallet. Monitorera noga EKG/symtom som potentiellt kan vara relaterade till AV-block. Om symtomen går tillbaka, fortsätt med lorlatinib minskat med 1 dossteg.
AV-block grad II: Asymtomatiskt	Gör uppehåll med lorlatinib. Överväg effekterna av samtidig medicinering, analysera och korrigerar elektrolytbalanser som kan förlänga PR-intervallet. Monitorera noga EKG/symtom som potentiellt kan vara relaterade till AV-block. Om efterföljande EKG inte visar något AV-block grad II återupptas lorlatinib minskat med 1 dossteg.
AV-block grad II: Symtomatiskt	Gör uppehåll med lorlatinib. Överväg effekterna av samtidig medicinering, analysera och korrigerar elektrolytbalanser som kan förlänga PR-intervallet. Remittera till hjärtobservation och övervakning. Överväg placering av pacemaker om symtomatiskt AV-block kvarstår. Om symtom och AV-block grad II går tillbaka helt eller patienten blir asymtomatisk med AV-block grad I återupptas lorlatinib minskat med 1 dossteg.
Komplett AV-block.	Gör uppehåll med lorlatinib. Överväg effekterna av samtidig medicinering, analysera och korrigerar elektrolytbalanser som kan förlänga PR-intervallet. Remittera till hjärtobservation och övervakning. Placering av pacemaker kan vara indicerat vid svåra symtom på grund av AV-block. Vid kvarstående AV-block kan permanent pacemaker övervägas. Om pacemaker placeras ska behandling med lorlatinib återupptas med full dos. Om ingen pacemaker placeras återupptas lorlatinib minskat med 1 dossteg först när symtomen gått tillbaka och PR-intervallet understiger 200 msek.
Hypertoni	
Grad 3 (SBT högre än eller lika med 160 mm Hg eller DBT högre än eller lika med 100 mm Hg; medicinsk intervention indicerad; mer än ett blodtryckssänkande läkemedel eller mer intensiv behandling än tidigare indicerat)	Gör uppehåll med lorlatinib tills hypertonin har återgått till grad 1 eller lägre (SBT lägre än 140 mm Hg och DBT lägre än 90 mm Hg) och återuppta sedan behandlingen med lorlatinib i samma dos. Om hypertoni av grad 3 återkommer, gör uppehåll med lorlatinib tills hypertonin har återgått till grad 1 eller lägre och återuppta sedan behandlingen med sänkt dos.

Biverkning^a	Lorlatinibdos
	Om adekvat kontroll av hypertenin inte kan uppnås med optimal medicinsk behandling ska lorlatinib sättas ut permanent.
Grad 4 (livshotande följder, omedelbar intervention indicerad)	Gör uppehåll med lorlatinib tills hypertenin har återgått till grad 1 eller lägre, och återuppta sedan behandlingen med sänkt dos eller sätt ut lorlatinib permanent. Om hypertoni av grad 4 återkommer ska lorlatinib sättas ut permanent.
Hyperglykemi	
Grad 3 <u>ELLER</u> Grad 4 (ihållande hyperglykemi över 250 mg/dl trots optimal anti-hyperglykemisk behandling)	Gör uppehåll med lorlatinib tills hyperglykemin är adekvat kontrollerad och återuppta sedan behandlingen med lorlatinib med nästa lägre dos. Om adekvat hyperglykemisk kontroll inte kan uppnås med optimal medicinsk behandling ska lorlatinib sättas ut permanent.
Övriga biverkningar	
Grad 1: Lindrig <u>ELLER</u> Grad 2: Måttlig	Överväg att antingen avstå från dosjustering eller att sänka med 1 dossteg, enligt klinisk bedömning.
Grad 3 eller högre: Allvarlig	Gör uppehåll i behandlingen med lorlatinib tills återgång av symtomen till grad 2 eller lägre eller till baslinjevärdet. Återuppta sedan lorlatinib minskat med 1 dossteg.

Förkortningar: CNS=centrala nervsystemet; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; DBT=diastoliskt blodtryck; EKG=elektrokardiogram; HMG CoA=3-hydroxy-3-metylglutaryl coenzym A; NCI=National Cancer Institute; SBT=systoliskt blodtryck; ULN=övre normalgränsen.

^a Gradindelning baserad på NCI CTCAE-klasser.

^b Lipidsänkande behandling kan bestå av: HMG CoA-reduktashämmare, nikotinsyra, fibrinsyraderivat eller etylestrar av omega 3-fettsyror.

Starka cytokrom P-450 (CYP-) 3A4/5-hämmare

Samtidig användning av lorlatinib och läkemedel som är starka CYP3A4/5-hämmare samt produkter innehållande grapefruktjuice kan öka plasmakoncentrationen av lorlatinib. Ett alternativt samtidigt läkemedel med mindre potential att hämma CYP3A4/5 ska övervägas (se avsnitt 4.5). Om en stark CYP3A4/5-hämmare måste ges samtidigt ska startdosen för lorlatinib reduceras från 100 mg en gång dagligen till 75 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.5 och 5.2). Om samtidig användning av starka CYP3A4/5-hämmare avbryts ska lorlatinib återupptas med den dos som användes innan den starka CYP3A4/5-hämmaren sattes in och efter en washout-period på 3 till 5 halveringstider för den starka CYP3A4/5-hämmaren.

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

På grund av de begränsade data som finns för denna population kan inga dosrekommendationer ges för patienter från 65 års ålder (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs till patienter med normal njurfunktion eller lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion [absolut uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR): ≥ 30 ml/min]. En minskad dos av lorlatinib rekommenderas till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (absolut

eGFR < 30 ml/min), t.ex. en startdos på 75 mg tagen peroralt en gång dagligen (se avsnitt 5.2). Det finns ingen tillgänglig information för patienter som står på njurdialys.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering rekommenderas inte till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. En minskad startdos av lorlatinib rekommenderas till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) från 100 mg till 50 mg peroralt en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för lorlatinib för pediatrika patienter under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Lorviqua är avsett för oral användning.

Patienterna ska uppmanas att ta sin dos lorlatinib vid ungefär samma tid varje dag, med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Tabletterna ska sväljas hela (de får inte tuggas, krossas eller delas före nedsväljning). Tabletterna ska inte tas om de är trasiga, spruckna eller på annat vis inte intakta.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot lorlatinib eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning av starka CYP3A4/5-inducerare (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Hyperlipidemi

Användning av lorlatinib har satts i samband med förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden i serum (se avsnitt 4.8). Mediantiden för uppkomst av allvarligt förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden i serum är 201 dagar (intervall: 29 till 729 dagar) respektive 127 dagar (intervall: 15 till 1 367 dagar). Serumkolesterol och -triglycerider ska övervakas innan lorlatinib sätts in, 2, 4 och 8 veckor efter behandlingsstarten och därefter regelbundet. Sätt in eller öka dosen av lipidsänkande läkemedel om det är indicerat (se avsnitt 4.2).

Effekter på centrala nervsystemet

Effekter på centrala nervsystemet (CNS) har observerats hos patienter som får lorlatinib, såsom psykotiska effekter och förändring av kognitiva funktioner, sinnesstämning, psykiskt tillstånd eller tal (se avsnitt 4.8). Dosjustering eller utsättning av behandlingen kan krävas för patienter med CNS-påverkan (se avsnitt 4.2).

Atrioventrikulärt block

Lorlatinib har studerats i en population där patienter med andra eller tredje gradens AV-block (såvida de inte hade pacemaker) eller med AV-block av någon grad med PR-intervall på > 220 msek, var exkluderade. Förlängt PR-intervall och AV-block har rapporterats hos patienter som får lorlatinib (se avsnitt 5.2). Kontrollera elektrokardiogrammet (EKG) innan lorlatinib sätts in och därefter en gång i månaden, särskilt hos patienter med tillstånd som predisponerar för kliniskt signifikanta hjärtbiverkningar. Dosjustering kan krävas för patienter som utvecklar AV-block (se avsnitt 4.2).

Nedsatt vänsterkammarejektionsfraktion

Nedsättning av vänster kammarejektionsfraktion (LVEF) har rapporterats hos patienter som fått lorlatinib och som genomgått LVEF-bedömning vid baslinjen och minst en gång därefter. Utifrån

tillgängliga data från kliniska studier är det inte möjligt att fastställa ett orsakssamband mellan effekter på förändringar i hjärtkontraktiliteten och lorlatinib. Hos patienter med kardiella riskfaktorer eller tillstånd som kan påverka LVEF ska hjärtövervakning inklusive LVEF-bedömning vid baslinjen och under behandlingen övervägas. Hos patienter som utvecklar relevanta kardiella tecken/symtom under behandlingen ska hjärtövervakning inklusive LVEF-bedömning övervägas.

Förhöjt lipas och amylas

Förhöjt lipas och/eller amylas har förekommit hos patienter som får lorlatinib (se avsnitt 4.8). Mediantiden för uppkomst av förhöjt lipas och amylas i serum är 169 dagar (intervall: 1 till 1 755 dagar) respektive 158 dagar (intervall: 1 till 1 932 dagar). Hänsyn ska tas till risken för pankreatit hos patienter som får lorlatinib på grund av samtidig hypertriglyceridemi och/eller en potentiell medfödd mekanism. Patienterna ska övervakas avseende förhöjda lipas- och amylasvärden innan behandlingen med lorlatinib påbörjas och därefter regelbundet efter klinisk bedömning (se avsnitt 4.2).

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Svåra eller livshotande lungbiverkningar som överensstämmer med ILD/pneumonit har förekommit med lorlatinib (se avsnitt 4.8). Alla patienter som får förvärrade andningssymtom som tyder på ILD/pneumonit (t.ex. dyspné, hosta och feber) ska utredas omgående avseende ILD/pneumonit. Lorlatinib ska avbrytas tillfälligt och/eller permanent, beroende på svårighetsgraden (se avsnitt 4.2).

Hypertoni

Hypertoni har rapporterats hos patienter som får lorlatinib (se avsnitt 4.8). Blodtrycket ska kontrolleras före insättning av lorlatinib. Blodtrycket ska kontrolleras efter två veckor och därefter minst en gång i månaden under behandling med lorlatinib. Gör uppehåll med lorlatinib och återuppta med sänkt dos eller sätt ut permanent beroende på svårighetsgrad (se avsnitt 4.2).

Hyperglykemi

Hyperglykemi har förekommit hos patienter som får lorlatinib (se avsnitt 4.8). Fastande serumglukos ska bedömas före insättning av lorlatinib och därefter kontrolleras regelbundet enligt nationella riktlinjer. Gör uppehåll med lorlatinib och återuppta med sänkt dos eller sätt ut permanent beroende på svårighetsgrad (se avsnitt 4.2).

Läkemedelsinteraktioner

I en studie på friska frivilliga personer hade samtidig användning av lorlatinib och rifampin, en stark CYP3A4/5-inducerare, lett till en ökning av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) utan någon ökning av totalt bilirubin eller alkaliskt fosfat (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av starka CYP3A4/5-inducerare är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.5). Inga kliniskt betydelsefulla förändringar i leverfunktionstester sågs hos friska frivilliga forskningspersoner efter att de fått en kombination bestående av lorlatinib och den måttliga CYP3A4/5-induceraren modafinil (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av lorlatinib och CYP3A4/5-substrat med snävt terapeutiskt index, bland annat alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, hormonella preventivmedel, pimozid, kinidin, sirolimus och takrolimus, ska undvikas eftersom koncentrationen av dessa läkemedel kan sänkas av lorlatinib (se avsnitt 4.5).

Fertilitet och graviditet

Under behandling med lorlatinib och i minst 14 veckor efter den sista dosen måste manliga patienter med kvinnliga fertila partners använda effektiva preventivmedel, bland annat kondom, och manliga patienter med gravid partner måste använda kondom (se avsnitt 4.6). Den manliga fertiliteten kan vara

nedsatt under behandling med lorlatinib (se avsnitt 5.3). Män bör söka rådgivning om effektiva fertilitetsbevarande åtgärder före behandlingen. Fertila kvinnor ska informeras om att graviditet ska undvikas under tiden de behandlas med lorlatinib. En mycket effektiv icke-hormonell preventivmetod måste användas av kvinnliga patienter under behandlingen med lorlatinib, eftersom lorlatinib kan göra hormonella preventivmedel ineffektiva (se avsnitt 4.5 och 4.6). Om det är omöjligt att undvika en hormonell preventivmetod måste kondom användas i kombination med den hormonella metoden. Användning av effektivt preventivmedel måste fortsätta i minst 35 dagar efter slutförd behandling (se avsnitt 4.6). Det är inte känt om lorlatinib påverkar kvinnors fertilitet.

Laktosintolerans

Detta läkemedel innehåller laktos som hjälpämne. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Natriumdiet

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 25 mg eller 100 mg tablett. Patienter på låg natriumdiet bör informeras om att denna produkt är näst intill ”natriumfri”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

In vitro data visar att lorlatinib främst metaboliseras av CYP3A4 och uridindifosfat-glukuronosyltransferas (UGT)1A4, och i mindre omfattning av CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 och UGT1A3.

Andra läkemedels effekt på lorlatinib

CYP3A4/5-inducerare

Rifampin, en stark inducerare av CYP3A4/5, administrerad oralt i doser om 600 mg en gång dagligen i 12 dagar, minskade genomsnittligt area under kurvan (AUC_{inf}) för lorlatinib med 85 % och C_{max} med 76 % efter en oral engångsdos om 100 mg lorlatinib till friska frivilliga deltagare; även öknings av ASAT och ALAT observerades. Samtidig administrering av lorlatinib och starka CYP3A4/5-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin och johannesört) kan minska plasmakoncentrationen av lorlatinib. Samtidig användning av starka CYP3A4/5-inducerare och lorlatinib är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4). Inga kliniskt betydelsefulla förändringar i leverfunktionstester sågs efter administrering av en kombination bestående av en oral enkeldos om 100 mg lorlatinib och den måttliga CYP3A4/5-induceraren modafinil (400 mg en gång dagligen i 19 dagar) hos friska frivilliga forskningspersoner. Samtidig användning av modafinil hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på lorlatinibs farmakokinetik.

CYP3A4/5-hämmare

Itrakonazol, en stark hämmare av CYP3A4/5, administrerad oralt i doser om 200 mg en gång dagligen i 5 dagar, ökade genomsnittlig AUC_{inf} för lorlatinib med 42 % och C_{max} med 24 % efter en peroral engångsdos om 100 mg lorlatinib till friska frivilliga deltagare. Samtidig administrering av lorlatinib och starka CYP3A4/5-hämmare (t.ex. boceprevir, kobicistat, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, troleandomycin, vorikonazol, ritonavir, paritaprevir i kombination med ritonavir och ombitasvir och/eller dasabuvir, och ritonavir i kombination med antingen elvitegravir, indinavir, lopinavir eller tipranavir) kan öka plasmakoncentrationen av lorlatinib. Även produkter med grapefrukt kan öka plasmakoncentrationen av lorlatinib och ska undvikas. Ett alternativt läkemedel med mindre potential att hämma CYP3A4/5 ska övervägas. Om en stark CYP3A4/5-hämmare måste administreras samtidigt rekommenderas sänkning av lorlatinibdosen (se avsnitt 4.2).

Effekt av lorlatinib på andra läkemedel

CYP3A4/5-substrat

In vitro-studier indikerar att lorlatinib är en tidsberoende hämmare såväl som inducerare av CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg peroralt en gång dagligen i 15 dagar minskade AUC_{inf} med 61 % och C_{max} med 50 % för en peroral engångsdos om 2 mg midazolam (ett känsligt CYP3A-substrat). Följaktligen är lorlatinib en måttlig inducerare av CYP3A. Samtidig administrering av lorlatinib och CYP3A4/5-substrat med snävt terapeutiskt index, bland annat alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, hormonella preventivmedel, pimozid, kinidin, sirolimus och takrolimus, ska därför undvikas eftersom koncentrationen av dessa läkemedel kan sänkas av lorlatinib (se avsnitt 4.4).

CYP2B6-substrat

Lorlatinib 100 mg en gång dagligen i 15 dagar minskade AUC_{inf} och C_{max} för en peroral engångsdos om 100 mg bupropion (ett kombinerat CYP2B6- och CYP3A4-substrat) med 49,5 % respektive 53 %. Följaktligen är lorlatinib en svag inducerare av CYP2B6 och ingen dosjustering är nödvändig när lorlatinib används i kombination med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2B6.

CYP2C9-substrat

Lorlatinib 100 mg en gång dagligen i 15 dagar minskade AUC_{inf} och C_{max} för en peroral engångsdos om 500 mg tolbutamid (ett känsligt CYP2C9-substrat) med 43 % respektive 15 %. Följaktligen är lorlatinib en svag inducerare av CYP2C9 och ingen dosjustering är nödvändig för läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2C9. Patienter ska dock övervakas vid samtidig behandling med läkemedel med smalt terapeutiskt index som metaboliseras av CYP2C9 (t.ex. kumarinantikoagulantia).

UGT-substrat

Lorlatinib 100 mg en gång dagligen i 15 dagar minskade AUC_{inf} och C_{max} för en peroral engångsdos om 500 mg paracetamol (ett UGT-, SULT- samt CYP1A2-, 2A6-, 2D6- och 3A4-substrat) med 45 % respektive 28 %. Följaktligen är lorlatinib en svag inducerare av UGT och ingen dosjustering är nödvändig för läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av UGT. Patienter ska dock övervakas vid samtidig behandling med läkemedel med smalt terapeutiskt index som metaboliseras av UGT.

P-glykoproteinsubstrat

Lorlatinib 100 mg en gång dagligen i 15 dagar minskade AUC_{inf} och C_{max} för en peroral engångsdos om 60 mg fexofenadin (ett känsligt P-glykoproteinsubstrat [P-gp]) med 67 % respektive 63 %. Följaktligen är lorlatinib en måttlig inducerare av P-gp. Läkemedel som är P-gp-substrat med smalt terapeutiskt index (t.ex. digoxin, dabigatranetexilat) ska användas med försiktighet i kombination med lorlatinib på grund av sannolikheten för minskade plasmakoncentrationer för dessa substrat.

In vitro-studier av hämning och induktion av andra CYP-enzym

In vitro har lorlatinib låg potential att orsaka läkemedelsinteraktioner genom induktion av CYP1A2.

In vitro-studier av andra transportproteiner än P-gp

In vitro-studier indikerade att lorlatinib kan ha potential att hämma BCRP (magtarmkanalen), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 och OAT3 i kliniskt relevanta koncentrationer. Lorlatinib ska användas med försiktighet i kombination med substrat för BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 och OAT3 eftersom kliniskt relevanta förändringar i plasmaexponeringen för dessa substrat inte kan uteslutas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel till män och kvinnor

Fertila kvinnor ska informeras om att graviditet ska undvikas under tiden de behandlas med lorlatinib. En mycket effektiv icke-hormonell preventivmetod måste användas av kvinnliga patienter under behandlingen med lorlatinib, eftersom lorlatinib kan göra hormonella preventivmedel ineffektiva (se avsnitt 4.4 och 4.5). Om det är omöjligt att undvika en hormonell preventivmetod måste kondom användas i kombination med den hormonella metoden. Användning av effektivt preventivmedel måste fortsätta i minst 35 dagar efter slutförd behandling.

Under behandling med lorlatinib och i minst 14 veckor efter den sista dosen måste manliga patienter med kvinnliga fertila partners använda effektiva preventivmedel, bland annat kondom, och manliga patienter med gravid partner måste använda kondom.

Graviditet

Djurstudier har visat embryofetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Det finns inga data från användningen av lorlatinib hos gravida kvinnor. Lorlatinib kan orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna.

Lorlatinib rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om lorlatinib och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Lorlatinib ska inte användas under amning. Amning ska avbrytas under behandlingen med lorlatinib och i 7 dagar efter den sista dosen.

Fertilitet

Baserat på icke-kliniska säkerhetsresultat kan fertiliteten hos män vara nedsatt under behandling med lorlatinib (se avsnitt 5.3). Det är inte känt om lorlatinib påverkar kvinnors fertilitet. Män bör söka rådgivning om effektiva fertilitetsbevarande åtgärder före behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lorlatinib har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet ska iakttas vid framförande av fordon eller användning av maskiner eftersom CNS-påverkan är möjlig (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som oftast rapporterats är hyperkolesterolemi (79,0 %), hypertriglyceridemi (67,5 %), ödem (55,4 %), perifer neuropati (44,2 %), trötthet (30,7 %), viktökning (29,8 %), artralgi (27,8 %), kognitiva effekter (27,4 %), diarré (22,7 %) och effekter på sinnesstämningen (21,4 %).

Allvarliga biverkningar rapporterades hos 9,1 % av patienterna som fick lorlatinib. De vanligaste allvarliga biverkningarna var kognitiva effekter och pneumonit.

Dosminskning på grund av biverkningar förekom hos 20,1 % av patienterna som fick lorlatinib. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosminskning var ödem, kognitiva effekter och perifer neuropati. Permanent utsättning av behandlingen på grund av biverkningar förekom hos 4,0 % av

patienterna som fick lorlatinib. De vanligaste biverkningarna som ledde till permanent utsättning var kognitiva effekter, perifer neuropati, pneumonit och psykotiska effekter.

Tabell över biverkningar

I tabell 2 redovisas biverkningar som förekom hos 547 vuxna patienter med avancerad NSCLC som behandlades med lorlatinib 100 mg en gång dagligen i studie A (N=327), studie CROWN (N=149) och studie B (N=71).

Biverkningarna i tabell 2 redovisas per organsystem och frekvenskategori, den senare definierad som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom respektive frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter minskande medicinsk allvarlighetsgrad.

Tabell 2. Biverkningar

Organsystem och biverkning	Frekvenskategori	Alla grader %	Grad 3–4 %
Blodet och lymfsystemet Anemi	Mycket vanliga	19,6	4,4
Metabolism och nutrition Hyperkolesterolemi ^a Hypertriglyceridemi ^b Hyperglykemi	Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga	79,0 67,5 9,7	19,2 20,3 3,7
Psykiatriska tillstånd Effekter på sinnesstämning ^c Psykotiska effekter ^d Förändringar av psykiskt tillstånd	Mycket vanliga Vanliga Vanliga	21,4 6,9 1,1	1,3 0,9 0,9
Centrala och perifera nervsystemet Kognitiva effekter ^e Perifer neuropati ^f Huvudvärk Taleffekter ^g	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga	27,4 44,2 18,6 8,2	3,5 2,6 0,7 0,7
Ögon Synstörningar ^h	Mycket vanliga	16,1	0,2
Blodkärl Hypertoni	Mycket vanliga	14,8	6,0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Pneumonit ⁱ	Vanliga	2,4	0,7
Magtarmkanalen Diarré Illamående Förstoppning	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga	22,7 17,6 16,8	1,8 0,9 0,2
Hud och subkutan vävnad Hudutslag ^j	Mycket vanliga	14,6	0,2
Njurar och urinvägar Proteinuri	Vanliga	3,7	0,4
Muskuloskeletala systemet och bindväv Artralgi Myalgi ^k	Mycket vanliga Mycket vanliga	27,8 15,0	0,7 0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Ödem ^l Trötthet ^m	Mycket vanliga Mycket vanliga	55,4 30,7	2,9 1,1

Organsystem och biverkning	Frekvenskategori	Alla grader %	Grad 3-4 %
Undersökningar och provtagningar			
Viktökning	Mycket vanliga	29,8	11
Förhöjt lipas	Mycket vanliga	12,8	6,8
Förhöjt amylas	Mycket vanliga	11,3	2,7
PR-förlängning i elektrokardiogram	Mindre vanliga	0,7	0

Biverkningar som representerar samma medicinska begrepp eller tillstånd har grupperats och rapporteras som en enda biverkning i tabellen ovan. Termer som faktiskt rapporterats i studier och bidrar till den relevanta biverkningen anges inom parentes nedan.

- ^a Hyperkolesterolemi (inkluderar förhöjt blodkolesterol, hyperkolesterolemi).
- ^b Hypertriglyceridemi (inkluderar förhöjda triglycerider i blodet, hypertriglyceridemi).
- ^c Effekter på sinnesstämning (inkluderar affektiv sjukdom, affektiv labilitet, aggression, agitation, vrede, ångest, bipolär sjukdom typ 1, nedstämdhet, depression, depressiva symtom, eufori, irritabilitet, mani, förändrad sinnesstämning, humörsvängningar, panikattacker, personlighetsförändring, stress).
- ^d Psykotiska effekter (inkluderar hörselhallucination, hallucination, synhallucination).
- ^e Kognitiva effekter (inkluderar händelser från organsystemet "Centrala och perifera nervsystemet": amnesi, kognitiv störning, demens, uppmärksamhetsstörning, försämrat minne, psykisk funktionsnedsättning; och inkluderar även händelser från organsystemet "Psykiska störningar": uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet, förvirringstillstånd, delirium, desorientering, lässvårigheter). Bland dessa effekter rapporterades termer från organsystemet "Centrala och perifera nervsystemet" oftare än termer från organsystemet "Psykiska störningar".
- ^f Perifer neuropati (inkluderar brännande känsla, dysestesi, parestesi, gångstörning, hypestesi, motorisk dysfunktion, muskelsvaghet, neuralgi, perifer neuropati, neurotoxicitet, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati, peroneal pares, sensoriska störningar).
- ^g Taleffekter (dysartri, långsamt tal, talstörning).
- ^h Synstörningar (inkluderar diplopi, fotofobi, fotopsi, dimsyn, försämrad synskärpa, synnedsättning, glaskroppsgrumling).
- ⁱ Pneumonit (inkluderar interstitiell lungsjukdom, lungopacitet, pneumonit).
- ^j Hudutslag (inkluderar akneliknande dermatit, makulopapulärt hudutslag, pruritiskt hudutslag, hudutslag).
- ^k Myalgi (inkluderar muskuloskeletal smärta, myalgi).
- ^l Ödem (inkluderar generaliserat ödem, ödem, perifert ödem, perifer svullnad, svullnad).
- ^m Trötthet (inkluderar asteni, trötthet).

Beskrivning av valda biverkningar

Hyperkolesterolemi/hypertriglyceridemi

Biverkningar i form av förhöjt kolesterol eller triglycerider i serum rapporterades hos 79,0 % respektive 67,5 % av patienterna. Dessa biverkningar var lindriga eller måttliga hos 59,8 % respektive 47,2 % av patienterna (se avsnitt 4.4). Mediantiden till debut av hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi var 15 dagar (intervall: 1 till 1 921 dagar) respektive 16 dagar (intervall: 1 till 1 921 dagar). Mediandurationen för hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi var 526 respektive 519 dagar.

Effekter på centrala nervsystemet

CNS-biverkningar var främst kognitiva effekter (27,4 %), effekter på sinnesstämning (21,4 %), taleffekter (8,2 %) och psykotiska effekter (6,9 %), och var i allmänhet lindriga, övergående och spontant reversibla när uppehåll gjordes i doseringen och/eller dosen sänktes (se avsnitt 4.2 och 4.4). Den vanligaste kognitiva effekten oavsett grad var försämrat minne (10,8 %), och de vanligaste reaktionerna av grad 3 eller 4 var förvirringstillstånd och kognitiv störning (1,6 % respektive 0,7 %). Den vanligaste effekten på sinnesstämningen oavsett grad var ångest (7,3 %), och de vanligaste reaktionerna av grad 3 eller 4 var irritabilitet (0,7 %), depression (0,4 %), ångest, agitation och bipolär sjukdom typ I (0,2 % vardera). Den vanligaste taleffekten oavsett grad var dysartri (3,8 %) och reaktionerna av grad 3 eller 4 var dysartri (0,4 %), långsamt tal och talstörning (0,2 % vardera). Den vanligaste psykotiska effekten oavsett grad var hallucination (2,7 %) och de vanligaste reaktionerna av grad 3 eller 4 var hörselhallucination, synhallucination, vanföreställning, akut psykos och schizofreni (0,2 % vardera). Mediantiden till debut av kognitiva effekter, effekter på sinnesstämning, taleffekter

och psykotiska effekter var 129, 57, 58 respektive 27 dagar. Mediandurationen för kognitiva effekter, effekter på sinnesstämning, taleffekter och psykotiska effekter var 270, 145, 147 respektive 84 dagar.

Hypertoni

Biverkningar i form av hypertoni rapporterades hos 14,8 % av patienterna i studie A, CROWN (B7461006) och studie B (B7461027). Dessa biverkningar var lindriga eller måttliga hos 8,8 % av patienterna (se avsnitt 4.4). Mediantiden till debut av hypertoni var 295 dagar (intervall: 1 till 1 990 dagar). Mediandurationen för hypertoni var 505 dagar.

Hyperglykemi

Biverkningar i form av hyperglykemi rapporterades hos 9,7 % av patienterna i studie A, CROWN (B7461006) och studie B (B7461027). Dessa biverkningar var lindriga eller måttliga hos 6,0 % av patienterna (se avsnitt 4.4). Mediantiden till debut av hyperglykemi var 148 dagar (intervall: 1 till 1 637 dagar). Mediandurationen för hyperglykemi var 118 dagar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Behandling av överdosering av läkemedlet består av allmänna stödjande åtgärder. Med tanke på den dosberoende effekten på PR-intervallet rekommenderas EKG-övervakning. Det finns ingen antidot mot lorlatinib.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01ED05

Verkningsmekanism

Lorlatinib är en selektiv adenosintrifosfat (ATP)-kompetitiv hämmare av ALK och c-ros onkogen 1 (ROS1) tyrosinkinaser.

I icke-kliniska studier var lorlatinib en hämmare av katalytiska aktiviteter hos icke-muterat ALK och kliniskt relevanta ALK-muterade kinaser i analyser av rekombinanta enzymer och i cellbaserade analyser. Lorlatinib uppvisade markant antitumöraktivitet hos möss med tumörxenograft som uttryckte fusion mellan EML4 (echinoderm microtubule associate protein like 4) och ALK-variant 1 (v1), med ALK-mutationer L1196M, G1269A, G1202R och I1171T. Två av dessa ALK-mutationer, G1202R och I1171T, har konstaterats ge resistens mot alektinib, brigatinib, ceritinib och krizotinib. Lorlatinib kunde också passera blod-hjärnbarriären. Lorlatinib uppvisade aktivitet hos möss med ortotopa EML4-ALK eller EML4-ALK^{L1196M} hjärntumörimplantat.

Klinisk effekt

Tidigare obehandlad ALK-positiv avancerad NSCLC (CROWN-studien)

Effekten av lorlatinib för behandling av patienter med ALK-positiv NSCLC som inte tidigare hade fått systemisk behandling mot metastaserande sjukdom fastställdes i en öppen, randomiserad, aktivt kontrollerad multicenterstudie, B7461006 (CROWN-studien). Patienterna skulle ha funktionsstatus enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) på 0-2 och ALK-positiv NSCLC identifierad med hjälp av VENTANA ALK (D5F3) CDx-analys. Neurologiskt stabila patienter med behandlade eller obehandlade asymtomatiska CNS-metastaser, inklusive leptomeningeala metastaser, var lämpliga deltagare. Patienterna måste ha avslutat strålbehandling som inkluderade stereotaktisk eller partiell hjärnstrålning inom 2 veckor före randomiseringen, eller strålning av hela hjärnan inom 4 veckor före randomiseringen.

Patienterna randomiserades 1:1 till att få lorlatinib 100 mg peroralt en gång dagligen eller krizotinib 250 mg peroralt två gånger dagligen. Randomiseringen stratifierades efter etniskt ursprung (asiatiskt resp. icke-asiatiskt) och förekomst eller avsaknad av CNS-metastaser vid baslinjen. Behandling pågick i båda behandlingsarmarna fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Det viktigaste effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS), bedömt genom blindad oberoende central granskning (BICR) i enlighet med RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) version 1.1 (v1.1). Andra effektmått var total överlevnad (OS), PFS enligt prövarens bedömning, PFS2 och tumörbedömning enligt BICR, inklusive objektiv responsfrekvens (ORR), responsens varaktighet (DOR) och tid till intrakraniell progression (IC-TTP). För patienter med CNS-metastaser vid baslinjen användes de ytterligare effektmåtten intrakraniell objektiv responsfrekvens (IC-ORR) och intrakraniell responsduration (IC-DOR), samtliga bedömda genom BICR.

Totalt randomiserades 296 patienter till att få lorlatinib (n=149) eller krizotinib (n=147).

Demografiska egenskaper för den totala studiepopulationen var: medianålder 59 år (intervall 26 till 90 år), ålder ≥ 65 år (35 %), 59 % kvinnor, 49 % kaukasier, 44 % asiater och 0,3 % av afrikansk härkomst. Majoriteten av patienterna hade adenokarcinom (95 %) och hade aldrig rökt (59 %).

Metastaser i centrala nervsystemet, bedömt genom BICR av neuroradiologer, fanns hos 26 % (n=78) av patienterna; av dessa hade 30 patienter mätbara CNS-lesioner.

Resultaten från CROWN-studien sammanfattas i tabell 3. Vid databrytpunkten fanns ännu inga mogna data för OS och PFS2.

Tabell 3. Övergripande effektergebnat i CROWN-studien

Effektparameter	Lorlatinib N=149	Krizotinib N=147
Medianduration för uppföljning, månader (95 % KI)^a	18 (16; 20)	15 (13; 18)
Progressionsfri överlevnad enligt BICR		
Antal patienter med händelse, n (%)	41 (28 %)	86 (59 %)
Progressiv sjukdom, n (%)	32 (22 %)	82 (56 %)
Död, n (%)	9 (6 %)	4 (3 %)
Median, månader (95 % KI) ^a	NE (NE, NE)	9 (8; 11)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,28 (0,19; 0,41)	
p-värde [*]	< 0,0001	
Total överlevnad		
Antal patienter med händelse, n (%)	23 (15 %)	28 (19 %)
Median, månader (95 % KI) ^a	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,72 (0,41; 1,25)	
Progressionsfri överlevnad enl. prövaren		
Antal patienter med händelser, n (%)	40 (27 %)	104 (71 %)
Progressiv sjukdom, n (%)	34 (23 %)	99 (67 %)

Effektparameter	Lorlatinib N=149	Krizotinib N=147
Död, n (%)	6 (4 %)	5 (3 %)
Median, månader (95 % KI) ^a	NE (NE, NE)	9 (7; 11)
Risikkvot (95 % KI) ^b	0.21 (0,14; 0,31)	
p-värde [*]	< 0,0001	
Total respons enligt BICR		
Total responsfrekvens, n (%)	113 (76 %)	85 (58 %)
(95 % KI) ^c	(68; 83)	(49; 66)
Tid till intrakraniell progression		
Median, månader (95 % KI) ^a	NE (NE, NE)	16,6 (11; NE)
Risikkvot (95 % KI) ^b	0,07 (0,03; 0,17)	
Responsduration		
Antal responders	113	85
Median, månader (95 % KI) ^a	NE (NE, NE)	11 (9; 13)
Intrakraniell total responsfrekvens hos patienter med mätbara CNS-lesioner vid baslinjen		
	N=17	N=13
Intrakraniell responsfrekvens, n (%)	14 (82 %)	3 (23 %)
(95 % KI) ^c	(57; 96)	(5; 54)
Komplett responsfrekvens	71 %	8 %
Responsduration		
Antal responders	14	3
Median, månader (95 % KI) ^a	NE (NE, NE)	10 (9; 11)
Intrakraniell total responsfrekvens hos patienter med mätbara eller icke mätbara CNS-lesioner vid baslinjen		
	N=38	N=40
Intrakraniell responsfrekvens, n (%)	25 (66 %)	8 (20 %)
(95 % KI) ^c	(49; 80)	(9; 36)
Komplett responsfrekvens	61 %	15 %
Responsduration		
Antal responders	25	8
Median, månader (95 % KI) ^a	NE (NE, NE)	9 (6; 11)

Förkortningar: BICR=blindad oberoende central granskning; KI=konfidensintervall; CNS=centrala nervsystemet; N/n=antal patienter; NE=kan ej beräknas.

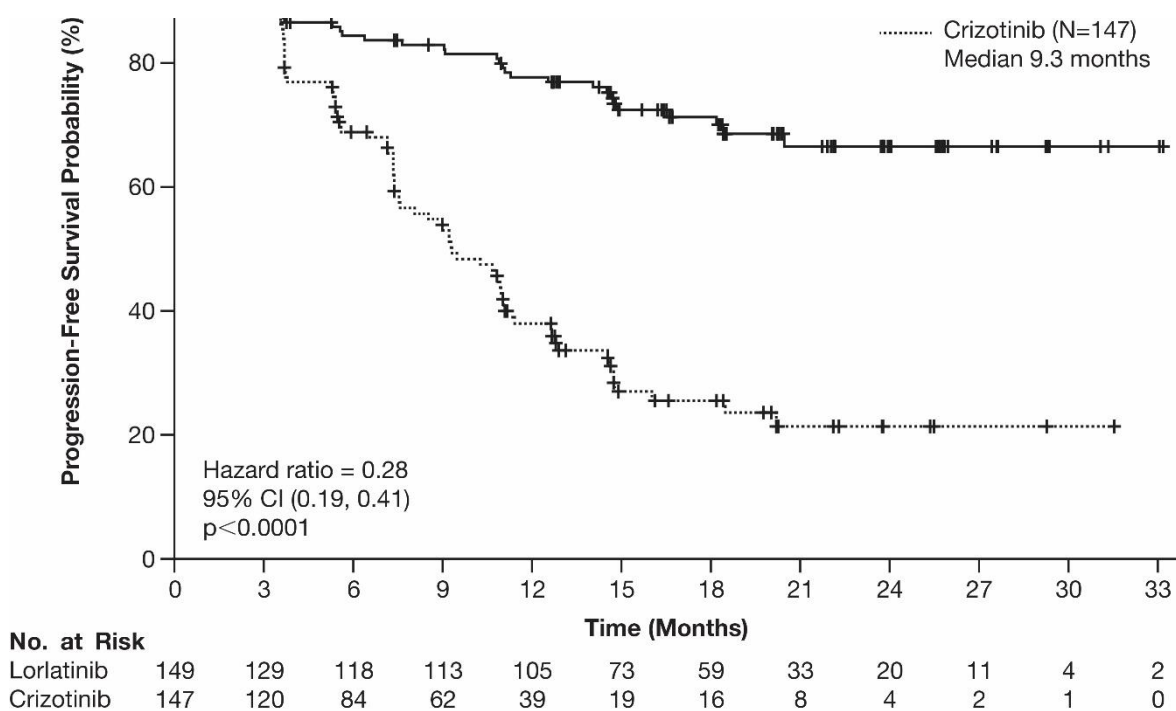
* p-värde baserat på 1-sidigt stratifierat log-rank-test.

^a Baserat på Brookmeyer-Crowley-metoden.

^b Risikkvot baserad på Cox-modell för proportionell risk; vid proportionella risker innebär en risikkvot på < 1 en minskad risk till fördel för lorlatinib.

^c Med användning av exakt metod baserad på binomialfördelning.

Figur 1. Kaplan-Meier-diagram över progressionsfri överlevnad bedömd genom blindad oberoende central granskning i CROWN-studien



Förkortningar: KI=konfidensintervall, N=antal patienter.

Nyttan med lorlatinibbehandling var jämförbar i de vid baslinjen fastställda undergrupperna av patienter och sjukdomsegenskaper, inklusive patienter med CNS-metastaser vid baslinjen (n=38, HR=0,2; 95 % KI: 0,10-0,43) och patienter utan CNS-metastaser vid baslinjen (n=111, HR=0,32; 95 % KI: 0,20-0,49).

ALK-positiv avancerad NSCLC tidigare behandlad med ALK-kinashämmare

Användning av lorlatinib för behandling av ALK-positiv avancerad NSCLC efter behandling med minst en andra generationens ALK TKI undersöktes i studie A, en enarmad multicenterstudie i fas 1/2 och i studie B, en enarmad multicenterstudie i fas 4. I studie A rekryterades totalt 139 patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC efter behandling med minst en andra generationens ALK TKI till fas 2-delen av studien. I studie B rekryterades totalt 71 patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC efter en tidigare ALK TKI-behandling (alektinib eller ceritinib). I båda studierna fick patienterna lorlatinib peroralt med den rekommenderade dosen 100 mg en gång dagligen, kontinuerligt.

I studie A var det primära effektmåttet i fas 2-delen av studien ORR, som inkluderade intrakraniell (IC)-ORR, bedömt av oberoende granskare (ICR) i enlighet med modifierad RECIST v1.1. Sekundära effektmått var DOR, IC-DOR, tid till tumörrespons (TTR) och PFS. I studie B var det primära effektmåttet ORR, bedömt av oberoende granskare (ICR) i enlighet med RECIST v1.1. Sekundära effektmått var IC-ORR, DOR, IC-DOR, tid till tumörrespons (TTR), tid till tumörprogression (TTP) och PFS.

Patientdemografien för de 139 patienterna med ALK-positiv avancerad NSCLC efter behandling med minst en andra generationens ALK TKI i studie A var 56 % kvinnor, 48 % kaukasier, 38 % asiater. Medianåldern var 53 år (intervall: 29-83 år) och 16 % av patienterna var ≥ 65 år. ECOG-status vid baslinjen var 0 eller 1 hos 96 % av patienterna. 67 % av patienterna hade hjärnmetastaser. Av de 139 patienterna hade 20 % tidigare behandlats med en ALK TKI, undantaget krizotinib, 48 % hade fått 2 ALK TKI och 33 % fått 3 eller fler ALK TKI.

Patientdemografin för de 71 patienterna med ALK-positiv avancerad NSCLC som progredierat efter behandling med en tidigare ALK TKI (alektinib eller ceritinib) med eller utan kemoterapi i studie B var 42 % kvinnor, 76 % kaukasier och 21 % asiater. Medianåldern var 59 år (intervall: 26-87 år) och 32 % av patienterna var ≥ 65 år. ECOG-status vid baslinjen var 0 hos 52 % och 1 hos 48 % av patienterna. 42 % av patienterna hade hjärnmetastaser vid baslinjen. Av de 71 patienterna hade 85 % fått alektinib och 15 % fått ceritinib som sin tidigare ALK TKI.

De viktigaste effektresultaten i studie A och studie B redovisas i tabell 4 och 5.

Tabell 4. Övergripande effektresultat i studie A och studie B utifrån tidigare behandling

Effektparameter	En tidigare ALK TKI ^a med eller utan tidigare kemoterapi (N = 99) ^b	Två eller fler tidigare ALK TKI med eller utan tidigare kemoterapi (N = 111) ^c
Objektiv responsfrekvens ^d (95 % KI)	42,4 % (32,5; 52,8)	39,6 % (30,5; 49,4)
Komplett respons, n	5	2
Partiell respons, n	37	42
Responsens varaktighet Median, månader (95 % KI)	NE (7,8; NE)	9,9 (5,7; 24,4)
Progressionsfri överlevnad Median, månader (95 % KI)	8,3 (6,3; 16,5)	6,9 (5,4; 9,5)

Förkortningar: ALK=anaplastiskt lymfomkinas; KI=konfidensintervall; ICR=oberoende central granskning; N/n=antal patienter; NE=kan ej uppskattas; TKI=tyrosinkinashämmare.

^a Alektinib, brigatinib eller ceritinib

^b Poolade effektresultat från studie A och B

^c Effektresultat från endast studie A

^d Enligt ICR.

Tabell 5. Intrakraniellt* effektresultat i studie A och studie B utifrån tidigare behandling

Effektparameter	En tidigare ALK TKI ^a med eller utan tidigare kemoterapi (N = 19) ^b	Två eller fler tidigare ALK TKI med eller utan tidigare kemoterapi (N = 48) ^c
Objektiv responsfrekvens ^d (95 % KI)	63,2 % (38,4; 83,7)	52,1 % (37,2; 66,7)
Komplett respons, n	4	10
Partiell respons, n	8	15
Varaktighet för intrakraniell respons Median, månader (95 % KI)	NE (4,2; NE)	12,4 (6,0; NE)

Förkortningar: ALK=anaplastiskt lymfomkinas; KI=konfidensintervall; ICR=oberoende central granskning; N/n=antal patienter; NE=kan ej uppskattas; TKI=tyrosinkinashämmare.

* Hos patienter med minst en mätbar hjärnmetastas vid baslinjen

^a Alektinib, brigatinib eller ceritinib

^b Poolade effektresultat från studie A och B

^c Effektresultat från endast studie A

^d Enligt ICR.

I populationen för övergripande effekt, som bestod av 210 patienter, hade 86 patienter bekräftad objektiv respons enligt ICR med median-TTR på 1,4 månader (intervall: 1,2 till 16,6 månader). ORR var 48,5 % (95 % KI: 36,2; 61,0) för asiater och 35,7 % (95 % KI: 27,4; 44,6) för icke-asiater. Median intrakraniell IC-TTR bland de 37 patienter som hade bekräftad IC objektiv tumörrespons och minst en

mätbar hjärnmetastas vid baslinjen enligt ICR var 1,4 månader (intervall: 1,2 till 16,2 månader). IC-ORR var 58,3 % för asiater (95 % KI: 36,6; 77,9) och 47,2 % för icke-asiater (95 % KI: 30,4; 64,5).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för lorlatinib för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av lungcancer (småcellig och icke-småcellig) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximala koncentrationer av lorlatinib i plasma uppnås snabbt med T_{max} på 1,2 timmar efter en engångsdos om 100 mg och 2,0 timmar efter flera doser om 100 mg en gång dagligen.

Efter peroral administrering av lorlatinibtabletter är den genomsnittliga biotillgängligheten 80,8 % (90 % KI: 75,7; 86,2) jämfört med vid intravenös administrering.

Administrering av lorlatinib tillsammans med en fett- och kaloririk måltid resulterade i 5 % högre exponering än vid fasta. Lorlatinib kan tas med eller utan föda.

I dosen 100 mg en gång dagligen var det geometriska medelvärdet (% variationskoefficient [CV]) för maximal plasmakoncentration 577 (42) ng/ml och AUC_{24} var 5 650 (39) ng h/ml hos patienter med cancer. Geometriskt medelvärde (% CV) för oral clearance var 17,7 (39) l/h.

Distribution

In vitro är bindningsgraden för lorlatinib till humana plasmaproteiner 66 % med måttlig bindning till albumin och surt α_1 -glykoprotein.

Metabolism

Hos människa är de primära metabola nedbrytningsvägarna för lorlatinib oxidering och glukoronidering. *In vitro* data visar att lorlatinib främst metaboliseras av CYP3A4 och UGT1A4, och i mindre omfattning av CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 och UGT1A3.

I plasma var en bensoesyrametabolit av lorlatinib som var resultat av oxidativ klyvning av amid- och aromatiska eterbindningar i lorlatinib den största metaboliten, som stod för 21 % av den cirkulerande radioaktiviteten. Metaboliten efter den oxidativa klyvningen är farmakologiskt inaktiv.

Eliminering

Halveringstiden för lorlatinib i plasma efter en engångsdos om 100 mg var 23,6 timmar. Den beräknade effektiva halveringstiden för lorlatinib i plasma vid steady state efter avslutad autoinduktion var 14,83 timmar. Efter peroral administrering av en 100 mg-dos radiomärkt lorlatinib återfanns 47,7 % av radioaktiviteten i urin och 40,9 % i feces. Totalt återfanns i genomsnitt 88,6 %.

Oförändrat lorlatinib var den största komponenten i human plasma och feces och stod för 44 % respektive 9,1 % av den totala radioaktiviteten. Mindre än 1 % oförändrat lorlatinib uppmättes i urin.

Dessutom är lorlatinib en inducerare via human PXR (pregnan X-receptor) och human CAR (constitutive androstane receptor).

Linjäritet/icke-linjäritet

Vid en engångsdos var den systemiska exponeringen (AUC_{inf} och C_{max}) för lorlatinib dosrelaterad i

dosintervallet 10 till 200 mg. Endast få data finns för intervallet 10 till 200 mg, dock sågs ingen avvikelse från linjäriteten för AUC_{inf} eller C_{max} efter en engångsdos.

Efter flera administreringar av en dos dagligen ökade lorlatinib C_{max} dosproportionerligt och AUC_{tau} ökade något mindre än proportionerligt över dosintervallet 10 till 200 mg en gång dagligen.

Vid steady state är dessutom plasmaexponeringen för lorlatinib lägre än förväntat med tanke på farmakokinetiken för en engångsdos, vilket tyder på en netto-autoinduktion som är tidsberoende.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom lorlatinib metaboliseras i levern påverkar sannolikt en leverfunktionsnedsättning plasmakoncentrationerna av lorlatinib. I kliniska studier exkluderades patienter med ASAT eller $ALAT > 2,5 \times ULN$, eller om ökningen berodde på en underliggande malignitet, $> 5,0 \times ULN$ eller med totalt bilirubin $> 1,5 \times ULN$. Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att lorlatinibexponeringen inte förändrades på något kliniskt betydelsefullt sätt hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion ($n = 53$). I en studie om leverfunktionsnedsättning ökade AUC_{inf} för lorlatinib efter administrering av en peroral singeldos på 100 mg lorlatinib med 15 % och 82 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) respektive svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) jämfört med patienter med normal leverfunktion.

Ingen dosjustering rekommenderas till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Det rekommenderas att minska startdosen lorlatinib hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, dvs en startdos på 50 mg peroralt en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Mindre än 1 % av den administrerade dosen återfinns som oförändrat lorlatinib i urinen. Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att lorlatinibexponeringen i plasma vid steady state och C_{max} -värdena ökar något med försämrad njurfunktion vid baslinjen. Baserat på en studie om nedsatt njurfunktion behöver startdosen inte justeras till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion [eGFR baserad på MDRD-beräknad (Modification of Diet in Renal Disease Study equation) eGFR (i ml/min/1,73 m²) \times uppmätt kroppsyta/1,73 ≥ 30 ml/min]. I den här studien ökade AUC_{inf} för lorlatinib med 41 % hos forskningspersoner med svårt nedsatt njurfunktion (absolut eGFR < 30 ml/min) jämfört med forskningspersoner med normal njurfunktion (absolut eGFR ≥ 90 ml/min). En minskad dos av lorlatinib rekommenderas till patienter med svårt nedsatt njurfunktion, t.ex. en startdos på 75 mg tagen peroralt en gång dagligen (se avsnitt 4.2). Det finns ingen tillgänglig information för patienter som står på njurdialys.

Ålder, kön, etnicitet, kroppsvikt och fenotyp

Populationsfarmakokinetiska analyser av patienter med avancerad NSCLC och friska frivilliga personer visar att ålder, kön, etnicitet, kroppsvikt och fenotyp inte har några kliniskt relevanta effekter för CYP3A5 eller CYP2C19.

Hjärtats elektrofysiologi

I studie A hade 2 patienter (0,7 %) absoluta Fridericia-korrigerade QTc-värden (QTcF) på > 500 msek, och 5 patienter (1,8 %) hade en förändring av QTcF från baslinjen på > 60 msek.

Dessutom undersöktes effekten av en engångsdos lorlatinib (50 mg, 75 mg och 100 mg) med och utan 200 mg itrakonazol en gång dagligen i en 2-vägsöverkorsningsstudie med 16 friska frivilliga personer. Ingen ökning av genomsnittligt QTc observerades vid de genomsnittliga lorlatinibkoncentrationer som sågs i studien.

Hos 295 patienter som fick lorlatinib i den rekommenderade dosen 100 mg en gång dagligen och hade en EKG-mätning i studie A, studerades lorlatinib hos en population av patienter som uteslöt de med

QTc-intervall > 470 msek. I studiepopulationen var maximal genomsnittlig förändring av PR-intervallet från baslinjen 16,4 msek (2-sidigt 90 % övre KI 19,4 msek) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8). Av dessa hade 7 patienter ett baslinje-PR på > 200 msek. Bland de 284 patienter som hade ett PR-intervall på < 200 msek fick 14 % en PR-intervallsförlängning till \geq 200 msek efter behandlingsstarten med lorlatinib. Förlängningen av PR-intervallet var koncentrationsberoende. Atrioventrikulärt block inträffade hos 1,0 % av patienterna.

Dosjustering kan bli nödvändigt för de patienter som får PR-förlängning (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

De viktigaste toxiska verkningarna som observerats var inflammation i flera vävnader (hud och cervix hos råttor samt lungor, trakea, hud, lymfkörtlar och/eller munhåla, med underkäksben, hos hund; associerat med ökat antal vita blodkroppar, fibrinogen och/eller globulin och minskad mängd albumin) samt förändringar i pankreas (med ökning av amylas och lipas), lever och gallvägar (med förhöjda leverenzymmer), reproduktionssystem hos handjur, hjärtkärlsystem, njurar och magtarmkanal, perifera nerver och CNS (risk för kognitiv funktionsnedsättning) vid doser motsvarande klinisk exponering hos människa vid rekommenderad dosering. Förändring av blodtryck och hjärtfrekvens, QRS-komplex och PR-intervall observerades också hos djur efter akutdosering (cirka 2,6 gånger den kliniska exponeringen hos människa efter en engångsdos om 100 mg baserat på C_{max}). Alla fynd i målorganen, med undantag av gallgångshyperplasi, var partiellt till fullständigt reversibla.

Gentoxicitet

Lorlatinib är inte mutagen men är aneugen *in vitro* och *in vivo*. Nivån för ingen observerad effekt (NOEL) för aneugenicitet var cirka 16,5 gånger den kliniska exponeringen hos människa vid 100 mg, baserat på AUC.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier av lorlatinib har utförts.

Reproduktionstoxicitet

Degeneration av sädeskanaler och/eller atrofi i testiklarna samt förändringar i epididymis (inflammation och/eller vakuolbildning) observerades hos råttor och hund. I prostata sågs minimal till lätt körtelatrofi hos hund vid doser motsvarande klinisk exponering hos människa vid rekommenderade doser. Effekterna på handjurens fortplantningsorgan var partiellt till fullständigt reversibla.

I studier av embryofetal toxicitet utförda på råttor och kanin sågs ökad embryodödlighet och lägre fostervikt, samt missbildningar. Morfologiska fostermisbildningar var roterade extremiteter, övertaliga tår, gastroschisis, missbildade njurar, välvd skalle, högt gomvalv och vidgade hjärnventriklar. Exponeringen vid de lägsta doser där embryofetala effekter sågs på djur motsvarade den kliniska exponeringen hos människa vid 100 mg, baserat på AUC.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kalciumvätefosfat

Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Laktosmonohydrat
Makrogol
Triacetin
Titandioxid (E171)
Svart järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av OPA/Al/PVC med baksida av aluminiumfolie, innehållande 10 filmdragerade tabletter.

Lorviqua 25 mg filmdragerade tabletter

Varje förpackning innehåller 90 filmdragerade tabletter i 9 blister.

Lorviqua 100 mg filmdragerade tabletter

Varje förpackning innehåller 30 filmdragerade tabletter i 3 blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1355/002

EU/1/19/1355/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06 maj 2019

Datum för den senaste förnyelsen: 5 april 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.4.2026

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.