

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

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. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Lorviqua 25 mg filmdragerade tabletter

Rund (8 mm) ljusrosa filmdragerad tablett med omedelbar frisättning, med "Pfizer" präglad 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" präglad 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) 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.

Dosering

Rekommenderad dos är 100 mg lorlatinib peroralt en gång dagligen.

Behandlingens längd

Behandling med lorlatinib rekommenderas pågå så länge patienten har klinisk nytta av behandlingen utan oacceptabel toxicitet.

Försenade eller missade doser

Om patienten missar att ta en dos Lorlatinib 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 forskrivningsanvisning. 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)	
<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 forskrivningsanvisning. Alternativt övergå till annan lipidsänkande

Tabell 1. Rekommenderad justering av lorlatinibdosen vid biverkningar

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)	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 forskrivningsanvisning. 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 forskrivningsanvisning. Om allvarlig hyperkolesterolemi och/eller hypertriglyceridemi återkommer trots maximal lipidsänkande behandling ^b i enlighet med respektive forskrivningsanvisning ska lorlatinib minskas med 1 dossteg.
Effekter på centrala nervsystemet (förändring av kognition, sinnesstämning eller tal)	
Grad 2: Måttlig <u>ELLER</u>	Gör uppehåll i behandlingen tills toxiciteten är grad 1 eller lägre. Återuppta sedan lorlatinib minskat med 1 dossteg.
Grad 3: Allvarlig	
Grad 4: Livshotande/omedelbar intervention indicerad	Sätt ut lorlatinib permanent.
Förhöjt lipas/amylas	
Grad 3: Allvarlig <u>ELLER</u>	Gör uppehåll med lorlatinib tills lipas eller amylas återgått till baslinjevärdet. Återuppta sedan lorlatinib minskat med 1 dossteg.
Grad 4: Livshotande/omedelbar intervention indicerad	
Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit	
Grad 1: Lindrig <u>ELLER</u>	Gör uppehåll med lorlatinib tills symtomen gått tillbaka till baslinjevärdet och överväg att sätta in kortikosteroider. Återuppta lorlatinib minskat med 1 dossteg.
Grad 2: Måttlig	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.

Tabell 1. Rekommenderad justering av lorlatinibdosen vid biverkningar

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 korrigera 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 korrigera 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 korrigera 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 korrigera 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 korrigera 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.
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: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; EKG=elektrokardiogram; HMG CoA=3-hydroxy-3-metylglutaryl coenzym A; NCI=National Cancer Institute; ULN=övre normalgränsen.

^a Gradindelning baserad på NCI CTCAE-klasser.

Tabell 1. Rekommenderad justering av lorlatinibdosen vid biverkningar

Biverkning ^a	Lorlatinibdos
-------------------------	---------------

^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

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys krävs ingen dosjustering till patienter med normal njurfunktion eller lätt eller måttligt ($CL_{cr} \geq 30$ ml/min) nedsatt njurfunktion. Informationen om lorlatinib använt till patienter med kraftigt nedsatt ($CL_{cr} < 30$ ml/min) njurfunktion är mycket begränsad. Lorlatinib rekommenderas därför inte till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering rekommenderas inte till patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Inga uppgifter finns om lorlatinib givet till patienter med måttlig eller kraftig leverfunktionsnedsättning. Lorlatinib rekommenderas därför inte till patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk 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: 42 till 518 dagar) respektive 127 dagar (intervall: 15 till 358 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 förändring av kognitiva funktioner, sinnesstämning 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 kammares ejektionsfraktion (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 70 dagar (intervall: 7 till 696 dagar) respektive 41 dagar (intervall: 7 till 489 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).

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).

Samtidig användning med måttliga CYP3A4/5-inducerare ska undvikas, om möjligt, eftersom dessa även kan minska lorlatinibkoncentrationen i plasma (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). Samtidig användning av måttliga CYP3A4/5-inducerare ska undvikas, om möjligt, eftersom dessa även kan minska lorlatinibkoncentrationen i plasma (se avsnitt 4.4).

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 till 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 (84,4 %), hypertriglyceridemi (67,1 %), ödem (54,6 %), perifer neuropati (47,8 %), kognitiva effekter (28,8 %), trötthet (28,1 %), viktökning (26,4 %), artralgi (24,7 %), effekter på sinnesstämning (22,7 %) och diarré (22,7 %).

Dosminskning på grund av biverkningar förekom hos 23,4 % av patienterna som fick lorlatinib. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosminskning var ödem och perifer neuropati. Permanent utsättning av behandlingen på grund av biverkningar förekom hos 3,1 % av patienterna som fick lorlatinib. Den vanligaste biverkningen som ledde till permanent utsättning var kognitiva effekter.

Tabell över biverkningar

I tabell 2 redovisas biverkningar som förekom hos 295 vuxna patienter med avancerad NSCLC som behandlades med lorlatinib 100 mg en gång dagligen i studie A.

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	15,9	5,1
Metabolism och nutrition Hyperkolesterolemi ^a Hypertriglyceridemi ^b	Mycket vanliga Mycket vanliga	84,4 67,1	16,6 16,6
Psykiska störningar Effekter på sinnesstämning ^c Hallucinationer ^d	Mycket vanliga Vanliga	22,7 7,8	1,7 1,0
Centrala och perifera nervsystemet Kognitiva effekter ^e Perifer neuropati ^f Huvudvärk Taleffekter ^g	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga	28,8 47,8 18,0 9,8	2,0 2,7 0,7 0,3
Ögon Synstörningar ^h	Mycket vanliga	15,3	0,3
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum Pneumonit ⁱ	Vanliga	1,4	1,0
Magtarmkanalen Diarré Illamående Förstoppning	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga	22,7 18,3 15,9	1,0 0,7 0
Hud och subkutan vävnad Hudutslag ^j	Mycket vanliga	14,2	0,3
Muskuloskeletala systemet och bindväv Artralgi Myalgi ^k	Mycket vanliga Mycket vanliga	24,7 19,3	0,7 0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Ödem ^l	Mycket vanliga	54,6	2,4

Organsystem och biverkning	Frekvenskategori	Alla grader %	Grad 3-4 %
Trötthet ^m	Mycket vanliga	28,1	0,7
Undersökningar			
Viktökning	Mycket vanliga	26,4	5,4
Förhöjt lipas	Mycket vanliga	13,9	8,8
Förhöjt amylas	Mycket vanliga	10,2	3,1
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, ångest, nedstämdhet, depression, eufori, irritabilitet, mani, förändrad sinnesstämning, humörsvängningar, personlighetsförändring, stress).
^d Hallucinationer (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, karpaltunnelsyndrom, dysestesi, parestesi, gångstörning, hypestesi, muskelsvaghet, neuralgi, perifer neuropati, neurotoxicitet, perifer sensorisk neuropati, peroneal pares, sensoriska störningar).
^g Taleffekter (dysartri, långsamt tal, talstörning).
^h Synstörningar (inkluderar diplopi, fotofobi, fotopsi, dimsyn, försämrad synskärpa, synnedsättning, glaskroppsgurulning).
ⁱ Pneumonit (inkluderar interstitiell lungsjukdom, 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 84,4 % respektive 67,1 % av patienterna. Dessa biverkningar var lindriga eller måttliga hos 67,8 % respektive 50,5 % av patienterna (se avsnitt 4.4). Mediantiden till debut för både hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi var 15 dagar (intervall: 1 till 399 dagar). Mediandurationen för hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi var 381 respektive 405 dagar.

Effekter på centrala nervsystemet

CNS-biverkningar var främst kognitiva effekter (28,8 %), effekter på sinnesstämning (22,7 %) och taleffekter (9,8 %), 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 (11,5 %), och de vanligaste grad 3- och grad 4-reaktionerna var kognitiv effekt och förvirringstillstånd (båda 0,7 %). Den vanligaste effekten på sinnesstämning oavsett grad var irritabilitet (6,1 %), vilket också var den vanligaste grad 3- eller 4-reaktionen (1,0 %). Den vanligaste taleffekten oavsett grad, var dysartri (4,1 %) och den vanligaste grad 3- eller 4-reaktionen var långsamt tal (0,3 %). Mediantiden till debut för kognitiva effekter, effekter på sinnesstämning och taleffekter var 92, 44 respektive 42 dagar. Mediandurationen för kognitiva effekter, effekter på sinnesstämning och taleffekter var 224, 83 respektive 106 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: L01XE44

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

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. Totalt rekryterades 139 patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC efter behandling med minst en andra generationens ALK TKI till fas 2-delen av studien. Patienterna fick lorlatinib peroralt vid den rekommenderade dosen 100 mg en gång dagligen, kontinuerligt.

Primärt effektmått i fas 2-delen av studien var objektiv tumörrespons (ORR), som inkluderade intrakraniell (IC)-ORR, bedömt av oberoende granskare (ICR) i enlighet med modifierad response evaluation criteria in solid tumours (modifierad RECIST version 1.1). Sekundära effektmått var responsens varaktighet (DOR), IC-DOR, tid till tumörrespons (TTR) och progressionsfri överlevnad (PFS).

Patientdemografien för de 139 patienterna med ALK-positiv avancerad NSCLC efter behandling med minst en andra generationens ALK TKI, var 56 % kvinnor, 48 % kaukasier, 38 % asiater. Medianåldern var 53 år (intervall: 29-83 år) och 16 % av patienterna var ≥ 65 år. ECOG-status (Eastern Cooperative Oncology Group) 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.

De viktigaste effektresultaten i studie A redovisas i tabell 3 och 4.

Tabell 3. Övergripande effektresultat i studie A utifrån tidigare behandling

Effektparameter	En tidigare ALK TKI ^a med eller utan tidigare kemoterapi	Två eller fler tidigare ALK TKI med eller utan tidigare kemoterapi
	(N = 28)	(N = 111)
Objektiv tumörrespons ^b (95 % KI)	42,9 % (24,5; 62,8)	39,6 % (30,5; 49,4)
Komplett respons, n	1	2
Partiell respons, n	11	42
Responsens varaktighet Median, månader (95 % KI)	5,6 (4,2; NR)	9,9 (5,7; 24,4)
Progressionsfri överlevnad Median, månader (95 % KI)	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)

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

^a Alektinib, brigatinib eller ceritinib

^b Enligt ICR.

Tabell 4. Intrakraniellt* effektresultat i studie A utifrån tidigare behandling

Effektparameter	En tidigare ALK TKI ^a med eller utan tidigare kemoterapi	Två eller fler tidigare ALK TKI med eller utan tidigare kemoterapi
	(N = 9)	(N = 48)
Objektiv tumörrespons ^b (95 % KI)	66,7 % (29,9; 92,5)	52,1 % (37,2; 66,7)
Komplett respons, n	2	10
Partiell respons, n	4	15
Varaktighet för intrakraniell respons Median, månader (95 % KI)	NR (4,1; NR)	12,4 (6,0; NR)

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

* Hos patienter med minst en mätbar hjärnmetastas vid baslinjen

^a Alektinib, brigatinib eller ceritinib

^b Enligt ICR.

I populationen för övergripande effekt, som bestod av 139 patienter, hade 56 patienter bekräftad objektiv respons enligt ICR med median-TTR på 1,4 månader (intervall: 1,2 till 16,6 månader). ORR var 49,1 % (95 % KI: 35,1; 63,2) för asiater och 31,5 % (95 % KI: 21,1; 43,4) för icke-asiater. Median intrakraniell IC-TTR bland de 31 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 54,5 % för asiater (95 % KI: 32,2; 75,6) och 46,4 % för icke-asiater (95 % KI: 27,5; 66,1).

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).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

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. 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 avvikelser 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 $> 2,5 \times \text{ULN}$, eller om ökningen berodde på en underliggande malignitet, $> 5,0 \times \text{ULN}$ eller med totalt bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$. Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att lorlatinibexponeringen inte förändrades på något kliniskt betydelsefullt sätt vid lätt nedsatt leverfunktion (n=50). Dosen behöver inte justeras till patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Inga uppgifter finns för patienter med måttlig eller allvarlig leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion

Mindre än 1 % av den administrerade dosen återfinns som oförändrat lorlatinib i urinen. Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att lorlatinibexponeringen inte förändrades på något kliniskt betydelsefullt sätt vid lätt (n=103) eller måttligt (n=41) nedsatt njurfunktion ($\text{CL}_{\text{cr}} > 30 \text{ ml/min}$). Startdosen behöver inte justeras till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns endast begränsad information om användning av lorlatinib till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion ($\text{CL}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/min}$) (n = 1).

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 $> 500 \text{ msek}$, och 5 patienter (1,8 %) hade en förändring av QTcF från baslinjen på $> 60 \text{ msek}$.

Dessutom undersöktes effekten av en engångsdos lorlatinib (50 mg, 75 mg och 100 mg) med och utan 200 mg itraconazol 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 $> 470 \text{ msek}$. 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 $> 200 \text{ msek}$. Bland de 284 patienter som hade ett PR-intervall på $< 200 \text{ msek}$ fick 14 % en PR-intervallsförlängning till $\geq 200 \text{ msek}$ 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 leverenzym), 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 mutagent men är aneugent *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 råttan 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 råttan 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 eller 120 filmdragerade tabletter i 12 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 destruktion

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/1/19/1355/001
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: 03 april 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.4.2020

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