1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lorviqua® 25 mg Filmtabletten
Lorviqua® 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lorviqua 25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 25 mg Lorlatinib.

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

Lorviqua 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Lorlatinib.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Lorviqua 25 mg Filmtabletten

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

Lorviqua 100 mg Filmtabletten

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Der Nachweis eines ALK-positiven NSCLC ist für die Auswahl der Patienten für eine Behandlung mit Lorlatinib erforderlich, da nur für diese Patienten ein Nutzen nachgewiesen wurde. Die Untersuchung auf ein ALK-positives NSCLC sollte von Laboratorien durchgeführt werden, welche die verwendete Technologie nachweislich beherrschen. Eine unsachgemäße Testdurchführung kann zu unzuverlässigen Testergebnissen führen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Lorlatinib oral einmal täglich.

Behandlungsdauer
Die Behandlung mit Lorlatinib sollte bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

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

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

- Erste Dosisreduktion: 75 mg oral einmal täglich

- Zweite Dosisreduktion: 50 mg oral einmal täglich

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

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

Tabelle 1. Für Lorlatinib empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung[a]	Lorlatinib-Dosierung
Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie	
Leichte Hypercholesterinämie (Cholesterinwert zwischen ULN [obere Normgrenze] und 300 mg/dl bzw. zwischen ULN und 7,75 mmol/l) ODER Mäßige Hypercholesterinämie (Cholesterinwert zwischen 301 und 400 mg/dl bzw. 7,76 und 10,34 mmol/l) ODER Leichte Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 150 und 300 mg/dl bzw. 1,71 und 3,42 mmol/l) ODER Mäßige Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 301 und 500 mg/dl bzw. 3,43 und 5,7 mmol/l)	Einleiten oder Anpassen einer lipidsenkenden Therapie[b] gemäß der entsprechenden Fachinformation; Behandlung mit Lorlatinib bei gleicher Dosis fortsetzen.
Schwere Hypercholesterinämie (Cholesterinwert zwischen 401 und 500 mg/dl bzw. 10,35 und 12,92 mmol/l) ODER Schwere Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 501 und 1.000 mg/dl bzw. 5,71 und 11,4 mmol/l)	Einleiten einer lipidsenkenden Therapie[b]; bei bereits bestehender lipidsenkender Therapie eine Dosiserhöhung der Therapie[b] gemäß der entsprechenden Fachinformation oder Umstellung auf eine andere lipidsenkende Therapie[b]. Behandlung mit Lorlatinib ohne Unterbrechung bei gleicher Dosis fortsetzen.
Lebensbedrohliche Hypercholesterinämie (Cholesterinwert über 500 mg/dl bzw. über 12,92 mmol/l) ODER Lebensbedrohliche Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert über 1.000 mg/dl bzw. über 11,4 mmol/l)	Einleiten einer lipidsenkenden Therapie[b] oder Dosiserhöhung der bestehenden Therapie[b] gemäß der entsprechenden Fachinformation oder Umstellung auf eine andere lipidsenkende Therapie[b]. Aussetzen von Lorlatinib bis zum Abklingen der Hypercholesterinämie und/ oder Hypertriglyceridämie auf einen leichten oder mäßigen Schweregrad. Wiederaufnahme derselben Dosis von Lorlatinib bei maximierter lipidsenkender Therapie[b] gemäß der entsprechenden Fachinformation. Bei erneutem Auftreten schwerer Hypercholesterinämie und/ oder Hypertriglyceridämie trotz maximaler lipidsenkender Therapie[b] gemäß der entsprechenden Fachinformation; Verringerung der Lorlatinib-Dosierung um 1 Stufe.
Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS, einschließlich psychotischer Effekte sowie Veränderungen von Wahrnehmung, Stimmung, mentalem Status oder Sprache)	
Grad 2: Mäßig ODER Grad 3: Schwer	Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Toxizität auf Grad 1 oder darunter. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung.
Grad 4: Lebensbedrohlich/ Sofortmaßnahmen indiziert	Lorlatinib endgültig absetzen.
Erhöhter Lipase-/ Amylasewert	
Grad 3: Schwer ODER Grad 4: Lebensbedrohlich/ Sofortmaßnahmen indiziert	Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Lipase-/ Amylasewerte auf die Ausgangswerte. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung.
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis	
Grad 1: Leicht ODER Grad 2: Mäßig	Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Symptome auf den Ausgangswert sowie Erwägen einer Kortikosteroidtherapie. Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung. Endgültiges Absetzen von Lorlatinib bei erneutem Auftreten von ILD/ Pneumonitis oder einer ausbleibenden Erholung trotz Steroidbehandlung und 6-wöchiger Unterbrechung der Lorlatinib-Therapie.

Nebenwirkung[a]	Lorlatinib-Dosierung
Grad 3: Schwer ODER Grad 4: Lebensbedrohlich/ Sofortmaßnahmen indiziert	Lorlatinib endgültig absetzen.
PR-Intervallverlängerung/ atrioventrikulärer Block (AV-Block)	
AV-Block ersten Grads: Asymptomatisch	Behandlung mit Lorlatinib ohne Unterbrechung bei gleicher Dosis fortsetzen. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichenen Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Überwachung von EKG/ Symptomen, die potenziell eng mit einem AV-Block zusammenhängen.
AV-Block ersten Grads: Symptomatisch	Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichenen Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Enge Überwachung von EKG/ Symptomen, die potenziell mit einem AV-Block zusammenhängen. Bei Abklingen der Symptome Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis.
AV-Block zweiten Grads: Asymptomatisch	Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichenen Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Enge Überwachung von EKG/ Symptomen, die potenziell mit einem AV-Block zusammenhängen. Wenn ein nachfolgendes EKG keinen AV-Block zweiten Grads zeigt, die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufnehmen.
AV-Block zweiten Grads: Symptomatisch	Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichenen Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Überwachung und Monitorierung der Herzfunktion sollte erfolgen. Bei anhaltendem symptomatischen AV-Block Implantation eines Herzschrittmachers erwägen. Wenn die Symptome und der AV-Block zweiten Grads zurückgehen oder eine Erholung bis zu einem asymptomatischen AV-Block ersten Grads eintritt, die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufnehmen.
Vollständiger AV-Block	Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichenen Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Überwachung und Monitorierung der Herzfunktion sollte erfolgen. Bei schweren mit dem AV-Block assoziierten Symptomen kann die Implantation eines Herzschrittmachers angezeigt sein. Geht der AV-Block nicht zurück, kann die Implantation eines Herzschrittmachers in Betracht gezogen werden. Wird ein Herzschrittmacher implantiert, die Behandlung mit Lorlatinib bei voller Dosierung fortsetzen. Wird kein Herzschrittmacher implantiert, kann die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufgenommen werden, sofern die Symptome zurückgehen und das PR-Intervall weniger als 200 ms beträgt.
Hypertonie	
Grad 3 (SBD über oder gleich 160 mmHg oder DBD über oder gleich 100 mmHg; medizinische Intervention indiziert; mehr als ein Antihypertonikum oder intensivere Therapie als bisher indiziert)	Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Hypertonie auf Grad 1 oder darunter (SBD unter 140 mmHg und DBD unter 90 mmHg), anschließend Behandlung mit Lorlatinib mit derselben Dosis wieder aufnehmen. Bei Wiederauftreten einer Hypertonie des Grads 3 Lorlatinib bis zum Rückgang auf Grad 1 oder darunter aussetzen und anschließend mit verringerter Dosis wieder aufnehmen. Wenn eine ausreichende Kontrolle der Hypertonie bei optimaler medizinischer Versorgung nicht erreicht werden kann, Lorlatinib endgültig absetzen.
Grad 4 (lebensbedrohliche Folgen/ Sofortmaßnahmen indiziert)	Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang auf Grad 1 oder darunter, anschließend Behandlung mit verringerter Dosis wieder aufnehmen, oder Lorlatinib endgültig absetzen.

Nebenwirkung[a]	Lorlatinib-Dosierung
	Bei Wiederauftreten einer Hypertonie Grad 4, Lorlatinib endgültig absetzen.
Hyperglykämie	
Grad 3 ODER Grad 4 (persistierende Hyperglykämie über 250 mg/dl trotz optimaler antihyperglykämischer Therapie)	Aussetzen von Lorlatinib bis Hyperglykämie ausreichend kontrolliert ist, anschließend Behandlung mit Lorlatinib mit der nächst niedrigeren Dosis wieder aufnehmen. Wenn eine ausreichende Kontrolle der Hyperglykämie bei optimaler medizinischer Versorgung nicht erreicht werden kann, Lorlatinib endgültig absetzen.
Andere Nebenwirkungen	
Grad 1: Leicht ODER Grad 2: Mäßig	Je nach klinischer Indikation unveränderte Dosis in Betracht ziehen oder die Dosis um 1 Stufe verringern.
Ab Grad 3: Schwer	Lorlatinib bis zum Rückgang auf Grad 2 oder den Ausgangswert aussetzen. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung.

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

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

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

Starke Cytochrom-P-450 (CYP) 3A4/5-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren und Grapefruitsaftprodukten können die Plasmakonzentrationen von Lorlatinib erhöhen. Es sollte eine alternative Begleitmedikation mit einer geringeren CYP3A4/5-Hemmung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4/5-Inhibitors notwendig ist, sollte die Anfangsdosis von 100 mg Lorlatinib einmal täglich auf einmal täglich 75 mg verringert werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2). Wird die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4/5-Inhibitors abgesetzt, sollte Lorlatinib mit der vor Beginn der Anwendung des starken CYP3A4/5-Inhibitors verwendeten Dosis und nach einer Auswaschphase des starken CYP3A4/5-Inhibitors von 3 bis 5 Halbwertszeiten fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

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

Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (absolute geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]: ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (absolute eGFR < 30ml/min) wird eine reduzierte Lorlatinib-Dosis empfohlen, z. B. eine Initialdosis von 75 mg oral einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2). Für Nierendialysepatienten liegen keine Daten vor.

Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) wird eine reduzierte Initialdosis von Lorlatinib von 100 mg auf 50 mg oral einmal täglich empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

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

Art der Anwendung

Lorviqua ist zur oralen Verabreichung vorgesehen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperlipidämie

Die Anwendung von Lorlatinib wird mit einem Anstieg der Serumwerte für Cholesterin und Triglyceride in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Die mediane Dauer bis zum Auftreten eines schwerwiegenden Anstiegs der Serumwerte für Cholesterin bzw. Triglyceride beträgt 201 Tage (Spanne: 29 bis 729 Tage) bzw. 127 Tage (Spanne: 15 bis 1367 Tage). Die Serumwerte für Cholesterin und Triglyceride sollten vor Beginn der Behandlung mit Lorlatinib, nach 2, 4 und 8 Wochen sowie in regelmäßigen Abständen danach überwacht werden. Gegebenenfalls muss eine Behandlung mit lipidsenkenden Arzneimitteln eingeleitet oder deren Dosis erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Auswirkungen auf das Zentralnervensystem

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

Atrioventrikulärer Block

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

Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Bei mit Lorlatinib behandelten Patienten, deren LVEF zu Studienbeginn und mindestens einmal im Nachuntersuchungszeitraum beurteilt wurde, wurden Fälle von verringerter linksventrikulärer Ejektionsfraktion berichtet. Auf der Grundlage der verfügbaren klinischen Studiendaten ist kein kausaler Zusammenhang zwischen Auswirkungen auf Veränderungen der Kontraktilität des Herzens und Lorlatinib feststellbar. Bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren und Krankheiten mit möglichen Auswirkungen auf die LVEF sollte ein kardiales Monitoring, einschließlich einer Beurteilung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung, in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die während der Behandlung relevante kardiologische Anzeichen/ Symptome entwickeln, sollte ein kardiales Monitoring, einschließlich einer Beurteilung der LVEF, in Betracht gezogen werden.

Erhöhte Lipase- und Amylasewerte

Bei Patienten, die Lorlatinib erhielten, traten erhöhte Lipase- und/ oder Amylasewerte auf (siehe Abschnitt 4.8). Die mediane Dauer bis zum Auftreten erhöhter Lipase- bzw. Amylasewerte im Serum beträgt 169 Tage (Spanne: 1 bis 1 755 Tage) bzw. 158 Tage (Spanne: 1 bis 1 932 Tage). Bei mit Lorlatinib behandelten Patienten sollte das Risiko einer Pankreatitis infolge einer begleitenden Hypertriglyceridämie und/ oder eines potenziellen intrinsischen Mechanismus in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Lorlatinib und in regelmäßigen Abständen danach je nach klinischer Indikation auf Lipase- und Amylaseerhöhungen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis

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

Hypertonie

Bei mit Lorlatinib behandelten Patienten wurde über Hypertonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn der Behandlung mit Lorlatinib sollte der Blutdruck gemessen werden. Anschließend sollte der Blutdruck nach 2 Wochen und danach mindestens einmal monatlich während der Behandlung mit Lorlatinib überwacht werden. Je nach Schweregrad sollte Lorlatinib ausgesetzt und die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen oder endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hyperglykämie

Bei mit Lorlatinib behandelten Patienten ist Hyperglykämie aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn der Behandlung mit Lorlatinib sollte die Nüchternglukose im Serum gemessen und anschließend in regelmäßigen Abständen gemäß nationalen Leitlinien überwacht werden. Je nach Schweregrad sollte Lorlatinib ausgesetzt und die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen oder endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

nation mit dem moderaten CYP3A4/5-Induktor Modafinil erhielten, zeigten keine klinisch relevanten Veränderungen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Fertilität und Schwangerschaft

Während der Behandlung mit Lorlatinib und für einen Zeitraum von mindestens 14 Wochen nach der letzten Dosis müssen männliche Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Verhütungsmethode (einschließlich eines Kondoms) anwenden und männliche Patienten mit schwangeren Partnern müssen Kondome verwenden (siehe Abschnitt 4.6). Die männliche Fertilität kann während der Behandlung mit Lorlatinib beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 5.3). Vor der Behandlung sollten sich Männer über eine wirksame Erhaltung der Fertilität beraten lassen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Lorlatinib nicht schwanger zu werden. Bei weiblichen Patienten ist während der Behandlung mit Lorlatinib eine hochwirksame Methode zur nichthormonellen Empfängnisverhütung erforderlich, weil Lorlatinib hormonelle Kontrazeptiva wirkungslos machen kann (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Ist eine hormonelle Verhütungsmethode unvermeidbar, muss in Kombination mit der hormonellen Methode ein Kondom verwendet werden. Die Anwendung einer wirksamen Verhütungsmethode muss für mindestens 35 Tage nach Abschluss der Behandlung fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.6). Es ist nicht bekannt, ob Lorlatinib die weibliche Fertilität beeinträchtigt.

Lactoseintoleranz

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

Natrium über die Nahrung

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

Wirkung von Arzneimitteln auf Lorlatinib

CYP3A4/5-Induktoren

Rifampin, ein starker Induktor von CYP3A4/5, wurde über 12 Tage einmal täglich mit oralen Dosen von 600 mg verabreicht und reduzierte bei gesunden Probanden die mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (*area under the curve*, AUC_{inf}) von Lorlatinib um 85 % und die C_{max} um 76 % bei einer oralen 100-mg-Einzeldosis Lorlatinib. Darüber hinaus wurden AST- und ALT-Erhöhungen beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit starken CYP3A4/5-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin und Johanniskraut) kann zu einer Senkung der Plasmakonzentrationen von Lorlatinib führen. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4/5-Induktoren mit Lorlatinib ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Bei gesunden Probanden, die eine orale Einzeldosis von 100 mg Lorlatinib in Kombination mit dem moderaten CYP3A4/5-Induktor Modafinil (400 mg einmal täglich über 19 Tage) erhielten, zeigten sich keine klinisch relevanten Veränderungen in den Leberfunktionstestergebnissen. Die gleichzeitige Anwendung von Modafinil hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Lorlatinib.

CYP3A4/5-Inhibitoren

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

Wirkung von Lorlatinib auf andere Arzneimittel

CYP3A4/5-Substrate

In-vitro-Studien zeigten, dass Lorlatinib ein zeitabhängiger Inhibitor und CYP3A4/5-Induktor ist. Die 15-tägige orale Gabe von Lorlatinib 150 mg einmal täglich verringerte die AUC_{inf} und C_{max} einer oral verabreichten Einzeldosis von 2 mg Midazolam (ein sensibles CYP3A-Substrat) um 61 % bzw. 50 %. Lorlatinib ist folglich ein moderater CYP3A-Induktor. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit CYP3A4/5-Substraten mit enger therapeutischer Breite, u. a. Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin,

Ergotamin, Fentanyl, hormonelle Kontrazeptiva, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus, vermieden werden, da die Konzentration dieser Arzneimittel durch Lorlatinib reduziert werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

CYP2B6-Substrate

Die 15-tägige Gabe von Lorlatinib 100 mg einmal täglich verringerte die AUC_{inf} und C_{max} einer oralen Einzeldosis von 100 mg Bupropion (ein kombiniertes CYP2B6- und CYP3A4-Substrat) um 49,5 % bzw. 53 %. Lorlatinib ist somit ein schwacher Induktor von CYP2B6, und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn Lorlatinib in Kombination mit Arzneimitteln angewendet wird, die hauptsächlich über CYP2B6 metabolisiert werden.

CYP2C9-Substrate

Die 15-tägige Gabe von Lorlatinib 100 mg einmal täglich verringerte die AUC_{inf} und C_{max} einer oralen Einzeldosis von 500 mg Tolbutamid (ein sensitives CYP2C9-Substrat) um 43 % bzw. 15 %. Lorlatinib ist somit ein schwacher Induktor von CYP2C9, und eine Dosisanpassung für Arzneimittel, die hauptsächlich über CYP2C9 metabolisiert werden, ist nicht erforderlich. Im Falle einer gleichzeitigen Behandlung mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die über CYP2C9 metabolisiert werden (z. B. Kumarin-Antikoagulanzien), sollten die Patienten jedoch überwacht werden.

UGT-Substrate

Die 15-tägige Gabe von Lorlatinib 100 mg einmal täglich verringerte die AUC_{inf} und C_{max} einer oralen Einzeldosis von 500 mg Paracetamol (ein UGT-, SULT- und CYP1A2-, -2A6-, -2D6- und -3A4-Substrat) um 45 % bzw. 28 %. Lorlatinib ist somit ein schwacher Induktor von UGT, und eine Dosisanpassung ist für Arzneimittel, die hauptsächlich über UGT metabolisiert werden, nicht erforderlich. Im Falle einer gleichzeitigen Behandlung mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die über UGT metabolisiert werden, sollten die Patienten jedoch überwacht werden.

P-Glykoprotein-Substrate

Die 15-tägige Gabe von Lorlatinib 100 mg einmal täglich verringerte die AUC_{inf} und C_{max} einer oralen Einzeldosis von 60 mg Fexofenadin (ein sensitives P-Glykoprotein [P-gp] -Substrat) um 67 % bzw. 63 %. Lorlatinib ist somit ein moderater Induktor von P-gp. Arzneimittel, die P-gp-Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind (z. B. Digoxin, Dabigatranetexilat), sollten in Kombination mit Lorlatinib mit Vorsicht angewendet werden, da es wahrscheinlich ist, dass die Plasmakonzentrationen dieser Substrate reduziert werden.

In-vitro-Studien zur Inhibition und Induktion anderer CYP-Enzyme

In vitro hat Lorlatinib ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln durch die Induktion von CYP1A2.

In-vitro-Studien zu anderen Wirkstofftransportern als P-gp

In-vitro-Studien zeigten, dass Lorlatinib in klinisch relevanter Konzentration möglicherweise BCRP (Gastrointestinaltrakt), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 und OAT3 hemmt. Lorlatinib sollte mit Vorsicht in Kombination mit Substraten von BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 und OAT3 angewendet werden, da klinisch relevante Veränderungen der Plasmaexposition gegenüber diesen Substraten nicht ausgeschlossen werden können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung bei Männern und Frauen

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

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hypercholesterinämie (79,0 %), Hypertriglyceridämie (67,5 %), Ödem (55,4 %), periphere Neuropathie (44,2 %), Fatigue (30,7 %), Gewichtszunahme (29,8 %), Arthralgie (27,8 %), kognitive Effekte (27,4 %), Diarrhö (22,7 %) und affektive Effekte (21,4 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 9,1 % der Patienten berichtet, die Lorlatinib erhielten. Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren kognitive Effekte und Pneumonitis.

Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen kamen bei 20,1 % der mit Lorlatinib behandelten Patienten vor. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu Dosisreduktionen führten, waren Ödem, kognitive Effekte und periphere Neuropathie. Ein endgültiges Absetzen aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte bei 4,0 % der mit Lorlatinib behandelten Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum endgültigen Absetzen führten, waren kognitive Effekte, periphere Neuropathie, Pneumonitis und psychotische Effekte.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 werden Nebenwirkungen aufgelistet, die bei 547 erwachsenen, einmal täglich mit Lorlatinib 100 mg behandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC aus Studie A (N = 327), der CROWN-Studie (N = 149) und Studie B (N = 71) auftraten.

Die in Tabelle 2 aufgelisteten Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeitskategorien dargestellt, die nach der folgenden Konvention definiert sind: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) oder sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2. Nebenwirkungen

Systemorganklasse und Nebenwirkungen	Häufigkeit	Alle Schweregrade %	Grad 3-4 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Sehr häufig	19,6	4,4
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypercholesterinämie[a]	Sehr häufig	79,0	19,2
Hypertriglyceridämie[b]	Sehr häufig	67,5	20,3
Hyperglykämie	Häufig	9,7	3,7
Psychiatrische Erkrankungen			
Affektive Effekte[c]	Sehr häufig	21,4	1,3
Psychotische Effekte[d]	Häufig	6,9	0,9
Veränderungen des mentalen Status	Häufig	1,1	0,9
Erkrankungen des Nervensystems			
Kognitive Effekte[e]	Sehr häufig	27,4	3,5
Periphere Neuropathie[f]	Sehr häufig	44,2	2,6
Kopfschmerz	Sehr häufig	18,6	0,7
Effekte auf die Sprache[g]	Häufig	8,2	0,7
Augenerkrankungen			
Sehstörungen[h]	Sehr häufig	16,1	0,2
Gefäßerkrankungen			
Hypertonie	Sehr häufig	14,8	6,0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Pneumonitis[i]	Häufig	2,4	0,7
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhö	Sehr häufig	22,7	1,8
Übelkeit	Sehr häufig	17,6	0,9
Verstopfung	Sehr häufig	16,8	0,2

Systemorganklasse und Nebenwirkungen	Häufigkeit	Alle Schweregrade %	Grad 3-4 %
Leber- und Gallenerkrankungen			
Alanin-Aminotransferase erhöht	Sehr häufig	14,8	2,0
Aspartat-Aminotransferase erhöht	Sehr häufig	13,9	1,5
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Ausschlag[j]	Sehr häufig	14,6	0,2
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Proteinurie	Häufig	3,7	0,4
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Arthralgie	Sehr häufig	27,8	0,7
Myalgie[k]	Sehr häufig	15,0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ödem[l]	Sehr häufig	55,4	2,9
Fatigue[m]	Sehr häufig	30,7	1,1
Untersuchungen			
Gewichtszunahme	Sehr häufig	29,8	11
Lipase erhöht	Sehr häufig	12,8	6,8
Amylase erhöht	Sehr häufig	11,3	2,7
Elektrokardiogramm-PR verlängert	Gelegentlich	0,7	0

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypercholesterinämie/ Hypertriglyceridämie
Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einem Anstieg der Serumcholesterin- oder Triglyceridwerte wurden bei 79,0 % bzw. 67,5 % der Patienten berichtet. Die Fälle von Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie waren bei 59,8 % bzw. 47,2 % der Patienten leicht oder mittelschwer (siehe Abschnitt 4.4). Die mediane Zeit bis zum Auftreten lag bei Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie bei 15 Tagen (Spanne: 1 bis 1 921 Tage) bzw. 16 Tagen (Spanne: 1 bis 1 921 Tage). Die mediane Dauer von Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie betrug 526 bzw. 519 Tage.

Auswirkungen auf das Zentralnervensystem
ZNS-Nebenwirkungen waren vorwiegend kognitive Effekte (27,4 %), affektive Effekte (21,4 %), Effekte auf die Sprache (8,2 %) und psychotische Effekte (6,9 %). Diese waren meist leicht, vorübergehend und bei Dosisverzögerung und/ oder Dosisreduktion spontan reversibel (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Der häufigste kognitive Effekt beliebigen Grads war Gedächtnisstörung (10,8 %), und

die häufigsten Nebenwirkungen des Grads 3 oder 4 waren Verwirrtheitszustände und kognitive Störung (1,6 % bzw. 0,7 %). Der häufigste affektive Effekt beliebigen Grads war Angst (7,3 %) und die häufigsten Nebenwirkungen des Grads 3 oder 4 waren Reizbarkeit (0,7 %), Depression (0,4 %), Angst, Agitiertheit und Bipolar-I-Störung (je 0,2 %). Der häufigste Effekt auf die Sprache beliebigen Grads war Dysarthrie (3,8 %), und Nebenwirkungen des Grads 3 und 4 waren Dysarthrie (0,4 %), langsame Sprache und Sprechstörung (je 0,2 %). Der häufigste psychotische Effekt beliebigen Grads war Halluzination (2,7 %), und die häufigsten Nebenwirkungen des Grads 3 oder 4 waren akustische Halluzination, visuelle Halluzination, Wahn, akute Psychose und schizophrene Erkrankungen (je 0,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten von kognitiven und affektiven Effekten, Effekten auf die Sprache sowie psychotischen Effekten betrug jeweils 129, 57, 58 bzw. 27 Tage. Die mediane Dauer von kognitiven und affektiven Effekten, Effekten auf die Sprache sowie psychotischen Effekten betrug jeweils 270, 145, 147 bzw. 84 Tage.

Hypertonie
Hypertonie als Nebenwirkung wurde bei 14,8 % der Patienten in Studie A, CROWN (B7461006) und Studie B (B7461027) berichtet. Hypertonie als leichte oder mittelschwere Nebenwirkung trat bei 8,8 % der Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4). Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypertonie lag bei 295 Tagen (Spanne: 1 bis 1 990 Tage). Die mediane Dauer der Hypertonie betrug 505 Tage.

Hyperglykämie
Hyperglykämie als Nebenwirkung wurde bei 9,7 % der Patienten in Studie A, CROWN (B7461006) und Studie B (B7461027) berichtet. Hyperglykämie als leichte oder mittelschwere Nebenwirkung trat bei 6,0 % der Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4). Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hyperglykämie lag bei 148 Tagen (Spanne: 1 bis 1 637 Tage). Die mediane Dauer der Hyperglykämie betrug 118 Tage.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01ED05

Wirkmechanismus

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

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

Klinische Wirksamkeit

Zuvor unbehandeltes ALK-positives, fortgeschrittenes NSCLC (CROWN-Studie)

Die Wirksamkeit von Lorlatinib bei der Behandlung von Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung einer metastasierten Erkrankung erhalten hatten, wurde in der offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten, multi-

zentrischen Studie B7461006 (CROWN-Studie) nachgewiesen. Die Patienten mussten einen *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-Leistungsstatus von 0 bis 2 und ein ALK-positives NSCLC gemäß VENTANA ALK (D5F3) CDx-Assay aufweisen. Neurologisch stabile Patienten mit behandelten oder unbehandelten asymptomatischen ZNS-Metastasen, einschließlich leptomeningealer Metastasen, konnten aufgenommen werden. Patienten mussten eine Strahlentherapie, einschließlich stereotaktischer oder partieller Bestrahlung des Gehirns, mindestens 2 Wochen vor Randomisierung abgeschlossen haben; eine Ganzhirnbestrahlung musste mindestens 4 Wochen vor Randomisierung abgeschlossen sein.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Lorlatinib 100 mg oral einmal täglich oder Crizotinib 250 mg oral zweimal täglich. Die Randomisierung wurde nach ethnischer Herkunft (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und dem Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein von ZNS-Metastasen zu Studienbeginn stratifiziert. Die Behandlung in beiden Armen wurde bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt. Der wichtigste Ergebnisparameter zur Wirksamkeit war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS), das durch eine verblindete, unabhängige, zentrale Beurteilung (*Blinded Independent Central Review*, BICR) gemäß den Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST-Version 1.1 [v1.1]) bestimmt wurde. Weitere Ergebnisparameter zur Wirksamkeit waren das Gesamtüberleben (*overall survival,* OS), das PFS gemäß Prüfarztbewertung, PFS2 und auf die Tumorbewertung bezogene Daten gemäß BICR, einschließlich objektiver Ansprechrate (*objective response rate*, ORR), Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR) und Zeit bis zur intrakraniellen Progression (*time to intracranial progression,* IC-TTP). Bei Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn wurden als zusätzliche Ergebnisparameter die intrakranielle objektive Ansprechrate (*intracranial objective response rate,* IC-ORR) und die Dauer des intrakraniellen Ansprechens (*intracranial duration of response,* IC-DOR) untersucht, jeweils gemäß BICR.

Insgesamt wurden 296 Patienten auf Lorlatinib (n = 149) oder Crizotinib (n = 147) randomisiert. Die demographischen Merkmale der Gesamtstudienpopulation waren: medianes Alter 59 Jahre (Spanne: 26 bis 90 Jahre), Alter ≥ 65 Jahre (35 %), 59 % weiblich, 49 % weiß, 44 % asiatisch und 0,3 % schwarz. Die Mehrheit der Patienten hatte ein Adenokarzinom (95 %) und hatte nie geraucht (59 %). 26 % der Patienten (n = 78) hatten Metastasen des zentralen Nervensystems gemäß BICR-Neuroradiologen. 30 dieser Patienten hatten messbare ZNS-Läsionen.

Die Ergebnisse der CROWN-Studie sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung hatten die OS- und PFS2-Daten noch keine Datenreife erlangt.

Tabelle 3. Gesamtwirksamkeitsergebnisse in der CROWN-Studie

Wirksamkeitsparameter	**Lorlatinib N = 149**	**Crizotinib N = 147**
Mittlere Dauer der Nachbeobachtung, Monate (95 %-KI)[a]	18 (16; 20)	15 (13; 18)
Progressionsfreies Überleben gemäß BICR		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	41 (28 %)	86 (59 %)
Krankheitsprogression, n (%)	32 (22 %)	82 (56 %)
Tod, n (%)	9 (6 %)	4 (3 %)
Median, Monate (95 %-KI)[a]	NE (NE; NE)	9 (8; 11)
Hazard-Ratio (95 %-KI)[b]	0,28 (0,19; 0,41)	
p-Wert*	< 0,0001	
Gesamtüberleben		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (15 %)	28 (19 %)
Median, Monate (95 %-KI)[a]	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Hazard-Ratio (95 %-KI)[b]	0,72 (0,41; 1,25)	
Progressionsfreies Überleben gemäß INV		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	40 (27 %)	104 (71 %)
Krankheitsprogression, n (%)	34 (23 %)	99 (67 %)
Tod, n (%)	6 (4 %)	5 (3 %)
Median, Monate (95 %-KI)[a]	NE (NE; NE)	9 (7; 11)
Hazard-Ratio (95 %-KI)[b]	0,21 (0,14; 0,31)	
p-Wert*	< 0,0001	
Gesamtansprechen nach BICR		
Gesamtansprechrate, n (%)	113 (76 %)	85 (58 %)
(95 %-KI)[c]	(68; 83)	(49; 66)
Zeit bis zur intrakraniellen Progression		
Median, Monate (95 %-KI)[a]	NE (NE; NE)	16,6 (11; NE)
Hazard-Ratio (95 %-KI)[b]	0,07 (0,03; 0,17)	
Dauer des Ansprechens		
Anzahl Responder	113	85
Median, Monate (95 %-KI)[a]	NE (NE; NE)	11 (9; 13)

Wirksamkeitsparameter	Lorlatinib N = 149	Crizotinib N = 147
Intrakranielles Gesamtansprechen bei Patienten mit messbaren ZNS-Läsionen zu Studienbeginn	N = 17	N = 13
Intrakranielle Ansprechrate, n (%)	14 (82 %)	3 (23 %)
(95 %-KI)[c]	(57; 96)	(5; 54)
Rate des vollständigen Ansprechens	71 %	8 %
Dauer des Ansprechens		
Anzahl Responder	14	3
Median, Monate (95 %-KI)[a]	NE (NE; NE)	10 (9; 11)
Intrakranielles Gesamtansprechen bei Patienten mit messbaren oder nicht messbaren ZNS-Läsionen zu Studienbeginn	N = 38	N = 40
Intrakranielle Ansprechrate, n (%)	25 (66 %)	8 (20 %)
(95 %-KI)[c]	(49; 80)	(9; 36)
Rate des vollständigen Ansprechens	61 %	15 %
Dauer des Ansprechens		
Anzahl Responder	25	8
Median, Monate (95 %-KI)[a]	NE (NE; NE)	9 (6; 11)

Abkürzungen: BICR = verblindete unabhängige zentrale Beurteilung (*Blinded Independent Central Review*); KI = Konfidenzintervall; ZNS = zentrales Nervensystem; INV = Prüfarztbeurteilung (*Investigator Assessment*); N/n = Anzahl der Patienten; NE = nicht erreicht.

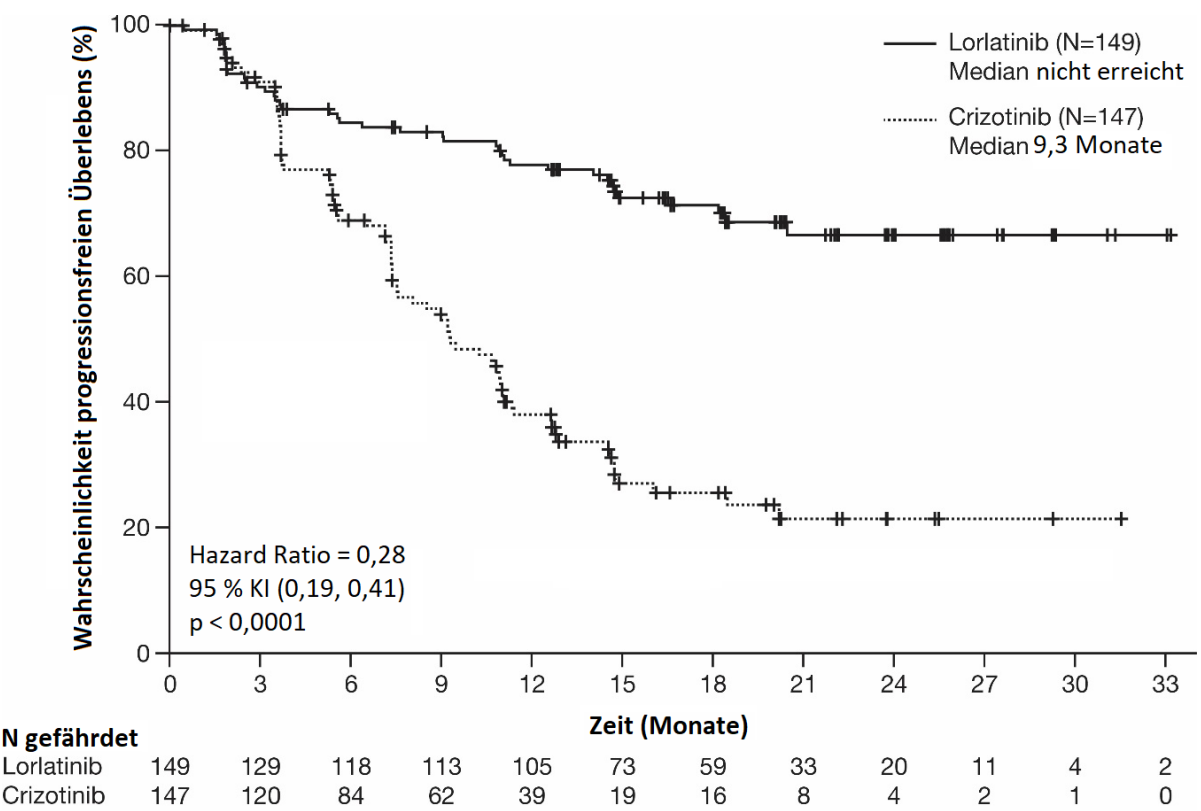
[*] p-Wert basierend auf 1-seitigem stratifizierten Log-Rank-Test.

a. Basierend auf der Methode nach Brookmeyer und Crowley.

b. Hazard-Ratio basierend auf Cox-Regression (*proportional hazards model*); bei proportionalen Hazards weist eine Hazard-Ratio < 1 auf eine Verringerung der Hazardrate zugunsten von Lorlatinib hin.

c. Anwendung einer exakten Methode basierend auf der Binomialverteilung.

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens durch verblindete unabhängige zentrale Beurteilung in der CROWN-Studie



N gefährdet

Lorlatinib	149	129	118	113	105	73	59	33	20	11	4	2
Crizotinib	147	120	84	62	39	19	16	8	4	2	1	0

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; N/Nr. = Anzahl der Patienten.

Der Nutzen der Behandlung mit Lorlatinib war in allen Untergruppen nach Patienten- und Krankheitsmerkmalen vergleichbar, einschließlich bei Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (n = 38, HR = 0,2, 95 %-KI: 0,10 bis 0,43) und Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (n = 111, HR = 0,32, 95 %-KI: 0,20 bis 0,49).

ALK-positives, fortgeschrittenes NSCLC, das zuvor mit einem ALK-Kinase-Inhibitor behandelt wurde

Die Anwendung von Lorlatinib zur Behandlung von ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Behandlung mit mindestens einem Zweitgeneration-ALK-TKI wurde in Studie A, einer einarmigen, multizentrischen Phase-1/2-Studie, und in Studie B, einer einarmigen, multizentrischen Phase-4-Studie, untersucht. In Studie A wurden insgesamt 139 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Behandlung mit mindestens einem Zweitgeneration-ALK-TKI in den Phase-2-Teil der Studie aufgenommen. In Studie B wurden insgesamt 71 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach einer vorhergehenden Behandlung mit einem ALK-TKI (Alectinib oder Ceritinib) aufgenommen. In beiden Studien erhielten die Patienten kontinuierlich Lorlatinib oral in der empfohlenen Dosis von 100 mg einmal täglich.

In Studie A war der primäre Wirksamkeitsendpunkt im Phase-2-Teil der Studie die ORR, einschließlich intrakranieller (IC)-ORR, auf der Grundlage einer unabhängigen zentralen Beurteilung (*Independent Central Review*, ICR), bewertet nach der modifizierten RECIST-Version 1.1. Sekundäre Endpunkte waren die DOR, IC-DOR, Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (*time to tumour response*, TTR) und PFS. In Studie B war der primäre Wirksamkeitsendpunkt die ORR, auf der Grundlage einer ICR gemäß RECIST-Version 1.1. Sekundäre Endpunkte waren die IC-ORR, DOR, IC-DOR, Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (TTR), Zeit bis zum Fortschreiten des Tumors (*time to tumour progression,* TTP) und PFS.

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

Die demographischen Merkmale der 71 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC und Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorhergehenden Behandlung mit einem ALK-TKI (Alectinib oder Ceritinib) mit oder ohne Chemotherapie in Studie B waren 42 % weiblich, 76 % weiß, 21 % asiatisch, und das mediane Alter betrug 59 Jahre (Spanne: 26 bis 87 Jahre), wobei 32 % der Patienten ≥ 65 Jahre alt waren. Der ECOG-Leistungsstatus zu Studienbeginn war bei 52 % der Patienten 0 und bei 48 % der Patienten 1. Bei 42 % der Patienten waren zu Studienbeginn Hirnmetastasen vorhanden. Von den 71 Patienten hatten 85 % Alectinib und 15 % Ceritinib als vorherige ALK-TKIs erhalten.

Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse der Studie A und Studie B sind in den Tabellen 4 und 5 aufgeführt.

Tabelle 4. Ergebnisse zur Gesamtwirksamkeit in Studie A und Studie B nach vorheriger Behandlung

Wirksamkeitsparameter	Ein vorheriger ALK-TKI[a] mit oder ohne vorherige Chemotherapie (n = 99)[b]	Zwei oder mehr vorherige ALK-TKIs mit oder ohne vorherige Chemotherapie (n = 111)[c]
Objektive Ansprechrate[d] (95 %-KI) Komplettes Ansprechen, n Partielles Ansprechen, n	42,4 % (32,5; 52,8) 5 37	39,6 % (30,5; 49,4) 2 42
Dauer des Ansprechens Median, Monate (95 %-KI)	 NE (7,8; NE)	 9,9 (5,7; 24,4)
Progressionsfreies Überleben Median, Monate (95 %-KI)	 8,3 (6,3; 16,5)	 6,9 (5,4; 9,5)

Abkürzungen: ALK = Anaplastische-Lymphomkinase; KI = Konfidenzintervall; ICR = unabhängige zentrale Beurteilung (*Independent Central Review*); n = Anzahl der Patienten; NE = nicht einschätzbar; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor.
[a] Alectinib, Brigatinib oder Ceritinib
[b] Gepoolte Wirksamkeitsergebnisse aus Studie A und B
[c] Wirksamkeitsergebnisse nur aus Studie A
[d] Gemäß ICR

Tabelle 5. Intrakranielle* Wirksamkeitsergebnisse in Studie A und Studie B nach vorheriger Behandlung

Wirksamkeitsparameter	Ein vorheriger ALK-TKI[a] mit oder ohne vorherige Chemotherapie (n = 19)[b]	Zwei oder mehr vorherige ALK-TKIs mit oder ohne vorherige Chemotherapie (n = 48)[c]
Objektive Ansprechrate[d] (95 %-KI) Komplettes Ansprechen, n Partielles Ansprechen, n	63,2 % (38,4; 83,7) 4 8	52,1 % (37,2; 66,7) 10 15

Wirksamkeitsparameter	Ein vorheriger ALK-TKI[a] mit oder ohne vorherige Chemotherapie (n = 19)[b]	Zwei oder mehr vorherige ALK-TKIs mit oder ohne vorherige Chemotherapie (n = 48)[c]
Dauer des intrakraniellen Ansprechens Median, Monate (95 %-KI)	NE (4,2; NE)	12,4 (6,0; NE)

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

* Bei Patienten mit mindestens einer messbaren Hirnmetastase zu Studienbeginn

a. Alectinib, Brigatinib oder Ceritinib

b. Gepoolte Wirksamkeitsergebnisse aus Studie A und B

c. Wirksamkeitsergebnisse nur aus Studie A

d. Gemäß ICR

In der Gesamtwirksamkeitspopulation mit 210 Patienten trat bei 86 Patienten ein durch ICR bestätigtes objektives Ansprechen auf mit einer medianen TTR von 1,4 Monaten (Spanne: 1,2 bis 16,6 Monate). Bei Patienten asiatischer Herkunft betrug die ORR 48,5 % (95 %-KI: 36,2; 61,0), und 35,7 % bei den Nicht-Asiaten (95 %-KI: 27,4; 44,6). Unter den 37 Patienten mit einem durch ICR bestätigten intrakraniellen objektiven Tumoransprechen und mindestens einer messbaren Hirnmetastase zu Studienbeginn betrug die mediane IC-TTR 1,4 Monate (Spanne: 1,2 bis 16,2 Monate). Die IC-ORR betrug bei den Asiaten 58,3 % (95 %-KI: 36,6; 77,9), und 47,2 % bei den Nicht-Asiaten (95 %-KI: 30,4; 64,5).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

Bei einer Dosis von einmal täglich 100 mg betrug der geometrische Mittelwert (prozentualer Variationskoeffizient [*coefficient of variation*, CV]) der Maximalkonzentrationen im Plasma bei Krebspatienten 577 (42) ng/ml und die AUC_{24} 5.650 (39) ng h/ml. Der geometrische Mittelwert (% CV) der oralen Clearance betrug 17,7 (39) l/h.

Verteilung

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

Biotransformation

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

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

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von Lorlatinib nach einer 100-mg-Einzeldosis betrug 23,6 Stunden. Die geschätzte effektive Plasmahalbwertszeit von Lorlatinib im Steady State nach Abschluss der Autoinduktion betrug 14,83 Stunden. Nach oraler Verabreichung einer radioaktiv markierten 100-mg-Dosis Lorlatinib wurden durchschnittlich 47,7 % der Radioaktivität im Urin und 40,9 % der Radioaktivität im Stuhl gewonnen. Die durchschnittliche Gesamtrückgewinnung betrug 88,6 %.

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

Des Weiteren ist Lorlatinib ein Induktor über den humanen Pregnan-X-Rezeptor (PXR) und den humanen konstitutiven Androstanrezeptor (CAR).

Linearität/Nicht-Linearität

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

Nach mehrfacher Gabe einmal täglicher Dosen erhöhte sich die C_{max} von Lorlatinib dosisproportional, und die AUC_{tau} erhöhte sich etwas weniger als proportional im Dosisbereich von 10 bis 200 mg einmal täglich.

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

Leberinsuffizienz

Da Lorlatinib in der Leber metabolisiert wird, ist wahrscheinlich davon auszugehen, dass eine Leberinsuffizienz die Plasmakonzentration von Lorlatinib erhöht. Aus den durchgeführten klinischen Studien wurden Patienten mit AST- oder ALT-Werten von > 2,5 × ULN oder (sofern aufgrund der zugrunde liegenden Malignität) > 5,0 × ULN oder einem Gesamtbilirubinwert von > 1,5 × ULN ausgeschlossen. Populationspharmakokinetische Analysen haben gezeigt, dass die Lorlatinib-Exposition bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (n = 53) nicht klinisch relevant verändert wurde. In einer Leberinsuffizienz-Studie erhöhte sich die Lorlatinib-AUC_{inf} nach der Verabreichung einer einzelnen oralen 100-mg-Dosis Lorlatinib bei Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh B) und schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um jeweils 15 % bzw. 82 %.

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Eine reduzierte Dosis Lorlatinib wird bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz empfohlen, d. h. eine Initialdosis von 50 mg oral einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2).

Niereninsuffizienz

Weniger als 1 % der verabreichten Dosis wurde als unverändertes Lorlatinib im Urin nachgewiesen. Populationspharmakokinetische Analysen haben gezeigt, dass die Steady-State-Plasmaexposition und die C_{max}-Werte von Lorlatinib mit zunehmender Verschlechterung der Ausgangsnierenfunktion leicht ansteigen. Basierend auf einer Studie zur Niereninsuffizienz wird bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz (eGFR basierend auf der von der *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD]-Formel abgeleiteten eGFR [in ml/min/1,73 m^2] × gemessene Körperoberfläche/1,73 ≥ 30 ml/min) keine Anpassung der Initialdosis empfohlen. In dieser Studie erhöhte sich die Lorlatinib-AUC_{inf} bei Teilnehmern mit schwerer Niereninsuffizienz (absolute eGFR < 30 ml/min) im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion (absolute eGFR ≥ 90 ml/min) um 41 %. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wird eine reduzierte Lorlatinib-Dosis empfohlen, z. B. eine Initialdosis von 75 mg oral einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2). Für Nierendialysepatienten liegen keine Daten vor.

Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Körpergewicht und Phänotyp

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

Kardiale Elektrophysiologie

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Die wichtigsten beobachteten Toxizitäten waren Entzündungen in mehreren Gewebebereichen (Haut und Gebärmutterhals bei Ratten bzw. Lunge, Luftröhre, Haut, Lymphknoten und/ oder der Mundhöhle einschließlich der Unterkieferknochen bei Hunden; ver-

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

Genotoxizität

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

Karzinogenität

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien zu Lorlatinib durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Lorviqua 25 mg Filmtabletten

Jede Packung enthält 90 Filmtabletten in 9 Blisterpackungen.

Lorviqua 100 mg Filmtabletten

Jede Packung enthält 30 Filmtabletten in 3 Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Mai 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. April 2024

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND
Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

12. PACKUNGSGRÖSSEN

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND
LORVIQUA 25 mg: Blisterpackung mit 90 Filmtabletten
LORVIQUA 100 mg: Blisterpackung mit 30 Filmtabletten (N1)

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH
LORVIQUA 25 mg: Blisterpackung mit 90 Filmtabletten
LORVIQUA 100 mg: Blisterpackung mit 30 Filmtabletten

13. KONTAKTADRESSE

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND
PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

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