

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lorviqua 25 mg Filmtabletten  
Lorviqua 100 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Lorviqua 25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 25 mg Lorlatinib.

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*

Jede Filmtablette enthält 1,58 mg Lactose-Monohydrat.

### Lorviqua 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Lorlatinib.

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*

Jede Filmtablette enthält 4,20 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

### Lorviqua 25 mg Filmtabletten

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

### Lorviqua 100 mg Filmtabletten

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), 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 Lorlatinib 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 <sup>a</sup>	Lorlatinib-Dosierung
<b>Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie</b>	
<p>Leichte Hypercholesterinämie (Cholesterinwert zwischen ULN [obere Normgrenze] und 300 mg/dl bzw. zwischen ULN und 7,75 mmol/l)</p> <p><u>ODER</u></p> <p>Mäßige Hypercholesterinämie (Cholesterinwert zwischen 301 und 400 mg/dl bzw. 7,76 und 10,34 mmol/l)</p> <p><u>ODER</u></p> <p>Leichte Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 150 und 300 mg/dl bzw. 1,71 und 3,42 mmol/l)</p> <p><u>ODER</u></p> <p>Mäßige Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 301 und 500 mg/dl bzw. 3,43 und 5,7 mmol/l)</p>	<p>Einleiten oder Anpassen einer lipidsenkenden Therapie<sup>b</sup> gemäß der entsprechenden Fachinformation; Behandlung mit Lorlatinib bei gleicher Dosis fortsetzen.</p>
<p>Schwere Hypercholesterinämie (Cholesterinwert zwischen 401 und 500 mg/dl bzw. 10,35 und 12,92 mmol/l)</p> <p><u>ODER</u></p> <p>Schwere Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 501 und 1.000 mg/dl bzw. 5,71 und 11,4 mmol/l)</p>	<p>Einleiten einer lipidsenkenden Therapie<sup>b</sup>; bei bereits bestehender lipidsenkender Therapie eine Dosiserhöhung der Therapie<sup>b</sup> gemäß der entsprechenden Fachinformation oder Umstellung auf eine andere lipidsenkende Therapie<sup>b</sup>. Behandlung mit Lorlatinib ohne Unterbrechung bei gleicher Dosis fortsetzen.</p>
<p>Lebensbedrohliche Hypercholesterinämie (Cholesterinwert über 500 mg/dl bzw. über 12,92 mmol/l)</p> <p><u>ODER</u></p> <p>Lebensbedrohliche Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert über 1.000 mg/dl bzw. über 11,4 mmol/l)</p>	<p>Einleiten einer lipidsenkenden Therapie<sup>b</sup> oder Dosiserhöhung der bestehenden Therapie<sup>b</sup> gemäß der entsprechenden Fachinformation oder Umstellung auf eine andere lipidsenkende Therapie<sup>b</sup>. Aussetzen von Lorlatinib bis zum Abklingen der Hypercholesterinämie und/ oder Hypertriglyceridämie auf einen leichten oder mäßigen Schweregrad.</p> <p>Wiederaufnahme derselben Dosis von Lorlatinib bei maximierter lipidsenkender Therapie<sup>b</sup> gemäß der entsprechenden Fachinformation.</p> <p>Bei erneutem Auftreten schwerer Hypercholesterinämie und/ oder Hypertriglyceridämie trotz maximaler lipidsenkender Therapie<sup>b</sup> gemäß der entsprechenden Fachinformation; Verringerung der Lorlatinib-Dosierung um 1 Stufe.</p>

**Tabelle 1. Für Lorlatinib empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen**

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

**Tabelle 1. Für Lorlatinib empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen**

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Lorlatinib-Dosierung
AV-Block zweiten Grads: Asymptomatisch	Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichene Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Enge Überwachung von EKG/ Symptomen, die potenziell mit einem AV-Block zusammenhängen. Wenn ein nachfolgendes EKG keinen AV-Block zweiten Grads zeigt, die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufnehmen.
AV-Block zweiten Grads: Symptomatisch	Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichene Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. 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	<p>Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichene 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.</p> <p>Wird ein Herzschrittmacher implantiert, die Behandlung mit Lorlatinib bei voller Dosierung fortsetzen. Wird kein Herzschrittmacher implantiert, kann die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufgenommen werden, sofern die Symptome zurückgehen und das PR-Intervall weniger als 200 ms beträgt.</p>

**Tabelle 1. Für Lorlatinib empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen**

<b>Nebenwirkung<sup>a</sup></b>	<b>Lorlatinib-Dosierung</b>
<b>Hypertonie</b>	
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.  Bei Wiederauftreten einer Hypertonie Grad 4, Lorlatinib endgültig absetzen.
<b>Hyperglykämie</b>	
Grad 3  <u>ODER</u>  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.
<b>Andere Nebenwirkungen</b>	
Grad 1: Leicht  <u>ODER</u>  Grad 2: Mäßig	Je nach klinischer Indikation unveränderte Dosis in Betracht ziehen oder die Dosis um 1 Stufe verringern.
Ab Grad 3: Schwer	Lorlatinib bis zum Rückgang auf Grad 2 oder den Ausgangswert aussetzen. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung.

Abkürzungen: 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*).

<sup>a</sup> Die Schweregrad-Einteilungen entsprechen den CTCAE-Klassifizierungen des NCI.

<sup>b</sup> 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]:  $\geq 30$  ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (absolute eGFR  $< 30$  ml/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 Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für die Anwendung von Lorlatinib bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor. Daher wird Lorlatinib bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

Lorviqua ist zur oralen Verabreichung vorgesehen.

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Hyperlipidämie

Die Anwendung von Lorlatinib wird mit einem Anstieg der Serumwerte für Cholesterin und Triglyceride in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Die mediane Dauer bis zum Auftreten eines schwerwiegenden Anstiegs der Serumwerte für Cholesterin bzw. Triglyceride beträgt 104 Tage (Spanne: 29 bis 518 Tage) bzw. 120 Tage (Spanne: 15 bis 780 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 141 Tage (Spanne: 1 bis 1091 Tage) bzw. 138 Tage (Spanne: 1 bis 1112 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 Nüchtern glukose 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 Kombination 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 nicht-hormonellen 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-Antikoagulanzen), 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-, SULF- 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 (81,1 %), Hypertriglyceridämie (67,2 %), Ödem (55,7 %), periphere Neuropathie (43,7 %), Gewichtszunahme (30,9 %), kognitive Effekte (27,7 %), Fatigue (27,3 %), Arthralgie (23,5 %), Diarrhö (22,9 %) und affektive Effekte (21,0 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 7,4 % der Patienten berichtet, die Lorlatinib erhielten. Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren kognitive Effekte und Pneumonitis.

Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen kamen bei 20,0 % der mit Lorlatinib behandelten Patienten vor. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu Dosisreduktionen führten, waren Ödem und periphere Neuropathie. Ein endgültiges Absetzen aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte bei 3,2 % 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 476 erwachsenen, einmal täglich mit Lorlatinib 100 mg behandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC aus Studie A (N = 327) und der CROWN-Studie (N = 149) auftraten.

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

**Tabelle 2. Nebenwirkungen**

<b>Systemorganklasse und Nebenwirkungen</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Alle Schweregrade %</b>	<b>Grad 3-4 %</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Anämie	Sehr häufig	18,5	4,2
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Hypercholesterinämie <sup>a</sup> Hypertriglyceridämie <sup>b</sup> Hyperglykämie	Sehr häufig Sehr häufig Häufig	81,1 67,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Psychiatrische Erkrankungen Affektive Effekte <sup>c</sup> Psychotische Effekte <sup>d</sup> Veränderungen des mentalen Status	Sehr häufig Häufig Häufig	21,0 6,5 2,0	1,5 0,4 1,7
Erkrankungen des Nervensystems Kognitive Effekte <sup>e</sup> Periphere Neuropathie <sup>f</sup> Kopfschmerz Effekte auf die Sprache <sup>g</sup>	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig	27,7 43,7 17,9 8,2	2,9 2,7 0,6 0,6
Augenerkrankungen Sehstörungen <sup>h</sup>	Sehr häufig	17,2	0,2
Gefäßerkrankungen Hypertonie	Sehr häufig	13,0	6,1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Pneumonitis <sup>i</sup>	Häufig	1,9	0,6
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Diarrhö Übelkeit Verstopfung	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig	22,9 17,6 17,4	1,5 0,6 0,2
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Ausschlag <sup>j</sup>	Sehr häufig	13,7	0,2
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen Arthralgie Myalgie <sup>k</sup>	Sehr häufig Sehr häufig	23,5 19,3	0,8 0,2
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Ödem <sup>l</sup> Fatigue <sup>m</sup>	Sehr häufig Sehr häufig	55,7 27,3	2,7 1,3

Systemorganklasse und Nebenwirkungen	Häufigkeit	Alle Schweregrade %	Grad 3-4 %
Untersuchungen			
Gewichtszunahme	Sehr häufig	30,9	10,1
Lipase erhöht	Sehr häufig	12,4	6,9
Amylase erhöht	Sehr häufig	11,3	2,7
Elektrokardiogramm-PR verlängert	Gelegentlich	0,8	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.

- <sup>a</sup> Hypercholesterinämie (einschließlich Cholesterin im Blut erhöht, Hypercholesterinämie).  
<sup>b</sup> Hypertriglyceridämie (einschließlich Triglyceride im Blut erhöht, Hypertriglyceridämie).  
<sup>c</sup> 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).  
<sup>d</sup> Psychotische Effekte (einschließlich akustische Halluzination, Halluzination, visuelle Halluzination).  
<sup>e</sup> 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, Verwirrheitszustand, Delirium, Orientierungsstörung, Lesestörung). Innerhalb dieser Nebenwirkungen wurden Begriffe der SOC der Erkrankungen des Nervensystems häufiger berichtet als Begriffe aus der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“.  
<sup>f</sup> Periphere Neuropathie (einschließlich Brennen, Dysästhesie, Ameisenlaufen, Gangstörung, Hypoästhesie, motorische Funktionsstörung, Muskelschwäche, Neuralgie, periphere Neuropathie, Neurotoxizität, Parästhesie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Peroneuslähmung, Gefühlsstörung).  
<sup>g</sup> Effekte auf die Sprache (Dysarthrie, langsame Sprache, Sprechstörung).  
<sup>h</sup> Sehstörung (einschließlich Diplopie, Photophobie, Photopsie, verschwommenes Sehen, Sehschärfe vermindert, Sehverschlechterung, Glaskörperflusen [Mouches volantes]).  
<sup>i</sup> Pneumonitis (einschließlich interstitielle Lungenerkrankung, Opazität in der Lunge, Pneumonitis).  
<sup>j</sup> Ausschlag (einschließlich akneiforme Dermatitis, makulo-papulöser Ausschlag, juckender Ausschlag, Ausschlag).  
<sup>k</sup> Myalgie (einschließlich Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie).  
<sup>l</sup> Ödem (einschließlich generalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, periphere Schwellung, Schwellung).  
<sup>m</sup> Fatigue (einschließlich Asthenie, Fatigue).

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Hypercholesterinämie/ Hypertriglyceridämie*

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einem Anstieg der Serumcholesterin- oder Triglyceridwerte wurden bei 81,1 % bzw. 67,2 % der Patienten berichtet. Die Fälle von Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie waren bei 62,8 % bzw. 47,9 % der Patienten leicht oder mittelschwer (siehe Abschnitt 4.4). Die mediane Zeit bis zum Auftreten lag sowohl bei Hypercholesterinämie als auch bei Hypertriglyceridämie bei 15 Tagen (Spanne Hypercholesterinämie: 1 bis 784 Tage; Spanne Hypertriglyceridämie: 1 bis 796 Tage). Die mediane Dauer von Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie betrug 451 bzw. 427 Tage.

#### *Auswirkungen auf das Zentralnervensystem*

ZNS-Nebenwirkungen waren vorwiegend kognitive Effekte (27,7 %), affektive Effekte (21,0 %), Effekte auf die Sprache (8,2 %) und psychotische Effekte (6,5 %). Diese waren meist leicht, vorübergehend und bei Dosisverzögerung und/ oder Dosisreduktion spontan reversibel (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Der häufigste kognitive Effekt beliebigen Grads war Gedächtnisstörung (11,3 %), und die häufigsten Nebenwirkungen des Grads 3 oder 4 waren Verwirrheitszustände und kognitive Störung (1,7 % bzw. 0,8 %). Der häufigste affektive Effekt beliebigen Grads war Angst (6,5 %) und die häufigsten Nebenwirkungen des Grads 3 oder 4 waren Reizbarkeit und Depression (0,8 % bzw. 0,4 %). Der häufigste Effekt auf die Sprache beliebigen Grads war Dysarthrie (4,0 %),

und Nebenwirkungen des Grads 3 und 4 waren Dysarthrie, langsame Sprache und Sprechstörung (je 0,2 %). Der häufigste psychotische Effekt beliebigen Grads war Halluzination (3,7 %), und die häufigsten Nebenwirkungen des Grads 3 oder 4 waren Halluzination, akustische Halluzination und visuelle Halluzination (je 0,3 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten von kognitiven und affektiven Effekten, Effekten auf die Sprache sowie psychotischen Effekten betrug jeweils 109, 43, 49 bzw. 23 Tage. Die mediane Dauer von kognitiven und affektiven Effekten, Effekten auf die Sprache sowie psychotischen Effekten betrug jeweils 223, 143, 147 bzw. 74 Tage.

#### *Hypertonie*

Hypertonie als Nebenwirkung wurde bei 13 % der Patienten in den Studien A und CROWN (B7461006) berichtet. Hypertonie als leichte oder mittelschwere Nebenwirkung trat bei 6,9 % der Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4). Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypertonie lag bei 208 Tagen (Spanne: 1 bis 1.028 Tage). Die mediane Dauer der Hypertonie betrug 219 Tage.

#### *Hyperglykämie*

Hyperglykämie als Nebenwirkung wurde bei 9,2 % der Patienten in den Studien A und CROWN (B7461006) berichtet. Hyperglykämie als leichte oder mittelschwere Nebenwirkung trat bei 6,1 % der Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4). Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hyperglykämie lag bei 145 Tagen (Spanne: 1 bis 1.058 Tage). Die mediane Dauer der Hyperglykämie betrug 113 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **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<sup>L1196M</sup>-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, multizentrischen 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  $\geq$  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**

<b>Wirksamkeitsparameter</b>	<b>Lorlatinib N = 149</b>	<b>Crizotinib N = 147</b>
<b>Mittlere Dauer der Nachbeobachtung, Monate (95 %-KI)<sup>a</sup></b>	18 (16; 20)	15 (13; 18)
<b>Progressionsfreies Überleben gemäß BICR</b>		
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) <sup>a</sup>	NE (NE; NE)	9 (8; 11)
Hazard-Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup>	0,28 (0,19; 0,41)	
p-Wert <sup>*</sup>	< 0,0001	

<b>Wirksamkeitsparameter</b>	<b>Lorlatinib N = 149</b>	<b>Crizotinib N = 147</b>
<b>Gesamtüberleben</b>		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (15 %)	28 (19 %)
Median, Monate (95 %-KI) <sup>a</sup>	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Hazard-Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup>	0,72 (0,41; 1,25)	
<b>Progressionsfreies Überleben gemäß INV</b>		
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) <sup>a</sup>	NE (NE; NE)	9 (7; 11)
Hazard-Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup>	0,21 (0,14; 0,31)	
p-Wert*	< 0,0001	
<b>Gesamtansprechen nach BICR</b>		
Gesamtansprechrage, n (%)	113 (76 %)	85 (58 %)
(95 %-KI) <sup>c</sup>	(68; 83)	(49; 66)
<b>Zeit bis zur intrakraniellen Progression</b>		
Median, Monate (95 %-KI) <sup>a</sup>	NE (NE; NE)	16,6 (11; NE)
Hazard-Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup>	0,07 (0,03; 0,17)	
<b>Dauer des Ansprechens</b>		
Anzahl Responder	113	85
Median, Monate (95 %-KI) <sup>a</sup>	NE (NE; NE)	11 (9; 13)
<b>Intrakranielles Gesamtansprechen bei Patienten mit messbaren ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>		
	N = 17	N = 13
Intrakranielle Ansprechrage, n (%)	14 (82 %)	3 (23 %)
(95 %-KI) <sup>c</sup>	(57; 96)	(5; 54)
Rate des vollständigen Ansprechens	71 %	8 %
Dauer des Ansprechens		
Anzahl Responder	14	3
Median, Monate (95 %-KI) <sup>a</sup>	NE (NE; NE)	10 (9; 11)
<b>Intrakranielles Gesamtansprechen bei Patienten mit messbaren oder nicht messbaren ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>		
	N = 38	N = 40
Intrakranielle Ansprechrage, n (%)	25 (66 %)	8 (20 %)
(95 %-KI) <sup>c</sup>	(49; 80)	(9; 36)
Rate des vollständigen Ansprechens	61 %	15 %
Dauer des Ansprechens		
Anzahl Responder	25	8
Median, Monate (95 %-KI) <sup>a</sup>	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.

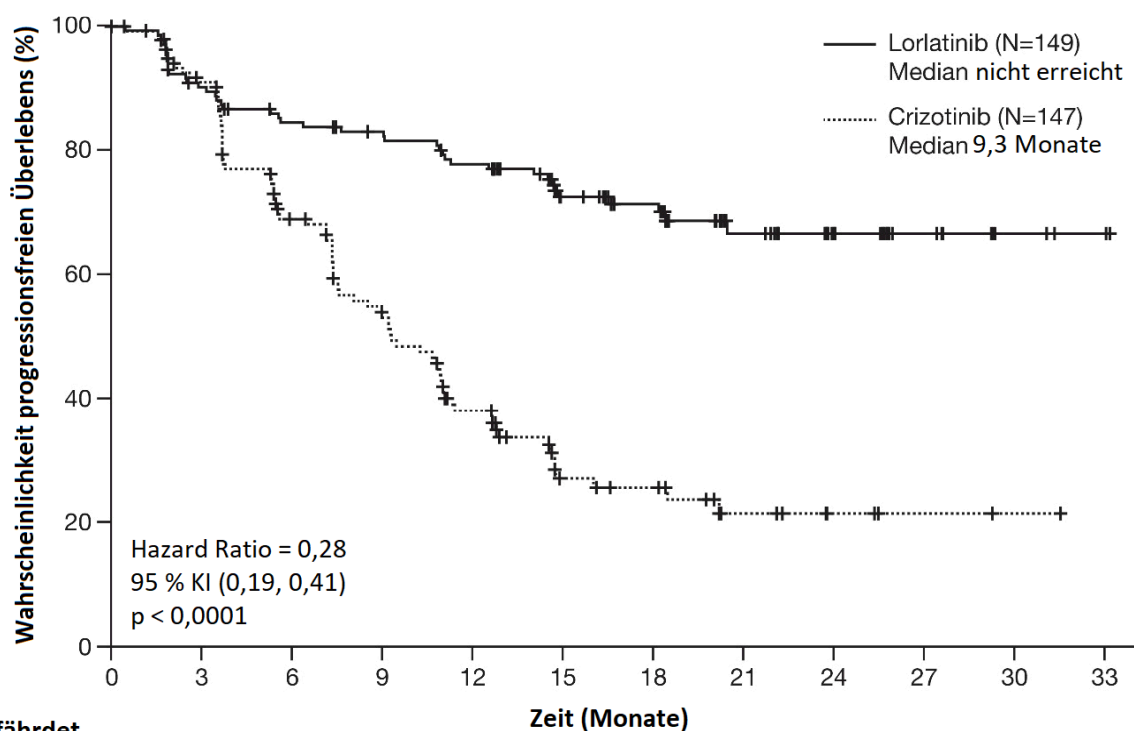
\* p-Wert basierend auf 1-seitigem stratifizierten Log-Rank-Test.

<sup>a</sup> Basierend auf der Methode nach Brookmeyer und Crowley.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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**

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
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*

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

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt im Phase-2-Teil der Studie war die 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.

Die demographischen Merkmale der 139 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC nach Behandlung mit mindestens einem Zweitgeneration-ALK-TKI 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 wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse der Studie A sind in den Tabellen 4 und 5 aufgeführt.

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

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

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

<sup>a</sup> Alectinib, Brigatinib oder Ceritinib

<sup>b</sup> Gemäß ICR

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

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

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

\* Bei Patienten mit mindestens einer messbaren Hirnmetastase zu Studienbeginn

<sup>a</sup> Alectinib, Brigatinib oder Ceritinib

<sup>b</sup> Gemäß ICR

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

## Kinder und Jugendliche

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

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

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

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

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

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

Bei einer Dosis von einmal täglich 100 mg betrug der 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  $\alpha_1$ -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 Benzoessäuremetabolit 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  $> 2,5 \times ULN$  oder (sofern aufgrund der zugrunde liegenden Malignität)  $> 5,0 \times ULN$  oder einem Gesamtbilirubinwert von  $> 1,5 \times ULN$  ausgeschlossen. Populationspharmakokinetische Analysen haben gezeigt, dass die Lorlatinib-Exposition bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz ( $n = 50$ ) nicht klinisch relevant verändert wurde. Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für die Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor.

#### Niereninsuffizienz

Weniger als 1 % der verabreichten Dosis wurde als unverändertes Lorlatinib im Urin nachgewiesen. Populationspharmakokinetische Analysen haben gezeigt, dass die 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 [ $\text{in ml/min/1,73 m}^2$ ]  $\times$  gemessene Körperoberfläche/ $1,73 \geq 30$  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  $\geq 90$  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  $\geq$  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 Gewebereichen (Haut und Gebärmutterhals bei Ratten bzw. Lunge, Luftröhre, Haut, Lymphknoten und/ oder der Mundhöhle einschließlich der Unterkieferknochen bei Hunden; verbunden mit einem Anstieg der weißen Blutkörperchen, des Fibrinogens und/ oder des Globulins und einem Rückgang der Albuminwerte) und Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse (mit erhöhten Amylase- und Lipasewerten), im hepatobiliären System (mit erhöhten Leberenzymwerten), im männlichen Fortpflanzungssystem, im Herz-Kreislauf-System, in den Nieren und im Magen-Darm-Trakt, in den peripheren Nerven und im ZNS (mögliche Ursache für kognitive Funktionsstörungen). Die verwendete Dosis entsprach der klinischen humantherapeutischen Exposition bei empfohlener Dosierung. Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz sowie des QRS-Komplexes und PR-Intervalls wurden auch bei Tieren nach der Akutdosierung beobachtet (etwa das 2,6-Fache der klinischen Exposition beim Menschen nach einer 100-mg-Einzeldosis basierend auf der  $C_{max}$ ). Alle Zielorganbefunde mit Ausnahme der hepatischen Gallengangshyperplasie waren teilweise bis vollständig reversibel.

#### Genotoxizität

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

#### Karzinogenität

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien zu Lorlatinib durchgeführt.

#### Reproduktionstoxizität

Bei Ratten und Hunden wurden eine Degeneration der Hodenkanälchen und/ oder Atrophie der Hoden und epididymale Veränderungen (Entzündung und/ oder Vakuolisierung) beobachtet. In der Prostata

von Hunden wurde eine minimale bis leichte Drüsenatrophie bei einer Dosis beobachtet, die der klinischen humantherapeutischen Exposition bei empfohlener Dosierung entsprach. Die Auswirkungen auf die männlichen Geschlechtsorgane waren teilweise bis vollständig reversibel.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

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

#### Filmüberzug

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

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: 31. März 2021

#### **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Wirksamkeitsstudie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study): Zur weiteren Bestätigung der Wirksamkeit von Lorlatinib bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einschließlich der Daten zum Gesamtüberleben (OS) der Phase-III-Studie CROWN (B7461006) zum Vergleich von Lorlatinib mit Crizotinib unter selbigen Bedingungen vor. Der klinische Studienbericht wird vorgelegt bis:	30. Juni 2025

**E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Zur Bestätigung der Wirksamkeit von Lorlatinib bei Patienten, bei denen nach Alectinib oder Ceritinib als erster ALK-TKI-Therapie eine Progression auftrat, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine einarmige Studie durchführen, die Patienten im gleichen Setting untersucht (B7461027). Der klinische Studienbericht wird vorgelegt bis:	30. Juni 2024

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lorviqua 25 mg Filmtabletten  
Lorlatinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 25 mg Lorlatinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose (siehe Packungsbeilage für weitere Informationen).

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/19/1355/003      90 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Lorviqua 25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lorviqua 25 mg Tabletten  
Lorlatinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer (als Logo des pharmazeutischen Unternehmers)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis  
EXP (on multilingual packs)

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lot (on multilingual packs)

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

UMKARTON

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lorviqua 100 mg Filmtabletten  
Lorlatinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 100 mg Lorlatinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose (siehe Packungsbeilage für weitere Informationen).

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/19/1355/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Lorviqua 100 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lorviqua 100 mg Tabletten  
Lorlatinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer (als Logo des pharmazeutischen Unternehmers)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis  
EXP (on multilingual packs)

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lot (on multilingual packs)

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Lorviqua 25 mg Filmtabletten Lorviqua 100 mg Filmtabletten Lorlatinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lorviqua und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lorviqua beachten?
3. Wie ist Lorviqua einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lorviqua aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Lorviqua und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Lorviqua

Lorviqua enthält den Wirkstoff Lorlatinib und wird zur Behandlung von Erwachsenen mit einer bestimmten Art von Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium angewendet, dem sogenannten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Lorviqua gehört zu der Gruppe von Arzneimitteln, die ein Enzym namens anaplastische Lymphomkinase (ALK) hemmen. Lorviqua wird nur bei Patienten angewendet, deren Krebszellen eine Veränderung in dem Gen für ALK aufweisen, siehe unten **Wie Lorviqua wirkt**.

##### Wofür wird Lorviqua angewendet

Lorviqua wird zur Behandlung von Erwachsenen mit einer bestimmten Art von Lungenkrebs angewendet, dem sogenannten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Es wird angewendet, wenn Ihr Lungenkrebs:

- ALK-positiv ist – das bedeutet, dass Ihre Krebszellen einen Fehler in einem Gen haben, das ein Enzym namens ALK (anaplastische Lymphomkinase) herstellt, siehe unten **Wie Lorviqua wirkt**; und
- fortgeschritten ist.

Lorviqua kann Ihnen verschrieben werden:

- wenn Sie vorher noch nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden; oder
- wenn Sie vorher bereits mit einem Arzneimittel namens „Alectinib“ oder „Ceritinib“ (die ALK-Inhibitoren sind) behandelt wurden; oder
- wenn Sie vorher bereits mit „Crizotinib“ gefolgt von einem weiteren ALK-Inhibitor behandelt wurden.

### **Wie Lorviqua wirkt**

Lorviqua hemmt einen bestimmten Enzymtyp namens Tyrosinkinase und löst bei Patienten mit Veränderungen des Gens für ALK das Absterben von Krebszellen aus. Lorviqua wird nur bei Patienten angewendet, deren Erkrankung auf eine Veränderung im Gen für die ALK-Tyrosinkinase zurückzuführen ist.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche Fragen dazu haben, wie Lorviqua wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde.

## **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lorviqua beachten?**

### **Lorviqua darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Lorlatinib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel nehmen:
  - Rifampicin (zur Behandlung von Tuberkulose)
  - Carbamazepin, Phenytoin (zur Behandlung von Epilepsie)
  - Enzalutamid (zur Behandlung von Prostatakrebs)
  - Mitotan (zur Behandlung von Nebennierenkrebs)
  - Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, ein pflanzliches Arzneimittel) enthalten

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Lorviqua einnehmen:

- wenn Sie hohe Cholesterin- oder Triglyceridwerte im Blut haben
- wenn Sie hohe Blutspiegel von Enzymen haben, die als Amylase oder Lipase bekannt sind, oder eine Erkrankung wie Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) haben, welche die Spiegel dieser Enzyme erhöhen kann
- wenn Sie Probleme mit Ihrem Herzen haben, einschließlich Herzinsuffizienz, einer langsamen Herzfrequenz, oder wenn die Ergebnisse eines Elektrokardiogramms (EKG) zeigen, dass bei Ihnen eine Anomalie der elektrischen Aktivität Ihres Herzens vorliegt, die als verlängertes PR-Intervall oder AV-Block bekannt ist
- wenn Sie Husten, Brustschmerzen oder Kurzatmigkeit haben oder eine Verschlechterung der Atembeschwerden vorliegt, oder wenn Sie jemals eine Lungenerkrankung hatten, die als Pneumonitis bezeichnet wird
- wenn Sie hohen Blutdruck haben
- wenn Sie einen hohen Blutzuckerspiegel haben

Wenn Sie nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Lorviqua einnehmen.

Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn folgende Ereignisse auftreten:

- Herzprobleme. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt über Veränderungen Ihres Herzschlags (schnell oder langsam), Benommenheit, Ohnmacht, Schwindel oder Kurzatmigkeit. Diese Symptome können Anzeichen von Herzproblemen sein. Ihr Arzt kann Sie während der Behandlung mit Lorviqua auf Herzprobleme untersuchen. Wenn die Ergebnisse auffällig sind, kann Ihr Arzt entscheiden, die Dosis von Lorviqua zu verringern oder Ihre Behandlung einzustellen.
- Sprechstörungen, Schwierigkeiten beim Sprechen, einschließlich undeutlicher oder langsamer Sprache. Ihr Arzt kann weitere Untersuchungen einleiten und möglicherweise entscheiden, die Dosis von Lorviqua zu verringern oder Ihre Behandlung einzustellen.
- Veränderungen des geistigen Zustands, Stimmungs- oder Gedächtnisstörungen, wie Stimmungsänderungen (einschließlich Depression, Euphorie und Stimmungsschwankungen), Reizbarkeit, Aggression, Agitiertheit, Angst oder eine Veränderung der Persönlichkeit und Verwirrheitszustände oder Realitätsverlust, wie z. B. das Glauben, Sehen oder Hören von Dingen, die nicht existieren. Ihr Arzt kann weitere Untersuchungen einleiten und

- möglicherweise entscheiden, die Dosis von Lorviqua zu verringern oder Ihre Behandlung einzustellen.
- Schmerzen im Rücken oder Bauch, Gelbfärbung der Haut und der Augen (Gelbsucht), Übelkeit oder Erbrechen. Diese Symptome können Anzeichen einer Bauchspeicheldrüsenerkrankung (Pankreatitis) sein. Ihr Arzt kann weitere Untersuchungen einleiten und möglicherweise entscheiden, die Dosis von Lorviqua zu verringern.
  - Husten, Brustschmerzen oder eine Verschlechterung bestehender Atembeschwerden. Ihr Arzt kann weitere Untersuchungen durchführen und Sie mit anderen Arzneimitteln wie Antibiotika und Steroiden behandeln. Ihr Arzt kann möglicherweise entscheiden, die Dosis von Lorviqua zu verringern oder Ihre Behandlung einzustellen.
  - Kopfschmerzen, Schwindel, verschwommenes Sehen, Schmerzen in der Brust oder Kurzatmigkeit. Diese Symptome könnten Anzeichen eines hohen Blutdrucks sein. Ihr Arzt kann weitere Untersuchungen einleiten und Sie mit Medikamenten zur Kontrolle Ihres Blutdrucks behandeln. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihre Dosis von Lorviqua zu verringern oder Ihre Behandlung abzubrechen.
  - Starker Durst, häufigeres Wasserlassen als üblich, starkes Hungergefühl, Übelkeit, Schwächegefühl, Müdigkeit oder Verwirrtheit. Diese Symptome könnten Anzeichen eines hohen Blutzuckerspiegels sein. Ihr Arzt kann weitere Untersuchungen einleiten und Sie mit Medikamenten zur Kontrolle Ihres Blutzuckerspiegels behandeln. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihre Dosis von Lorviqua zu verringern oder Ihre Behandlung abzubrechen.

Ihr Arzt kann weitere Untersuchungen einleiten und möglicherweise entscheiden, die Dosis von Lorviqua zu verringern oder Ihre Behandlung einzustellen, wenn Sie:

- Leberprobleme entwickeln. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie sich müder fühlen als gewöhnlich, sich Ihre Haut und das Weiße des Auges gelb färben, Ihr Urin dunkel oder braun wird (Farbe von Tee), Sie an Übelkeit oder Erbrechen leiden oder verminderten Appetit oder Schmerzen auf der rechten Bauchseite haben, an Juckreiz leiden oder leichter als gewöhnlich blaue Flecken bekommen. Ihr Arzt wird möglicherweise Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Leberfunktion zu prüfen.
- Nierenprobleme haben.

Weitere Informationen zu **möglichen Nebenwirkungen** siehe Abschnitt 4.

### **Kinder und Jugendliche**

Das Arzneimittel ist nur zur Behandlung von Erwachsenen angezeigt und darf Kindern und Jugendlichen nicht gegeben werden.

### **Tests und Untersuchungen**

Vor Beginn und während der Behandlung müssen Sie sich Blutuntersuchungen unterziehen. Diese Tests dienen dazu, die Werte für Cholesterin, Triglyceride und die Enzyme Amylase oder Lipase im Blut vor Beginn der Behandlung mit Lorviqua und regelmäßig während der Behandlung zu überprüfen.

### **Einnahme von Lorviqua zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn diese nicht verschreibungspflichtig sind, einschließlich pflanzlicher Arzneimittel. Lorviqua kann Auswirkungen auf die Wirksamkeit anderer Arzneimittel haben. Außerdem können einige andere Arzneimittel die Wirkung von Lorviqua beeinflussen.

Sie dürfen Lorviqua nicht zusammen mit bestimmten Arzneimitteln einnehmen. Diese sind unter **Lorviqua darf nicht eingenommen werden**, zu Beginn des Abschnitts 2 aufgelistet.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Boceprevir – ein Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C
- Bupropion – ein Arzneimittel zur Behandlung von Depression oder zur Raucherentwöhnung



- Dihydroergotamin, Ergotamin – Arzneimittel zur Behandlung von Migräne
- Efavirenz, Cobicistat, Ritonavir, Paritaprevir in Kombination mit Ritonavir und Ombitasvir und/oder Dasabuvir und Ritonavir in Kombination mit Elvitegravir, Indinavir, Lopinavir oder Tipranavir – Arzneimittel zur Behandlung von AIDS/ HIV
- Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol – Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen; ebenfalls Troleandomycin, ein Arzneimittel zur Behandlung von bestimmten Arten von bakteriellen Infektionen
- Chinidin – ein Arzneimittel zur Behandlung von unregelmäßigem Herzschlag und anderen Herzproblemen
- Pimozid – ein Arzneimittel zur Behandlung von psychischen Problemen
- Alfentanil und Fentanyl – Arzneimittel zur Behandlung von starken Schmerzen
- Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus – Arzneimittel, die bei Organtransplantationen verwendet werden, um eine Abstoßungsreaktion zu vermeiden

### **Einnahme von Lorviqua zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Sie dürfen während der Behandlung mit Lorviqua keinen Grapefruitsaft trinken oder Grapefruits essen, weil dadurch die Menge an Lorviqua in Ihrem Körper verändert werden kann.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

#### **- Empfängnisverhütung – Informationen für Frauen**

Während der Einnahme dieses Arzneimittels sollten Sie nicht schwanger werden. Wenn Sie Kinder bekommen können, müssen Sie während der Behandlung und für mindestens 5 Wochen nach Abschluss der Behandlung eine hochwirksame Verhütungsmethode (z. B. Zweifachbarrieren-Verhütung mit Kondom und Diaphragma) anwenden. Lorlatinib kann die Wirksamkeit von hormonellen Verhütungsmethoden (beispielsweise die Pille) verringern; daher können hormonelle Verhütungsmittel nicht als hochwirksam betrachtet werden. Lässt sich ein hormonelles Verhütungsmittel nicht vermeiden, muss es in Kombination mit einem Kondom angewendet werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die geeigneten Verhütungsmethoden für Sie und Ihren Partner.

#### **- Empfängnisverhütung – Informationen für Männer**

Sie sollten während der Behandlung mit Lorviqua vermeiden, ein Kind zu zeugen, weil dieses Arzneimittel das Baby schädigen könnte. Falls irgendeine Möglichkeit besteht, dass Sie ein Kind zeugen, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen, müssen Sie für die Dauer der Behandlung und mindestens 14 Wochen nach Abschluss der Behandlung ein Kondom benutzen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die geeigneten Verhütungsmethoden für Sie und Ihre Partnerin.

#### **- Schwangerschaft**

- Nehmen Sie Lorviqua nicht ein, wenn Sie schwanger sind. Das Arzneimittel könnte Ihrem Baby schaden.
- Wenn Ihr männlicher Partner mit Lorviqua behandelt wird, muss er während der Behandlung und für mindestens 14 Wochen nach Abschluss der Therapie ein Kondom verwenden.
- Wenn Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels oder innerhalb von 5 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis schwanger werden, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

#### **- Stillzeit**

Sie dürfen während der Einnahme dieses Arzneimittels und für 7 Tage nach Einnahme der letzten Dosis nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob Lorviqua in die Muttermilch übergehen und dadurch Ihr Baby schädigen kann.

#### **- Fortpflanzungsfähigkeit**

Lorviqua kann die männliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen. Lassen Sie sich vor der Behandlung mit Lorviqua von Ihrem Arzt über die Erhaltung der Fruchtbarkeit beraten.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie sollten beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen wegen der Auswirkungen von Lorviqua auf Ihren geistigen Zustand besonders vorsichtig sein.

### **Lorviqua enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

### **Lorviqua enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 25-mg- oder 100-mg-Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Lorviqua einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- Die empfohlene Dosis beträgt bei oraler Einnahme einmal täglich eine Tablette mit 100 mg.
- Nehmen Sie die Dosis jeden Tag etwa zur gleichen Zeit ein.
- Sie können die Tabletten mit einer Mahlzeit oder zwischen den Mahlzeiten einnehmen, wobei Grapefruit und Grapefruitsaft stets zu vermeiden sind.
- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen; Sie dürfen die Tabletten nicht zerdrücken, kauen oder auflösen.
- Manchmal kann Ihr Arzt Ihre Dosis verringern, die Behandlung für kurze Zeit aussetzen oder Ihre Behandlung vollständig abbrechen, wenn Sie sich unwohl fühlen.

### **Wenn Sie nach der Einnahme von Lorviqua erbrechen**

Nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein, falls Sie nach der Einnahme einer Dosis Lorviqua erbrechen müssen. Nehmen Sie einfach die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Lorviqua eingenommen haben, als Sie sollten**

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben. Sie benötigen möglicherweise ärztliche Hilfe.

### **Wenn Sie die Einnahme von Lorviqua vergessen haben**

Was Sie tun sollten, wenn Sie die Einnahme einer Tablette vergessen haben, hängt davon ab, wie lange es noch bis zu Ihrer nächsten Dosis dauert.

- Falls die Zeit bis zur Einnahme Ihrer nächsten Dosis 4 Stunden oder mehr beträgt, nehmen Sie die vergessene Tablette ein, sobald Sie sich daran erinnern. Danach nehmen Sie die nächste Tablette zur üblichen Zeit ein.
- Falls die Zeit bis zur Einnahme Ihrer nächsten Dosis weniger als 4 Stunden beträgt, lassen Sie die vergessene Tablette aus. Danach nehmen Sie die nächste Tablette zur üblichen Zeit ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Lorviqua abbrechen**

Es ist wichtig, dass Sie Lorviqua jeden Tag einnehmen, solange Ihr Arzt Sie dazu auffordert. Wenn Sie dieses Arzneimittel nicht wie von Ihrem Arzt verschrieben einnehmen können oder meinen, dass Sie es nicht mehr benötigen, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige der Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.

**Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken** (siehe auch Abschnitt 2 **Was sollten Sie vor der Einnahme von Lorviqua beachten?**). Ihr Arzt kann Ihre Dosis verringern, die Behandlung für kurze Zeit aussetzen oder Ihre Behandlung vollständig abbrechen, wenn Folgendes eintritt:

- Husten, Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder eine Verschlechterung von Atemproblemen
- langsamer Puls (50 Schläge pro Minute oder weniger), Gefühl von Müdigkeit, Schwindel oder Schwäche oder Bewusstseinsverlust
- Unterleibsschmerzen (Bauchschmerzen), Rückenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz oder Gelbfärbung der Haut und der Augen
- Veränderung des geistigen Zustands, Veränderung der kognitiven Funktion, einschließlich Verwirrung, Gedächtnisverlust, verringerte Konzentrationsfähigkeit; Stimmungsänderungen, einschließlich Reizbarkeit und Stimmungsschwankungen; Veränderungen der Sprache einschließlich Sprechstörungen, wie z. B. undeutliche oder langsame Sprache; Realitätsverlust, wie z. B. das Glauben, Sehen oder Hören von Dingen, die nicht existieren

Weitere mögliche Nebenwirkungen von Lorviqua sind:

*Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen*

- Anstieg der Cholesterin- und Triglycerinwerte (Blutfette, die bei Blutuntersuchungen nachgewiesen werden)
- Gliedmaßen- oder Hautschwellung
- Probleme mit den Augen, wie zum Beispiel Sehstörungen in einem oder beiden Auge(n), Doppeltsehen oder Sehen von Lichtblitzen
- Probleme mit den Nerven in den Armen und Beinen, wie zum Beispiel Schmerzen, Taubheitsgefühl, ungewöhnliche Empfindungen wie Brennen oder Kribbeln und Stechen, Schwierigkeiten beim Gehen oder Schwierigkeiten bei alltäglichen Tätigkeiten wie Schreiben
- erhöhte Blutspiegel von Enzymen namens Lipase und/ oder Amylase, die bei Blutuntersuchungen nachgewiesen werden
- geringe Zahl roter Blutzellen (Anämie), die bei Blutuntersuchungen nachgewiesen wird
- Durchfall
- Verstopfung
- Gelenkschmerzen
- Gewichtszunahme
- Kopfschmerzen
- Ausschlag
- Muskelschmerzen
- erhöhter Blutdruck

*Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen*

- Anstieg des Blutzuckerspiegels

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Lorviqua aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ bzw. der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Packung beschädigt ist oder Anzeichen einer Manipulation zeigt.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Lorviqua enthält

- Der Wirkstoff ist Lorlatinib.  
Lorviqua 25 mg: Jede Filmtablette (Tablette) enthält 25 mg Lorlatinib.  
Lorviqua 100 mg: Jede Filmtablette (Tablette) enthält 100 mg Lorlatinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
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) und Eisen(III)-oxid (E 172).

Siehe **Lorviqua enthält Lactose** und **Lorviqua enthält Natrium** in Abschnitt 2.

### Wie Lorviqua aussieht und Inhalt der Packung

Lorviqua 25 mg sind als runde, hellrosa Filmtabletten mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „25“ und „LLN“ auf der anderen Seite verfügbar.

Lorviqua 25 mg ist in Blisterpackungen mit 10 Tabletten in Packungen mit 90 Tabletten (9 Blisterpackungen) erhältlich.

Lorviqua 100 mg sind als ovale, dunkelrosa Filmtabletten mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „LLN 100“ auf der anderen Seite verfügbar.

Lorviqua 100 mg ist in Blisterpackungen mit 10 Tabletten in Packungen mit 30 Tabletten (3 Blisterpackungen) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg

## Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785800

**España**  
Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: +370 5 251 4000

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel.: +36-1-488-37-00

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22817690

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

**Weitere Informationsquellen**

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