

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lorviqua 25 mg filmomhulde tabletten
Lorviqua 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lorviqua 25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg lorlatinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 1,58 mg lactosemonohydraat.

Lorviqua 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lorlatinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 4,20 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Lorviqua 25 mg filmomhulde tabletten

Ronde (8 mm), lichtroze, filmomhulde tablet met onmiddellijke afgifte, met aan de ene zijde de inscriptie 'Pfizer' en aan de andere zijde '25' en 'LLN'.

Lorviqua 100 mg filmomhulde tabletten

Ovale (8,5 x 17 mm), donkerroze, filmomhulde tablet met onmiddellijke afgifte, met aan de ene zijde de inscriptie 'Pfizer' en aan de andere zijde 'LLN 100'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lorviqua als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met anaplastisch lymfoomkinase (ALK)-positief, gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) die niet eerder zijn behandeld met een ALK-remmer.

Lorviqua als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ALK-positief, gevorderd of gemetastaseerd, NSCLC bij wie ziekteprogressie optrad na:

- alectinib of ceritinib als de eerste behandeling met ALK-tyrosinekinaseremmer (TKI); of
- crizotinib en ten minste één andere ALK-TKI.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met lorlatinib dient te worden ingezet door en te worden uitgevoerd onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van antikankergeneesmiddelen.

Detectie van ALK-positief NSCLC is nodig voor de selectie van patiënten voor behandeling met lorlatinib, omdat dit de enige patiënten zijn bij wie voordeel is aangetoond. Beoordeling voor ALK-positief NSCLC dient te worden uitgevoerd door laboratoria met aangetoonde vakbekwaamheid in de specifieke technologie die wordt toegepast. Onjuiste uitvoering van assays kan leiden tot onbetrouwbare testresultaten.

Dosering

De aanbevolen dosis is 100 mg lorlatinib eenmaal daags oraal ingenomen.

Behandelduur

De behandeling met lorlatinib dient te worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Uitgestelde of gemiste doses

Als een dosis Lorviqua wordt gemist, dient deze zo spoedig mogelijk nadat de patiënt eraan denkt te worden ingenomen, tenzij het minder dan 4 uur is vóór de volgende dosis; in dat geval dient de patiënt de gemiste dosis niet alsnog te nemen. Patiënten dienen geen 2 doses tegelijk te nemen om een gemiste dosis in te halen.

Dosisaanpassingen

Dosisonderbrekingen of dosisverlagingen kunnen nodig zijn op basis van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid. Dosisverlagingen voor lorlatinib worden hieronder samengevat:

- Eerste dosisverlaging: 75 mg eenmaal daags oraal ingenomen
- Tweede dosisverlaging: 50 mg eenmaal daags oraal ingenomen

Het gebruik van lorlatinib dient permanent gestaakt te worden als de patiënt de eenmaaldaagse orale dosis van 50 mg niet kan verdragen.

Aanbevelingen voor aanpassing van de dosis vanwege toxiciteiten en voor patiënten die een atrioventriculair (AV) blok krijgen, staan in tabel 1.

Tabel 1. Aanbevolen dosisaanpassingen van lorlatinib wegens bijwerkingen

Bijwerkingen ^a	Lorlatinib-dosering
Hypercholesterolemie of hypertriglyceridemie	

Lichte hypercholesterolemie (cholesterol tussen ULN en 300 mg/dl of tussen ULN en 7,75 mmol/l) <u>QE</u> Matige hypercholesterolemie (cholesterol tussen 301 en 400 mg/dl of tussen 7,76 en 10,34 mmol/l) <u>QE</u> Lichte hypertriglyceridemie (triglyceriden tussen 150 en 300 mg/dl of tussen 1,71 en 3,42 mmol/l) <u>QE</u> Matige hypertriglyceridemie (triglyceriden tussen 301 en 500 mg/dl of tussen 3,43 en 5,7 mmol/l)	Introduceer of wijzig een lipidenverlagende behandeling^b in overeenstemming met de desbetreffende voorschrijfinformatie; zet het gebruik van lorlatinib voort met dezelfde dosis.
Ernstige hypercholesterolemie (cholesterol tussen 401 en 500 mg/dl of tussen 10,35 en 12,92 mmol/l) <u>QE</u> Ernstige hypertriglyceridemie (triglyceriden tussen 501 en 1.000 mg/dl of tussen 5,71 en 11,4 mmol/l)	Introduceer het gebruik van een lipidenverlagende behandeling^b; als de patiënt momenteel een lipidenverlagende behandeling krijgt, verhoog de dosis van deze behandeling^b in overeenstemming met de desbetreffende voorschrijfinformatie of schakel over op een nieuwe lipidenverlagende behandeling^b. Zet het gebruik van lorlatinib zonder onderbreking met dezelfde dosis voort.
Levensbedreigende hypercholesterolemie (cholesterol hoger dan 500 mg/dl of meer dan 12,92 mmol/l) <u>QE</u> Levensbedreigende hypertriglyceridemie (triglyceriden hoger dan 1.000 mg/dl of meer dan 11,4 mmol/l)	Introduceer het gebruik van een lipidenverlagende behandeling^b of verhoog de dosis van deze behandeling^b in overeenstemming met de desbetreffende voorschrijfinformatie of schakel over op een nieuwe lipidenverlagende behandeling^b. Staak het gebruik van lorlatinib tot herstel van de hypercholesterolemie en/of hypertriglyceridemie tot matige of lichte ernstgraad. Hervat het gebruik van lorlatinib met dezelfde dosis tegelijk met een maximale lipidenverlagende behandeling^b in overeenstemming met de desbetreffende voorschrijfinformatie. Indien ernstige hypercholesterolemie en/of hypertriglyceridemie terugkomen ondanks de maximale lipidenverlagende behandeling^b in overeenstemming met de desbetreffende voorschrijfinformatie, verlaag lorlatinib met 1 dosisniveau.
Effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) (omvat psychotische effecten en veranderingen in cognitie, stemming, psychische gesteldheid of spraak)	
Graad 2: matig <u>QE</u> Graad 3: ernstig	Staak de dosis tot de toxiciteit graad 1 of minder is. Hervat lorlatinib vervolgens op 1 dosisniveau lager.
Graad 4: levensbedreigend/urgente interventie geïndiceerd	Staak lorlatinib permanent.
Verhoogde lipase/amylase	
Graad 3: ernstig <u>QE</u> Graad 4: levensbedreigend/urgente interventie geïndiceerd	Staak lorlatinib tot lipase of amylase tot baseline terugkeert. Hervat lorlatinib vervolgens op 1 dosisniveau lager.
Interstitiële longaandoening (ILD)/pneumonitis	
Graad 1: licht <u>QE</u> Graad 2: matig	Staak lorlatinib tot symptomen tot baseline zijn teruggekeerd en overweeg het inzetten van corticosteroiden. Hervat lorlatinib op 1 dosisniveau lager. Staak lorlatinib permanent als ILD/pneumonitis terugkeert of niet herstelt 6 weken na het staken van de behandeling met lorlatinib en inzetten van een behandeling met steroïden.

Graad 3: ernstig QE Graad 4: levensbedreigend/urgente interventie geïndiceerd	Staak lorlatinib permanent.
Verlenging PR-interval/atrioventriculair (AV) blok	
Eerstegraads AV-blok: asymptomatisch	Zet het gebruik van lorlatinib zonder onderbreking met dezelfde dosis voort. Overweeg de effecten van gelijktijdige geneesmiddelen en evalueer en corrigeer de verstoorde elektrolytenhuishouding die het PR-interval mogelijk verlengt. Bewaak nauwgezet het ECG/de symptomen die mogelijk gerelateerd zijn aan het AV-blok.
Eerstegraads AV-blok: symptomatisch	Staak het gebruik van lorlatinib. Overweeg de effecten van gelijktijdige geneesmiddelen en evalueer en corrigeer de verstoorde elektrolytenhuishouding die het PR-interval mogelijk verlengt. Bewaak nauwgezet het ECG/de symptomen die mogelijk gerelateerd zijn aan het AV-blok. Als de symptomen verdwijnen, dient lorlatinib op 1 dosisniveau lager te worden hervat.
Tweedegraads AV-blok asymptomatisch	Staak het gebruik van lorlatinib. Overweeg de effecten van gelijktijdige geneesmiddelen en evalueer en corrigeer de verstoorde elektrolytenhuishouding die het PR-interval mogelijk verlengt. Bewaak nauwgezet het ECG/de symptomen die mogelijk gerelateerd zijn aan het AV-blok. Als een daaropvolgend ECG geen tweedegraads AV-blok vertoont, dient lorlatinib op 1 dosisniveau lager te worden hervat.
Tweedegraads AV-blok symptomatisch	Staak het gebruik van lorlatinib. Overweeg de effecten van gelijktijdige geneesmiddelen en evalueer en corrigeer de verstoorde elektrolytenhuishouding die het PR-interval mogelijk verlengt. Verwijs voor hartobservatie en -bewaking. Overweeg plaatsing van een pacemaker als het symptomatische AV-blok aanhoudt. Als de symptomen en het tweedegraads AV-blok verdwijnen of als de patiënt terugvalt in een asymptomatisch eerstegraads AV-blok dient lorlatinib op 1 dosisniveau lager te worden hervat.
Volledig AV-blok	Staak het gebruik van lorlatinib. Overweeg de effecten van gelijktijdige geneesmiddelen en evalueer en corrigeer de verstoorde elektrolytenhuishouding die het PR-interval mogelijk verlengt. Verwijs voor hartobservatie en -bewaking. Plaatsing van een pacemaker kan geïndiceerd zijn voor ernstige symptomen die gepaard gaan met een AV-blok. Als het AV-blok niet verdwijnt, kan plaatsing van een permanente pacemaker worden overwogen. Indien een pacemaker is geplaatst, dient lorlatinib met de volledige dosis te worden hervat. Indien geen pacemaker is geplaatst, dient lorlatinib alleen op 1 dosisniveau lager te worden hervat wanneer de symptomen verdwijnen en het PR-interval minder is dan 200 msec.
Hypertensie	
Graad 3 (SBP groter dan of gelijk aan 160 mmHg of DBP groter dan of gelijk aan 100 mmHg; medische interventie geïndiceerd; meer dan één antihypertensivum, of indicatie voor intensievere behandeling dan eerder gebruikt)	Staak lorlatinib totdat hypertensie is hersteld tot graad 1 of minder (SBP minder dan 140 mmHg en DBP minder dan 90 mmHg), hervat lorlatinib vervolgens met dezelfde dosis. Indien hypertensie graad 3 terugkomt, staak lorlatinib tot herstel tot graad 1 of minder en hervat het gebruik met een verlaagde dosis. Indien hypertensie niet voldoende onder controle kan worden gebracht met optimale medische behandeling, staak lorlatinib permanent.
Graad 4 (levensbedreigende gevolgen, urgente interventie geïndiceerd)	Staak lorlatinib tot herstel tot graad 1 of minder en hervat het gebruik met een verlaagde dosis of staak lorlatinib permanent. Indien hypertensie graad 4 terugkomt, staak lorlatinib permanent.
Hyperglykemie	
Graad 3 QE Graad 4 (persistente hyperglykemie hoger dan 250 mg/dl, ondanks optimale behandeling tegen hyperglykemie)	Staak lorlatinib totdat hyperglykemie voldoende onder controle is gebracht, hervat lorlatinib vervolgens op 1 dosisniveau lager. Indien hyperglykemie niet voldoende onder controle kan worden gebracht met optimale medische behandeling, staak lorlatinib permanent.
Andere bijwerkingen	

Graad 1: licht OE Graad 2: matig	Overweeg geen dosisaanpassing of verlaag met 1 dosisniveau, zoals klinisch aangewezen.
Graad 3 of hoger: ernstig	Staak lorlatinib tot de symptomen verdwijnen tot graad 2 of lager of tot baseline. Hervat lorlatinib vervolgens op 1 dosisniveau lager.

Afkortingen: CZS=centraal zenuwstelsel; CTCAE=*Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DBP=*diastolic blood pressure* (diastolische bloeddruk); ECG=elektrocardiogram; HMG CoA=3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzym A; NCI=*National Cancer Institute*; SBP=*systolic blood pressure* (systolische bloeddruk); ULN=*upper limit of normal* (bovengrens van normaal).

^a Graderingen zijn gebaseerd op NCI CTCAE-classificaties.

^b Lipidenverlagende behandeling kan zijn: HMG CoA-reductaseremmer, nicotinezuur, fibrinezuurderivaten of ethylesters van omega 3-vetzuren.

Sterke cytochroom-P-450 (CYP) 3A4/5-remmers

Gelijktijdig gebruik van lorlatinib met geneesmiddelen die sterke CYP3A4/5-remmers zijn en met grapefruitsappproducten kunnen de plasmaconcentraties van lorlatinib verhogen. Een alternatief gelijktijdig geneesmiddel dat CYP3A4/5 in mindere mate kan remmen, dient te worden overwogen (zie rubriek 4.5). Als gelijktijdig een sterke CYP3A4/5-remmer moet worden toegediend, dient de startdosis van eenmaal daags 100 mg lorlatinib te worden verlaagd tot een dosis van eenmaal daags 75 mg (zie rubriek 4.5 en 5.2). Als het gelijktijdige gebruik van de sterke CYP3A4/5-remmer wordt gestaakt, dient lorlatinib te worden hervat met de dosis die werd gebruikt vóór inzetten van de sterke CYP3A4/5-remmer en na een washout-periode van 3 tot 5 halfwaardetijden van de sterke CYP3A4/5-remmer.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (≥ 65 jaar)

Vanwege de beperkte gegevens over deze populatie kan geen dosisaanbeveling worden gegeven voor patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een normale nierfunctie en een licht of matig verminderde nierfunctie [absolute geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) ≥ 30 ml/min]. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (absolute eGFR < 30 ml/min) wordt een lagere dosis lorlatinib aanbevolen, bijv. een eenmaal daagse orale startdosering van 75 mg (zie rubriek 5.2). Er is geen informatie beschikbaar voor nierdialysepatiënten.

Verminderde leverfunctie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie. Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van lorlatinib bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie. Daarom wordt lorlatinib niet aanbevolen bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van lorlatinib bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Lorviqua is voor oraal gebruik.

Patiënten dienen te worden aangespoord om hun dosis lorlatinib elke dag ongeveer op hetzelfde tijdstip met of zonder voedsel in te nemen (zie rubriek 5.2). De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt (tabletten dienen niet gekauwd, verpulverd of verdeeld te worden voordat ze worden doorgeslikt). Een tablet dient niet te worden ingenomen als hij gebroken, gebarsten of anderszins beschadigd is.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4/5-inductoren (zie rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hyperlipidemie

Het gebruik van lorlatinib is in verband gebracht met een toename in de serumwaarden voor cholesterol en triglyceriden (zie rubriek 4.8). De mediane tijd tot het optreden van een ernstige verhoging van cholesterol en triglyceriden in het serum is respectievelijk 201 dagen (spreiding: 29 tot 729 dagen) en 127 dagen (spreiding: 15 tot 1.367 dagen). De serumwaarden voor cholesterol en triglyceriden dienen vóór het inzetten van lorlatinib,

2, 4 en 8 weken na het inzetten van lorlatinib en regelmatig daarna te worden gecontroleerd. Start of verhoog de dosis lipidenverlagende geneesmiddelen indien dit is aangewezen (zie rubriek 4.2).

Effecten op het centrale zenuwstelsel

Bij patiënten die lorlatinib kregen, zijn effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) waargenomen, waaronder psychotische effecten en veranderingen in de cognitieve functie, stemming, psychische gesteldheid of spraak (zie rubriek 4.8). Bij patiënten die CZS-effecten krijgen, dient de dosis mogelijk te worden aangepast of gestopt (zie rubriek 4.2).

Atrioventriculair blok

Lorlatinib werd onderzocht bij een patiëntenpopulatie met uitsluiting van patiënten met een tweede- of derdegraads AV-blok (tenzij gestimuleerd) of enig AV-blok met een PR-interval van > 220 msec. Bij patiënten die lorlatinib kregen, is melding gemaakt van verlenging van het PR-interval en AV-blok (zie rubriek 5.2). Controleer het elektrocardiogram (ECG) voordat lorlatinib wordt ingezet en maandelijks daarna, met name bij patiënten met predisponerende aandoeningen voor het optreden van klinisch significante cardiale voorvallen. Bij patiënten die een AV-blok krijgen, dient de dosis mogelijk te worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Afname in linkerventrieklejectiefractie

Er is een afname van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF) gemeld bij patiënten die lorlatinib kregen en die een beoordeling bij baseline en ten minste één vervolfbeoordeling van de LVEF hadden. Gebaseerd op de beschikbare gegevens van klinische onderzoeken is het niet mogelijk om een oorzakelijk verband vast te stellen tussen effecten op veranderingen in de contractiliteit van het hart en lorlatinib. Bij patiënten met cardiale risicofactoren en patiënten met aandoeningen die de LVEF kunnen aantasten, dient bewaking van het hart, inclusief beoordeling van de LVEF bij baseline en tijdens de behandeling, te worden overwogen. Bij patiënten die relevante cardiale klachten/symptomen krijgen tijdens de behandeling dient bewaking van het hart, inclusief beoordeling van de LVEF, te worden overwogen.

Verhoogde lipase en amylase

Bij patiënten die lorlatinib kregen, is een verhoging van lipase en/of amylase waargenomen (zie rubriek 4.8). De mediane tijd tot het optreden van een verhoging van lipase en amylase in het serum is respectievelijk 169 dagen (spreiding: 1 tot 1.755 dagen) en 158 dagen (spreiding: 1 tot 1.932 dagen). Er dient rekening te worden gehouden met pancreatitis bij patiënten die lorlatinib krijgen, vanwege gelijktijdige hypertriglyceridemie en/of een mogelijk intrinsiek mechanisme. Patiënten dienen vóór aanvang van de behandeling met lorlatinib en regelmatig daarna, zoals klinisch aangewezen, gecontroleerd te worden op een verhoogde lipase en amylase (zie rubriek 4.2).

Interstitiële longaandoening/pneumonitis

Ernstige of levensbedreigende pulmonale bijwerkingen, die consistent zijn met ILD/pneumonitis, zijn opgetreden bij het gebruik van lorlatinib (zie rubriek 4.8). Patiënten met verslechterende respiratoire symptomen die op ILD/pneumonitis duiden (bijv. dyspneu, hoest en koorts), dienen onmiddellijk onderzocht te worden op ILD/pneumonitis. Op basis van de ernst dient het gebruik van lorlatinib tijdelijk gestaakt en/of permanent gestopt worden (zie rubriek 4.2).

Hypertensie

Hypertensie is gemeld bij patiënten die lorlatinib kregen (zie rubriek 4.8). De bloeddruk dient onder controle te zijn voor aanvang van de behandeling met lorlatinib. De bloeddruk dient na 2 weken en daarna minimaal eenmaal per maand te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met lorlatinib. Het gebruik van lorlatinib dient te worden gestaakt en, afhankelijk van de ernst, ofwel met een verlaagde dosis te worden hervat of permanent te worden gestopt (zie rubriek 4.2).

Hyperglykemie

Hyperglykemie is voorgekomen bij patiënten die lorlatinib kregen (zie rubriek 4.8). Voor aanvang van het gebruik van lorlatinib dienen nuchtere serumglucosewaarden te worden bepaald en deze waarden dienen vervolgens periodiek te worden gecontroleerd volgens nationale richtlijnen. Het gebruik van lorlatinib dient te worden gestaakt en, afhankelijk van de ernst, ofwel met een verlaagde dosis te worden hervat of permanent te worden gestopt (zie rubriek 4.2).

Interacties tussen geneesmiddelen

In een onderzoek onder gezonde vrijwilligers werd het gelijktijdige gebruik van lorlatinib en rifampicine, een sterke CYP3A4/5-inductor, in verband gebracht met een toename in alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) zonder toename in totaalbilirubine en alkalische fosfatase (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A4/5-inductor is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 4.5). Bij gezonde vrijwilligers zijn geen klinisch relevante veranderingen in de leverfunctietests waargenomen nadat zij een combinatie van lorlatinib en de matige CYP3A4/5-inductor modafinil hadden gekregen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van lorlatinib met CYP3A4/5-substraten met een smalle therapeutische index, waaronder alfentanil, ciclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, hormonale anticonceptiva, pimozone, kinidine, sirolimus en tacrolimus, dient vermeden te worden aangezien de concentratie van deze geneesmiddelen door lorlatinib verlaagd kan worden (zie rubriek 4.5).

Vruchtbaarheid en zwangerschap

Tijdens de behandeling met lorlatinib en gedurende ten minste 14 weken na de laatste dosis moeten mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken, met inbegrip van een condoom, en moeten mannelijke patiënten met zwangere partners condooms gebruiken (zie rubriek 4.6). De vruchtbaarheid van mannen kan tijdens een behandeling met lorlatinib aangetast worden (zie rubriek 5.3). Mannen dienen vóór de behandeling advies in te winnen over effectief behoud van hun vruchtbaarheid. Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen het advies te krijgen om een zwangerschap te vermijden terwijl ze lorlatinib krijgen. Vrouwelijke patiënten dienen tijdens de behandeling met lorlatinib een uiterst effectieve niet-hormonale anticonceptiemethode te gebruiken, omdat lorlatinib hormonale anticonceptiva ineffectief kan maken (zie rubriek 4.5 en 4.6). Als hormonale anticonceptie niet kan worden vermeden, moet samen met de hormonale methode een condoom worden gebruikt. De effectieve anticonceptie moet gedurende ten minste 35 dagen na afronding van de behandeling worden voortgezet (zie rubriek 4.6). Het is niet bekend of lorlatinib invloed heeft op de vruchtbaarheid van vrouwen.

Lactose-intolerantie

Dit geneesmiddel bevat lactose als hulpstof. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet van 25 mg of 100 mg. Patiënten die een zoutarm dieet volgen dienen te worden geïnformeerd dat dit product in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

In-vitro-gegevens duiden erop dat lorlatinib hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door CYP3A4 en uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase (UGT)1A4, met kleine bijdragen van CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 en UGT1A3.

Effect van geneesmiddelen op lorlatinib

CYP3A4/5-inductoren

Bij toediening gedurende 12 dagen van eenmaaldaagse orale doses van 600 mg aan gezonde vrijwilligers verlaagde rifampicine, een sterke CYP3A4/5-inductor, de gemiddelde oppervlakte onder de curve (*area under the curve* – AUC_{inf}) en C_{max} van een enkelvoudige orale dosis van 100 mg lorlatinib met respectievelijk 85% en 76%; toenames van ASAT en ALAT werden ook waargenomen. Gelijktijdige toediening van lorlatinib en sterke CYP3A4/5-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine, enzalutamide, mitotaan, fenytoïne en sint-janskruid) kan tot een daling van de plasmaconcentraties van lorlatinib leiden. Het gebruik van een sterke CYP3A4/5-inductor met lorlatinib is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 4.4). Bij gezonde vrijwilligers zijn geen klinisch relevante veranderingen in leverfunctietests waargenomen na toediening van de combinatie van een enkelvoudige orale dosis van 100 mg lorlatinib met de matige CYP3A4/5-inductor modafinil (eenmaal daags 400 mg gedurende 19 dagen). Gelijktijdig gebruik van modafinil had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van lorlatinib.

CYP3A4/5-remmers

Bij toediening gedurende 5 dagen van eenmaaldaagse orale doses van 200 mg aan gezonde vrijwilligers verhoogde itraconazol, een sterke CYP3A4/5-remmer, de gemiddelde AUC_{inf} en de C_{max} van een enkelvoudige orale dosis van 100 mg lorlatinib met respectievelijk 42% en 24%. Gelijktijdige toediening van lorlatinib met sterke CYP3A4/5-remmers (bijv. boceprevir, cobicistat, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, troleandomycine, voriconazol, ritonavir, paritaprevir in combinatie met ritonavir en ombitasvir en/of dasabuvir, en ritonavir in combinatie met hetzij elvitegravir, indinavir, lopinavir of tipranavir) kan tot verhoogde plasmaconcentraties van lorlatinib leiden. Grapefruitproducten kunnen de plasmaconcentraties van lorlatinib ook verhogen en dienen te worden vermeden. Een alternatief gelijktijdig geneesmiddel dat CYP3A4/5 minder sterk remt, dient te worden overwogen. Als een sterke CYP3A4/5-remmer gelijktijdig moet worden toegediend, wordt een dosisverlaging van lorlatinib aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Effect van lorlatinib op andere geneesmiddelen

CYP3A4/5-substraten

In-vitro-onderzoeken gaven aan dat lorlatinib een tijdsafhankelijke remmer alsook een inductor van CYP3A4/5 is. Een eenmaaldaagse orale toediening van 150 mg lorlatinib gedurende 15 dagen verlaagde de AUC_{inf} en C_{max} van een enkelvoudige orale dosis van 2 mg midazolam (een gevoelig CYP3A-substraat) met respectievelijk 61% en 50%; daarom is lorlatinib een matige CYP3A-inductor. Gelijktijdige toediening van lorlatinib met CYP3A4/5-substraten met een smalle therapeutische index, waaronder alfentanil, ciclosporine, dihydro-ergotamine, ergotamine, fentanyl, hormonale anticonceptiva, pimozide, kinidine, sirolimus en tacrolimus, dient daarom vermeden te worden aangezien de concentratie van deze geneesmiddelen door lorlatinib verlaagd kan worden (zie rubriek 4.4).

CYP2B6-substraten

Een eenmaaldaagse toediening van 100 mg lorlatinib gedurende 15 dagen verlaagde de AUC_{inf} en C_{max} van een enkelvoudige orale dosis van 100 mg bupropion (een gecombineerd CYP2B6- en CYP3A4-substraat) met respectievelijk 49,5% en 53%; daarom is lorlatinib een zwakke inductor van CYP2B6 en is er geen dosisaanpassing nodig wanneer lorlatinib wordt gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die hoofdzakelijk door CYP2B6 worden gemetaboliseerd.

CYP2C9-substraten

Een eenmaaldaagse toediening van 100 mg lorlatinib gedurende 15 dagen verlaagde de AUC_{inf} en C_{max} van een enkelvoudige orale dosis van 500 mg tolbutamide (een gevoelig CYP2C9-substraat) met respectievelijk 43% en 15%; daarom is lorlatinib een zwakke inductor van CYP2C9 en is er geen dosisaanpassing nodig voor geneesmiddelen die hoofdzakelijk door CYP2C9 worden gemetaboliseerd. Patiënten dienen echter te worden gecontroleerd bij gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die door CYP2C9 worden gemetaboliseerd (bijv. coumarines).

UGT-substraten

Een eenmaaldaagse toediening van 100 mg lorlatinib gedurende 15 dagen verlaagde de AUC_{inf} en C_{max} van een enkelvoudige orale dosis van 500 mg paracetamol (een UGT-, SULT-, CYP1A2-, 2A6-, 2D6- en 3A4-substraat) met respectievelijk 45% en 28%; daarom is lorlatinib een zwakke inductor van UGT en is er geen dosisaanpassing nodig voor geneesmiddelen die hoofdzakelijk door UGT worden gemetaboliseerd. Patiënten dienen echter te worden gecontroleerd bij gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die door UGT worden gemetaboliseerd.

P-glycoproteïnesubstraten

Een eenmaaldaagse toediening van 100 mg lorlatinib gedurende 15 dagen verlaagde de AUC_{inf} en C_{max} van een enkelvoudige orale dosis van 60 mg fexofenadine (een gevoelig P-glycoproteïne- [P-gp-] substraat) met respectievelijk 67% en 63%; daarom is lorlatinib een matige inductor van P-gp. Geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die P-gp-substraten zijn (bijv. digoxine, dabigatran etexilaat) dienen met voorzichtigheid

te worden gebruikt in combinatie met lorlatinib vanwege de waarschijnlijkheid van verlaagde plasmaconcentraties van deze substraten.

In-vitro-remmings- en inductieonderzoeken van andere CYP-enzymen

In-vitro heeft lorlatinib een klein potentieel om geneesmiddelinteracties te veroorzaken door inductie van CYP1A2.

In-vitro-onderzoeken met geneesmiddeltransporteiwitten anders dan P-gp

In-vitro-onderzoeken hebben aangegeven dat lorlatinib BCRP (maagdarmkanaal), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 en OAT3 in klinisch relevante concentraties kan remmen. Lorlatinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met substraten van BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 en OAT3, aangezien klinisch relevante veranderingen in de plasmablootstelling van deze substraten niet kunnen worden uitgesloten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen het advies te krijgen om een zwangerschap te vermijden terwijl ze lorlatinib krijgen. Vrouwelijke patiënten dienen tijdens de behandeling met lorlatinib een uiterst effectieve, niet-hormonale anticonceptiemethode te gebruiken omdat lorlatinib hormonale anticonceptiva ineffectief kan maken (zie rubriek 4.4 en 4.5). Als hormonale anticonceptie niet kan worden vermeden, moet samen met de hormonale methode een condoom worden gebruikt. De effectieve anticonceptie moet gedurende ten minste 35 dagen na afronding van de behandeling worden voortgezet.

Tijdens de behandeling met lorlatinib en gedurende ten minste 14 weken na de laatste dosis moeten mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken, met inbegrip van een condoom, en moeten mannelijke patiënten met zwangere partners condooms gebruiken.

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is embryofetale toxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over het gebruik van lorlatinib bij zwangere vrouwen. Lorlatinib kan schade aan de foetus berokkenen wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen.

Lorlatinib wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of lorlatinib en de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Lorlatinib mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Lorviqua en gedurende 7 dagen na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Gebaseerd op niet-klinische veiligheidsbevindingen kan de vruchtbaarheid van mannen tijdens een behandeling met lorlatinib worden aangetast (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of lorlatinib invloed heeft op de vruchtbaarheid van vrouwen. Mannen dienen vóór de behandeling advies in te winnen over effectief behoud van hun vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lorlatinib heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Voorzichtigheid is geboden bij het autorijden of bedienen van machines, aangezien patiënten last kunnen hebben van effecten op het CZS (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen waren hypercholesterolemie (79,0%), hypertriglyceridemie (67,5%), oedeem (55,4%), perifere neuropathie (44,2%), vermoeidheid (30,7%), gewichtstoename (29,8%), artralgie (27,8%), cognitieve effecten (27,4%), diarree (22,7%) en stemmingseffecten (21,4%).

Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 9,1% van de patiënten die werden behandeld met lorlatinib. De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen waren cognitieve effecten en pneumonitis.

Bij 20,1% van de patiënten die lorlatinib kregen, werd de dosis vanwege een bijwerking verlaagd. De vaakst voorkomende bijwerkingen die tot een dosisverlaging leidden waren oedeem, cognitieve effecten en perifere neuropathie. Bij 4,0% van de patiënten die lorlatinib kregen, werd de behandeling vanwege een bijwerking permanent gestopt. De vaakst voorkomende bijwerkingen die tot permanente stopzetting leidden waren cognitieve effecten, perifere neuropathie, pneumonitis en psychotische effecten.

Tabel met bijwerkingen

In tabel 2 staan de bijwerkingen die optraden bij 547 volwassen patiënten die werden behandeld met eenmaal daags 100 mg lorlatinib, met gevorderde NSCLC in onderzoek A (N=327), het CROWN-onderzoek (N=149) en onderzoek B (N=71).

De bijwerkingen die worden vermeld in tabel 2 worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie, gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende medische ernst.

Tabel 2. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse en bijwerking	Frequentie categorie	Alle graden %	Graad 3-4 %
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Anemie	Zeer vaak	19,6	4,4
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Hypercholesterolemie ^a Hypertriglyceridemie ^b Hyperglykemie	Zeer vaak Zeer vaak Vaak	79,0 67,5 9,7	19,2 20,3 3,7
Psychische stoornissen Stemmingseffecten ^c Psychotische effecten ^d Psychische toestandsveranderingen	Zeer vaak Vaak Vaak	21,4 6,9 1,1	1,3 0,9 0,9
Zenuwstelselaandoeningen Cognitieve effecten ^e Perifere neuropathie ^f Hoofdpijn Sprakeffecten ^g	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak	27,4 44,2 18,6 8,2	3,5 2,6 0,7 0,7
Oogaandoeningen Visusstoornis ^h	Zeer vaak	16,1	0,2
Bloedvataandoeningen Hypertensie	Zeer vaak	14,8	6,0
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Pneumonitis ⁱ	Vaak	2,4	0,7
Maag-darmstelselaandoeningen Diarree Misselijkheid Constipatie	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak	22,7 17,6 16,8	1,8 0,9 0,2
Huid- en onderhuidaandoeningen Huiduitslag ^j	Zeer vaak	14,6	0,2
Nier- en urinewegaandoeningen Proteïnurie	Vaak	3,7	0,4
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen Artralgie Myalgie ^k	Zeer vaak Zeer vaak	27,8 15,0	0,7 0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Oedeem ^l Vermoeidheid ^m	Zeer vaak Zeer vaak	55,4 30,7	2,9 1,1
Onderzoeken Gewicht verhoogd Lipase verhoogd Amylase verhoogd PR-verlenging op elektrocardiogram	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Soms	29,8 12,8 11,3 0,7	11 6,8 2,7 0

Bijwerkingen die hetzelfde medische concept of dezelfde aandoening vertegenwoordigen, werden samen gegroepeerd en als één bijwerking in bovenstaande tabel gerapporteerd. Termen die daadwerkelijk in de onderzoeken werden gerapporteerd en bijdragen aan de relevante bijwerking staan tussen haakjes, zoals hieronder aangegeven.

^a Hypercholesterolemie (waaronder verhoogde bloedcholesterol, hypercholesterolemie).

^b Hypertriglyceridemie (waaronder bloedtriglyceriden verhoogd, hypertriglyceridemie).

^c Stemmingseffecten (waaronder affectieve stoornis, affectabiliteit, agressie, agitatie, woede, angst, bipolaire I stoornis, sombere stemming, depressie, symptoom van depressie, euforische stemming, prikkelbaarheid, manie, veranderde stemming, stemmingswisselingen, paniekaanval, persoonlijkheidsverandering, stress).

^d Psychotische effecten (waaronder auditieve hallucinaties, hallucinaties, visuele hallucinaties).

^e Cognitieve effecten (waaronder voorvallen van de systeem/orgaanklasse Zenuwstelselaandoeningen: amnesie, cognitieve stoornis, dementie,

aandachtsstoornis, geheugenstoornis, verstandelijke beperking; en waaronder ook voorvallen van de systeem/orgaanklasse Psychische stoornissen: aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit, toestand van verwardheid, delirium, desoriëntatie, leesstoornis). Binnen deze effecten werden termen van de systeem/orgaanklasse Zenuwstelselaandoeningen vaker gemeld dan termen van de systeem/orgaanklasse Psychische stoornissen.

- f Perifere neuropathie (waaronder een brandend gevoel, dysesthesie, formicatie, loopstoornis, hypesthesie, motore disfunctie, spierzwakte, neuralgie, perifere neuropathie, neurotoxiciteit, paresthesie, perifere motorische neuropathie, perifere sensorische neuropathie, verlamming van de peroneale zenuw, sensorische stoornis).
- g Spraakeffecten (dysartrie, langzame spraak, spraakstoornis).
- h Visusstoornis (waaronder diplopie, fotofobie, fotopsie, wazig zien, verminderde gezichtsscherpte, afgenomen gezichtsvermogen, myodesopsie).
- i Pneumonitis (waaronder interstitiële longaandoening, longopaciteit, pneumonitis).
- j Huiduitslag (waaronder acneïforme dermatitis, maculopapuleuze huiduitslag, pruritische huiduitslag, huiduitslag).
- k Myalgie (waaronder pijn in het skeletspierstelsel, myalgie).
- l Oedeem (waaronder gegeneraliseerd oedeem, oedeem, perifeer oedeem, perifere zwelling, zwelling).
- m Vermoeidheid (waaronder asthenie, vermoeidheid).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypercholesterolemie/hypertriglyceridemie

Een toename in serumcholesterol of -triglyceriden werd als bijwerking gemeld bij respectievelijk 79,0% en 67,5% van de patiënten. Van deze bijwerkingen traden de lichte of matige bijwerkingen hypercholesterolemie of hypertriglyceridemie op bij respectievelijk 59,8% en 47,2% van de patiënten (zie rubriek 4.4). De mediane tijd tot optreden van hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie was respectievelijk 15 dagen (spreiding: 1 tot 1.921 dagen) en 16 dagen (spreiding: 1 tot 1.921 dagen). De mediane duur van hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie was respectievelijk 526 en 519 dagen.

Effecten op het centrale zenuwstelsel

CZS-bijwerkingen waren voornamelijk cognitieve effecten (27,4%), stemmingseffecten (21,4%), spraakeffecten (8,2%) en psychotische effecten (6,9%) en waren over het geheel genomen licht en van voorbijgaande aard en spontaan omkeerbaar na uitstel van de dosis en/of een dosisverlaging (zie rubriek 4.2 en 4.4). Het vaakst voorkomende cognitieve effect van elke graad was een geheugenstoornis (10,8%) en de vaakst voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 waren toestand van verwardheid en cognitieve aandoening (respectievelijk 1,6% en 0,7%). Het vaakst voorkomende stemmingseffect van elke graad was angst (7,3%) en de vaakst voorkomende bijwerkingen van graad 3 en 4 waren prikkelbaarheid (0,7%), depressie (0,4%), angst, agitatie en bipolaire I stoornis (elk 0,2%). Het vaakst voorkomende spraakeffect van elke graad was dysartrie (3,8%) en de bijwerkingen van graad 3 of 4 waren dysartrie (0,4%), langzame spraak en spraakstoornis (elk 0,2%). Het vaakst voorkomende psychotische effect van elke graad was hallucinaties (2,7%) en de vaakst voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 waren auditieve hallucinaties, visuele hallucinaties, waan, acute psychose en schizofrene stoornis (elk 0,2%). De mediane tijd tot aanvang van de cognitieve, stemmings-, spraak- en psychotische effecten was respectievelijk 129, 57, 58 en 27 dagen. De mediane duur van de cognitieve, stemmings-, spraak- en psychotische effecten was respectievelijk 270, 145, 147 en 84 dagen.

Hypertensie

Hypertensie werd als bijwerking gemeld bij 14,8% van de patiënten van onderzoek A, CROWN (B7461006) en onderzoek B (B7461027). Van deze bijwerkingen trad lichte of matige hypertensie op bij 8,8% van de patiënten (zie rubriek 4.4). De mediane tijd tot optreden van hypertensie was 295 dagen (spreiding: 1 tot 1.990 dagen). De mediane duur van hypertensie was 505 dagen.

Hyperglykemie

Hyperglykemie werd als bijwerking gemeld bij 9,7% van de patiënten van onderzoek A, CROWN (B7461006) en onderzoek B (B7461027). Van deze bijwerkingen trad lichte of matige hyperglykemie op bij 6,0% van de patiënten (zie rubriek 4.4). De mediane tijd tot optreden van hyperglykemie was 148 dagen (spreiding: 1 tot 1.637 dagen). De mediane duur van hyperglykemie was 118 dagen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De behandeling van een overdosering van het geneesmiddel bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen. Gezien het dosisafhankelijke effect op het PR-interval wordt controle van het ECG aanbevolen. Er is geen antidotum bekend voor lorlatinib.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-neoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01ED05

Werkingsmechanisme

Lorlatinib is een selectieve, adenosinetrifosfaat (ATP)-competitieve remmer van ALK en c-ros oncogeen 1 (ROS1)-tyrosinekinases.

In niet-klinische onderzoeken vertoonde lorlatinib een remming van katalytische activiteiten van niet-gemuteerde ALK en klinisch relevante ALK-mutante kinases in recombinante enzym- en celassays. Lorlatinib vertoonde aanzienlijke antitumoractiviteit bij muizen met tumorxenograften die *echinoderm microtubule-associated protein-like 4* (EML4)-fusies met ALK-variant 1 (v1) tot expressie brengen, waaronder ALK-mutaties L1196M, G1269A, G1202R en I1171T. Van twee van deze ALK-mutanten, G1202R en I1171T, is bekend dat ze resistentie bieden tegen alectinib, brigatinib, ceritinib en crizotinib. Lorlatinib kon ook de bloed-hersenbarrière penetreren. Lorlatinib vertoonde activiteit bij muizen met orthotopie EML4-ALK- of EML4-ALK^{L1196M}-hersentumorimplantaten.

Klinische werkzaamheid

Eerder onbehandeld ALK-positief gevorderd NSCLC (CROWN-onderzoek)

De werkzaamheid van lorlatinib voor de behandeling van patiënten met ALK-positief NSCLC die niet eerder systemische therapie hebben gehad voor gemetastaseerde ziekte, werd vastgesteld in een open-label, gerandomiseerd, actief-gecontroleerd, multicenter onderzoek B7461006 (CROWN-onderzoek). Patiënten moesten een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-performancestatus van 0-2 hebben en ALK-positief NSCLC, zoals vastgesteld aan de hand van de VENTANA ALK (D5F3) CDx-assay. Neurologisch stabiele patiënten met behandelde of onbehandelde asymptomatische CZS-metastasen, waaronder leptomeningeale metastasen, kwamen in aanmerking voor deelname. Patiënten moesten radiotherapie hebben afgerond, waaronder stereotactische of gedeeltelijke hersenbestraling, binnen 2 weken voorafgaand aan randomisatie; volledige hersenbestraling binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar een eenmaaldaagse orale toediening van 100 mg lorlatinib of tweemaaldaagse orale toediening van crizotinib 250 mg. Randomisatie werd gestratificeerd naar etnische herkomst (Aziatisch vs. niet-Aziatisch) en de aanwezigheid of afwezigheid van CZS-metastasen bij baseline. Behandeling in beide groepen werd voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Het belangrijkste werkzaamheidseindpunt was progressievrije overleving (PFS) zoals beoordeeld volgens een blinde onafhankelijke centrale review (BICR, *Blinded Independent Central Review*) volgens *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), versie 1.1 (v1.1). Aanvullende werkzaamheidseindpunten waren algehele overleving (OS), PFS volgens de beoordeling van de onderzoeker, PFS2 (*Second Progression Free Survival*) en gegevens met betrekking tot tumorbeoordeling volgens BICR, waaronder objectief responspercentage (ORR), responsduur (DOR) en tijd-tot-intracraniele progressie (IC-TTP). Bij patiënten met CSZ-metastasen bij baseline waren aanvullende eindpunten intracranieel objectief responspercentage (IC-ORR) en intracranieel responsduur (IC-DOR), allemaal volgens BICR.

In totaal werden 296 patiënten gerandomiseerd naar lorlatinib (n=149) of crizotinib (n=147). De demografische kenmerken van de algehele onderzoekspopulatie waren: mediane leeftijd van 59 jaar (spreiding: 26 tot 90 jaar), leeftijd ≥ 65 jaar (35%), 59% vrouw, 49% Kaukasisch, 44% Aziatisch en 0,3% met een donkere huidskleur. De meerderheid van de patiënten had adenocarcinoom (95%) en had nooit gerookt (59%). Metastasen in het centraal zenuwstelsel, zoals vastgesteld volgens BICR-neuroradiologen, waren aanwezig bij 26% (n=78) van de patiënten; van hen hadden 30 patiënten meetbare CZS-laesies.

Resultaten uit het CROWN-onderzoek zijn samengevat in tabel 3. Op de cut-off datum van de gegevens waren de OS- en PFS2-gegevens nog niet volledig.

Tabel 3. Algehele werkzaamheidsresultaten in het CROWN-onderzoek

Werkzaamheidsparameter	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147
Mediane duur van follow-up, maanden (95%-BI) ^a	18 (16; 20)	15 (13; 18)
Progressievrije overleving volgens BICR		
Aantal patiënten met voorval, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Progressieve ziekte, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
Overlijden, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Mediaan, maanden (95%-BI) ^a	NI (NI; NI)	9 (8; 11)
Hazard ratio (95%-BI) ^b	0,28 (0,19; 0,41)	
p-waarde*	< 0,0001	
Algehele overleving		
Aantal patiënten met voorval, n (%)	23 (15%)	28 (19%)
Mediaan, maanden (95%-BI) ^a	NI (NI; NI)	NI (NI; NI)
Hazard ratio (95%-BI) ^b	0,72 (0,41; 1,25)	
Progressievrije overleving volgens INV		

Aantal patiënten met voorval, n (%)	40 (27%)	104 (71%)
Progressieve ziekte, n (%)	34 (23%)	99 (67%)
Overlijden, n (%)	6 (4%)	5 (3%)
Mediaan, maanden (95-BI) ^a	NI (NI; NI)	9 (7; 11)
Hazard ratio (95%-BI) ^b	0,21 (0,14; 0,31)	
p-waarde*	< 0,0001	
Algehele respons volgens BICR		
Algeheel responspercentage, n (%)	113 (76%)	85 (58%)
(95%-BI) ^c	(68; 83)	(49; 66)
Tijd-tot-intracranieële progressie		
Mediaan, maanden (95%-BI) ^a	NI (NI; NI)	16,6 (11; NI)
Hazard ratio (95%-BI) ^b	0,07 (0,03; 0,17)	
Responsduur		
Aantal responders	113	85
Mediaan, maanden (95%-BI) ^a	NI (NI; NI)	11 (9; 13)
Intracranieële algehele respons bij patiënten met meetbare CZS-laesies bij baseline	N=17	N=13
Intracranieel responspercentage, n (%)	14 (82%)	3 (23%)
(95%-BI) ^c	(57; 96)	(5; 54)
Compleet responspercentage	71%	8%
Responsduur		
Aantal responders	14	3
Mediaan, maanden (95%-BI) ^a	NI (NI; NI)	10 (9; 11)
Intracranieële algehele respons bij patiënten met meetbare of niet-meetbare CZS-laesies bij baseline	N=38	N=40
Intracranieel responspercentage, n (%)	25 (66%)	8 (20%)
(95%-BI) ^c	(49; 80)	(9; 36)
Compleet responspercentage	61%	15%
Responsduur		
Aantal responders	25	8
Mediaan, maanden (95%-BI) ^a	NI (NI; NI)	9 (6; 11)

Afkortingen: BICR=blinde onafhankelijke centrale review; BI=betrouwbaarheidsinterval; CZS=centraal zenuwstelsel; INV=beoordeling onderzoeker; N/n=aantal patiënten; NI=niet inschatbaar.

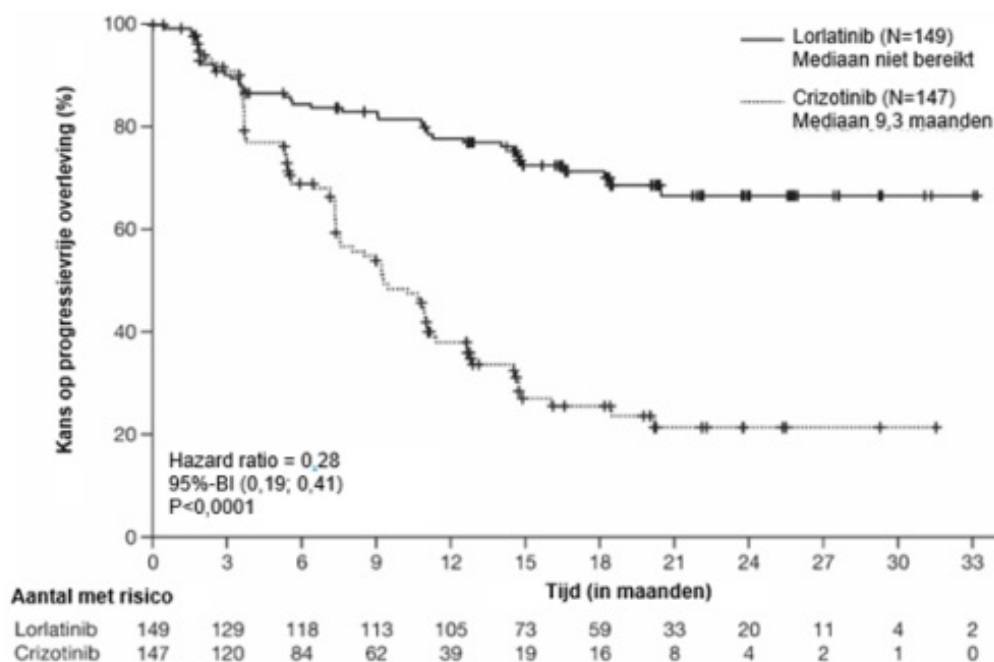
* p-waarde op basis van gestratificeerde 1-zijdige log-rank test.

^a Op basis van de Brookmeyer en Crowley-methode.

^b Hazard ratio op basis van proportioneel hazards model van Cox; onder proportionele hazards, hazard ratio < 1 wijst op een verlaging van hazardfrequentie ten gunste van lorlatinib.

^c Met behulp van exacte methode op basis van binomiale distributie.

Afbeelding 1. Kaplan-Meier plot van progressievrije overleving volgens blinde onafhankelijke centrale review in CROWN-onderzoek



Afkortingen: BI=betrouwbaarheidsinterval; N=aantal patiënten.

Het voordeel van behandeling met lorlatinib was vergelijkbaar bij subgroepen van kenmerken van patiënten en ziekte bij baseline, waaronder patiënten met CZS-metastasen bij baseline (n=38, HR=0,2; 95%-BI: 0,10-0,43) en patiënten zonder metastasen in het CZS bij baseline (n=111, HR=0,32; 95%-BI: 0,20-0,49).

ALK-positieve gevorderde NSCLC die eerder is behandeld met een ALK-kinaseremmer

Het gebruik van lorlatinib bij de behandeling van ALK-positief gevorderd NSCLC na behandeling met ten minste één ALK-TKI van de tweede generatie werd onderzocht in onderzoek A, een multicenter fase 1/2-onderzoek met één groep en in onderzoek B, een multicenter fase 4-onderzoek met één groep. In onderzoek A werden in totaal 139 patiënten met ALK-positieve gevorderde NSCLC na behandeling met ten minste één ALK-TKI van de tweede generatie geïnculdeerd in het fase 2-gedeelte van het onderzoek. In onderzoek B werden in totaal 71 patiënten met ALK-positieve gevorderde NSCLC na behandeling met één eerdere ALK-TKI (alectinib of ceritinib) geïnculdeerd. In beide onderzoeken kregen patiënten orale lorlatinib in de aanbevolen dosis van continu eenmaal daags 100 mg.

In onderzoek A was het primaire werkzaamheidseindpunt van het fase 2-gedeelte van het onderzoek ORR, met inbegrip van het intracraniele (IC)-ORR, overeenkomstig de onafhankelijke centrale review (ICR) volgens de gemodificeerde RECIST 1.1. De secundaire eindpunten waren DOR, IC-DOR, tijd-tot-tumorrespons (TTR) en PFS. In onderzoek B was het primaire werkzaamheidseindpunt ORR, overeenkomstig de ICR volgens RECIST 1.1. De secundaire eindpunten waren IC-ORR, DOR, IC-DOR, tijd-tot-tumorrespons (TTR), tijd-tot-tumorprogressie (TTP) en PFS.

De demografische gegevens van de 139 patiënten met ALK-positief gevorderd NSCLC na behandeling met ten minste één ALK-TKI van de tweede generatie in onderzoek A waren als volgt: 56% was vrouw, 48% Kaukasisch, 38% Aziatisch en de mediane leeftijd was 53 jaar (spreiding: 29-83 jaar) waarbij 16% van de patiënten ≥ 65 jaar was. De ECOG-performancestatus bij baseline was 0 of 1 bij 96% van de patiënten. Bij baseline had 67% van de patiënten een hersenmetastase. Van de 139 patiënten kreeg 20% 1 eerdere ALK-TKI, met uitzondering van crizotinib, 47% kreeg 2 eerdere ALK-TKI's en 33% kreeg 3 of meer eerdere ALK-TKI's.

De demografische gegevens van de 71 patiënten met ALK-positief gevorderd NSCLC die progressie vertoonden na behandeling met één eerdere ALK-TKI (alectinib of ceritinib) met of zonder chemotherapie in onderzoek B waren als volgt: 42% was vrouw, 76% Kaukasisch, 21% Aziatisch en de mediane leeftijd was 59 jaar (spreiding: 26-87 jaar) waarbij 32% van de patiënten ≥ 65 jaar was. De ECOG-performancestatus bij baseline was 0 bij 52% van de patiënten of 1 bij 48% van de patiënten. Bij baseline had 42% van de patiënten een hersenmetastase. Van de 71 patiënten kreeg 84% alectinib en 16% ceritinib als eerdere ALK-TKI.

De belangrijkste werkzaamheidsresultaten voor onderzoek A en onderzoek B staan in tabel 4 en 5.

Tabel 4. Totale werkzaamheidsresultaten in onderzoek A en onderzoek B per eerdere behandeling

Werkzaamheidsparameter	Eén eerdere ALK-TKI ^a met of zonder eerdere chemotherapie (N=99) ^b	Twee of meer eerdere ALK-TKI's met of zonder eerdere chemotherapie (N=111) ^c
Objectief responspercentage ^d (95%-BI) Volledige respons, n Partiële respons, n	42,4% (32,5; 52,8) 5 37	39,6% (30,5; 49,4) 2 42
Responsduur Mediaan, maanden (95%-BI)	NS (7,8; NS)	9,9 (5,7; 24,4)
Progressievrije overleving Mediaan, maanden (95%-BI)	8,3 (6,3; 16,5)	6,9 (5,4; 9,5)

Afkortingen: ALK=anaplastisch lymfoomkinase; BI=betrouwbaarheidsinterval; ICR=onafhankelijke centrale review; N/n=aantal patiënten; NS=niet te schatten; TKI=tyrosinekinaseremmer.

^a Alectinib, brigatinib of ceritinib

^b Gepoolde werkzaamheidsresultaten van onderzoek A en B

^c Werkzaamheidsresultaten alleen van onderzoek A

^d Volgens ICR.

Tabel 5. Intracranie* werkzaamheidsresultaten in onderzoek A en onderzoek B per eerdere behandeling

Werkzaamheidsparameter	Eén eerdere ALK-TKI ^a met of zonder eerdere chemotherapie (N=19) ^b	Twee of meer eerdere ALK-TKI's met of zonder eerdere chemotherapie (N=48) ^c
Objectief responspercentage ^d (95%-BI) Volledige respons, n Partiële respons, n	63,2% (38,4; 83,7) 4 8	52,1% (37,2; 66,7) 10 15
Duur van de intracraniele respons Mediaan, maanden (95%-BI)	NS (4,2; NS)	12,4 (6,0; NS)

Afkortingen: ALK=anaplastisch lymfoomkinase; BI=betrouwbaarheidsinterval; ICR=onafhankelijke centrale review; N/n=aantal patiënten; NS=niet te schatten; TKI=tyrosinekinaseremmer.

* Bij patiënten met ten minste één meetbare hersenmetastase bij baseline

^a Alectinib, brigatinib of ceritinib

^b Gepoolde werkzaamheidsresultaten van onderzoek A en B

^c Werkzaamheidsresultaten alleen van onderzoek A

^d Volgens ICR

In de totale werkzaamheidspopulatie van 210 patiënten hadden 86 patiënten een bevestigde objectieve respons volgens ICR, met een mediane TTR van 1,4 maanden (spreiding: 1,2 tot 16,6 maanden). De ORR was voor Aziaten 48,5% (95%-BI: 36,2; 61,0) en voor niet-Aziaten 35,7% (95%-BI: 27,4; 44,6). Onder de 37 patiënten met een bevestigde intracraniele (IC) objectieve tumorrespons en ten minste één meetbare hersenmetastase bij baseline volgens ICR bedroeg de mediane IC-TTR 1,4 maanden (spreiding: 1,2 tot 16,2 maanden). De IC-ORR was voor Aziaten 58,3% (95%-BI: 36,6; 77,9) en voor niet-Aziaten 47,2% (95%-BI: 30,4; 64,5).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met lorlatinib in alle subgroepen van pediatrische patiënten met longcarcinoom (kleincellig en niet-kleincellig) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Piekconcentraties van lorlatinib in plasma worden snel bereikt met een mediane T_{max} van 1,2 uur na een enkelvoudige dosis van 100 mg en 2,0 uur na een meervoudige eenmaaldaagse dosering van 100 mg.

Na orale toediening van lorlatinib-tabletten is de gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid 80,8% (90%-BI: 75,7, 86,2) vergeleken met intraveneuze toediening.

Toediening van lorlatinib met een vetrijke, calorierijke maaltijd resulteerde in een blootstelling die 5% hoger was dan onder nuchtere omstandigheden. Lorlatinib kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Bij een dosis van eenmaal daags 100 mg bedroeg de geometrische gemiddelde (% variatiecoëfficiënt [CV]) piekplasmaconcentratie 577 (42) ng/ml en was de AUC_{24} 5.650 (39) ng u/ml bij patiënten met kanker. De geometrische gemiddelde (% CV) orale klaring was 17,7 (39) l/u.

Distributie

De *in-vitro*-binding van lorlatinib aan humane plasma-eiwitten is 66% met matige binding aan albumine of α_1 -zuur-glycoproteïne.

Biotransformatie

De primaire metabole routes van lorlatinib bij mensen zijn oxidatie en glucuronidatie. Uit *in-vitro*-gegevens blijkt dat lorlatinib hoofdzakelijk wordt omgezet door CYP3A4 en UGT1A4, met een geringe bijdrage van CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 en UGT1A3.

In plasma werd een benzoëzuurmetaboliet van lorlatinib als gevolg van oxidatieve splitsing van de amide en de aromatische etherverbindingen van lorlatinib aangetroffen als belangrijkste metaboliet die 21% van de circulerende radioactiviteit voor zijn rekening nam. De oxidatieve-splitsingsmetaboliet is farmacologisch inactief.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd van lorlatinib na een enkelvoudige dosis van 100 mg was 23,6 uur. De geschatte effectieve plasmahalfwaardetijd van lorlatinib in steady-state bedroeg 14,83 uur na voltooiing van auto-inductie. Na orale toediening van een radioactief gemerkte dosis lorlatinib van 100 mg werd gemiddeld 47,7% van de radioactiviteit teruggevonden in urine en werd 40,9% van de radioactiviteit teruggevonden in feces, met een algemene gemiddelde totale terugwinning van 88,6%.

Onveranderde lorlatinib was de belangrijkste component in humaan plasma en feces, met respectievelijk 44% en 9,1% van de totale radioactiviteit. Minder dan 1% van het onveranderde lorlatinib werd in urine teruggevonden.

Voorts is lorlatinib een inductor via de humane pregnaan-X-receptor (PXR) en de humane constitutieve androstaan receptor (CAR).

Lineariteit/non-lineariteit

Na een enkelvoudige dosis nam de systemische blootstelling (AUC_{inf} en C_{max}) van lorlatinib toe op een dosisgerelateerde manier over het dosisbereik van 10 tot 200 mg. Er zijn weinig gegevens beschikbaar over het dosisbereik van 10 tot 200 mg; er werd na een enkelvoudige dosis echter geen afwijking van lineariteit gevonden voor AUC_{inf} en C_{max} .

Na meervoudige eenmaaldaagse toediening van lorlatinib nam de C_{max} dosisproportioneel toe en nam de AUC_{tau} iets minder dan proportioneel toe over het dosisbereik van 10 tot 200 mg eenmaal daags.

Daarnaast was in steady-state de plasmablootstelling aan lorlatinib lager dan die verwacht van de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis, hetgeen duidt op een netto tijdsafhankelijk auto-inductie-effect.

Verminderde leverfunctie

Aangezien lorlatinib in de lever wordt omgezet, leidt een verminderde leverfunctie waarschijnlijk tot hogere lorlatinibconcentraties in plasma. In de klinische onderzoeken die werden uitgevoerd werden patiënten met een ASAT of ALAT van $> 2,5 \times ULN$, of indien als gevolg van een onderliggende maligniteit, van $> 5,0 \times ULN$ of met een totaalbilirubine van $> 1,5 \times ULN$ uitgesloten. Farmacokinetische populatieanalyses hebben aangetoond dat de blootstelling aan lorlatinib niet klinisch relevant veranderde bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie ($n = 50$). Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie. Er is geen informatie beschikbaar voor patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie.

Verminderde nierfunctie

Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt als onveranderde lorlatinib in urine aangetroffen. Farmacokinetische populatieanalyses hebben aangetoond dat in steady-state de plasmablootstelling aan lorlatinib en C_{max} -waarden enigszins toenemen bij verslechterende nierfunctie bij baseline. Gebaseerd op een onderzoek met verminderde nierfunctie worden geen aanpassingen van de startdosering aanbevolen bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie [eGFR, gebaseerd op de van de MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*, dieetaanpassing bij nierziekte) afgeleide eGFR (in ml/min/1,73 m²) $\times$ gemeten lichaamsoppervlak/1,73 ≥ 30 ml/min]. In dit onderzoek nam de AUC_{inf} voor lorlatinib bij proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie (absolute eGFR < 30 ml/min) met 41% toe vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie (absolute eGFR ≥ 90 ml/min). Voor patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie wordt een lagere dosis lorlatinib aanbevolen, bijv. een eenmaal daagse orale startdosering van 75 mg (zie rubriek 4.2). Er is geen informatie beschikbaar voor nierdialysepatiënten.

Leeftijd, geslacht, etnische herkomst, lichaamsgewicht en fenotype

Farmacokinetische populatieanalyses bij patiënten met gevorderde NSCLC en gezonde vrijwilligers hebben aangetoond dat er geen klinisch relevante effecten zijn van leeftijd, geslacht, etnische herkomst, lichaamsgewicht en fenotypes voor CYP3A5 en CYP2C19.

Cardiale elektrofysiologie

In onderzoek A hadden 2 patiënten (0,7%) absolute volgens Fridericia gecorrigeerde QTc (QTcF)-waarden van >500 msec en hadden 5 patiënten (1,8%) een verandering in QTcF ten opzichte van baseline van >60 msec.

Bovendien werd het effect van een enkelvoudige orale dosis lorlatinib (50 mg, 75 mg en 100 mg) met en zonder eenmaal daags 200 mg itraconazol geëvalueerd in een 2-wegs crossover-onderzoek bij 16 gezonde vrijwilligers. In dit onderzoek werden geen toenames in de gemiddelde QTc geobserveerd bij de gemiddelde waargenomen lorlatinibconcentraties.

Bij 295 patiënten die lorlatinib in de aanbevolen dosis van eenmaal daags 100 mg kregen en bij wie in onderzoek A een ECG was gemaakt, is lorlatinib onderzocht bij een populatie patiënten met uitsluiting van degenen met een QTc-interval >470 msec. In de onderzochte populatie bedroeg de maximale gemiddelde verandering in het PR-interval ten opzichte van baseline 16,4 msec (bovenste 2-zijdige 90%-BI: 19,4 msec) (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8). Van deze patiënten hadden 7 patiënten bij baseline een PR van >200 msec. Van de 284 patiënten met een PR-interval van <200 msec had 14% na inzetten van lorlatinib een verlenging van het PR-interval van ≥200 msec. De verlenging van het PR-interval trad op een concentratieafhankelijke manier op. Atrioventriculair blok kwam bij 1,0% van de patiënten voor.

Bij patiënten van wie het PR-interval langer wordt, kan de dosis worden aangepast (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosis

De belangrijkste waargenomen toxiciteiten waren ontsteking in meerdere weefsels (huid en cervix van ratten en longen, trachea, huid, lymfeklieren en/of de mondholte met inbegrip van het kaakbot van honden; gepaard gaande met toenames in witte bloedcellen, fibrinogeen en/of globuline en afnames in albumine) en veranderingen in de alvleesklier (met toenames in amylase en lipase), hepatobiliair systeem (met toenames in leverenzymen), mannelijk voortplantingssysteem, cardiovasculair systeem, nieren en maag-darmkanaal, perifere zenuwen en het CZS (potentieel voor cognitieve functiestoornis) in een dosis die gelijkwaardig is aan de humane klinische blootstelling in de aanbevolen dosering. Veranderingen in de bloeddruk en hartslag en in het QRS-complex en PR-interval werden ook waargenomen bij dieren na een acute dosering (ongeveer 2,6 keer de humane klinische blootstelling na een enkelvoudige dosis van 100 mg op basis van C_{max}). Alle bevindingen met betrekking tot doelorganen, met uitzondering van hyperplasie van de hepatische galgang, waren gedeeltelijk tot volledig omkeerbaar.

Genotoxiciteit

Lorlatinib is niet mutageen maar is aneugeen *in vitro* en *in vivo* met een NOEL (*no observed effect level*) voor aneugeniciteit van ongeveer 16,5 keer de humane klinische blootstelling van 100 mg op basis van de AUC.

Carcinogeniteit

Er zijn geen onderzoeken naar carcinogeniteit uitgevoerd met lorlatinib.

Reproductietoxiciteit

Bij de rat en de hond werden seminifereuze tubulaire degeneratie en/of atrofie in de testes en epididymale veranderingen (ontsteking en/of vacuolatie) waargenomen. In de prostaat werd een minimale tot lichte glandulaire atrofie waargenomen bij honden bij een dosis die gelijkwaardig was aan de humane klinische blootstelling in de aanbevolen dosering). De effecten op de mannelijke voortplantingsorganen waren gedeeltelijk tot volledig omkeerbaar.

In onderzoeken naar embryofoetale toxiciteit die bij ratten en konijnen werden uitgevoerd, werden respectievelijk een verhoogde embryoletaliteit en lager foetaal lichaamsgewicht en misvormingen waargenomen. Foetale morfologische afwijkingen omvatten gedraaide ledematen, polydactylie, gastroschisis, misvormde nieren, koepelvormig hoofd, hooggewelfd gehemelte en verwijde hersenventrikels. De blootstelling aan de laagste doses met embryofoetale effecten bij dieren was gelijkwaardig aan de humane klinische blootstelling van 100 mg op basis van de AUC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Calciumwaterstoffosfaat
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Lactosemonohydraat
Macrogol
Triacetine
Titaandioxide (E171)
Zwart ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van OPA/Al/PVC met schutvel van aluminiumfolie met 10 filmomhulde tabletten.

Lorviqua 25 mg filmomhulde tabletten

Elke verpakking bevat 90 filmomhulde tabletten in 9 blisterverpakkingen.

Lorviqua 100 mg filmomhulde tabletten

Elke verpakking bevat 30 filmomhulde tabletten in 3 blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 mei 2019
Datum van laatste verlenging: 5 april 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau
<https://www.ema.europa.eu>.
25E08