

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lorviqua 25 mg compresse rivestite con film
Lorviqua 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lorviqua 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di lorlatinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 1,58 mg di lattosio monoidrato.

Lorviqua 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lorlatinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 4,20 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Lorviqua 25 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film a rilascio immediato rosa chiaro rotonda (8 mm), con impresso "Pfizer" su un lato e "25" e "LLN" sull'altro lato.

Lorviqua 100 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film a rilascio immediato rosa scuro ovale (8,5 × 17 mm), con impresso "Pfizer" su un lato e "LLN 100" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lorviqua come monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) non trattati in precedenza con un inibitore di ALK.

Lorviqua come monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC in stadio avanzato positivo per ALK la cui malattia è progredita dopo:

- alectinib o ceritinib come terapia di prima linea con un inibitore della tirosin chinasi (TKI)

- ALK; oppure
- crizotinib e almeno un altro TKI ALK.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con lorlatinib deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

L'identificazione di un NSCLC ALK-positivo è necessaria per la selezione dei pazienti da trattare con lorlatinib, in quanto sono gli unici pazienti per i quali è stato osservato un beneficio. La valutazione di NSCLC ALK-positivo deve essere effettuata da laboratori con competenze dimostrate nella tecnologia specifica utilizzata. L'esecuzione non corretta del test può generare risultati inaffidabili.

Posologia

La dose raccomandata è di 100 mg di lorlatinib assunti per via orale una volta al giorno.

Durata del trattamento

Il trattamento con lorlatinib deve essere proseguito fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Dosi ritardate o dimenticate

Se una dose di Lorviqua viene saltata, deve essere assunta non appena il paziente si ricorda a meno che non manchino meno di 4 ore alla dose successiva, nel qual caso il paziente non deve assumere la dose dimenticata. I pazienti non devono assumere 2 dosi contemporaneamente per compensare la dose dimenticata.

Modifiche della dose

In base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali, potrebbe essere necessario interrompere la somministrazione o ridurre la dose. I livelli di riduzione della dose di Lorlatinib sono riassunti di seguito:

- Prima riduzione della dose: 75 mg assunti per via orale una volta al giorno
- Seconda riduzione della dose: 50 mg assunti per via orale una volta al giorno

Lorlatinib deve essere sospeso definitivamente se il paziente non è in grado di tollerare la dose da 50 mg assunta per via orale una volta al giorno.

Le raccomandazioni sulla modifica della dose a causa di tossicità e per i pazienti che sviluppano un blocco atrioventricolare (AV) sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Modifiche della dose di lorlatinib raccomandate per reazioni avverse

Reazione avversa ^a	Dosaggio di Lorlatinib
Ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia	
Ipercolesterolemia lieve (colesterolo tra ULN e 300 mg/dL o tra ULN e 7,75 mmol/L)	Introdurre o modificare la terapia ipolipemizzante ^b secondo le rispettive informazioni di prescrizione; continuare lorlatinib alla stessa dose.
OPPURE Ipercolesterolemia moderata (colesterolo tra 301 e 400 mg/dL o tra 7,76 e 10,34 mmol/L)	

Tabella 1. Modifiche della dose di lorlatinib raccomandate per reazioni avverse

Reazione avversa^a	Dosaggio di Lorlatinib
<p><u>OPPURE</u></p> <p>Ipertrigliceridemia lieve (trigliceridi tra 150 e 300 mg/dL o 1,71 e 3,42 mmol/L)</p> <p><u>OPPURE</u></p> <p>Ipertrigliceridemia moderata (trigliceridi tra 301 e 500 mg/dL o 3,43 e 5,7 mmol/L)</p>	
<p>Ipercolesterolemia grave (colesterolo tra 401 e 500 mg/dL o tra 10,35 e 12,92 mmol/L)</p> <p><u>OPPURE</u></p> <p>Ipertrigliceridemia grave (trigliceridi tra 501 e 1.000 mg/dL o 5,71 e 11,4 mmol/L)</p>	<p>Introdurre la terapia ipolipemizzante^b; se attualmente la terapia ipolipemizzante è in corso, aumentare la dose di questa terapia^b secondo le rispettive informazioni di prescrizione oppure passare a una nuova terapia ipolipemizzante^b. Continuare lorlatinib alla stessa dose senza interruzione.</p>
<p>Ipercolesterolemia potenzialmente fatale (colesterolo maggiore di 500 mg/dL o maggiore di 12,92 mmol/L)</p> <p><u>OPPURE</u></p> <p>Ipertrigliceridemia potenzialmente fatale (trigliceridi maggiori di 1.000 mg/dL o maggiori di 11,4 mmol/L)</p>	<p>Introdurre la terapia ipolipemizzante^b o aumentare la dose di questa terapia^b secondo le rispettive informazioni di prescrizione oppure passare a una nuova terapia ipolipemizzante^b. Sospendere lorlatinib fino al recupero di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia al livello di gravità moderata o lieve.</p> <p>Risomministrare alla stessa dose di lorlatinib massimizzando al contempo la terapia ipolipemizzante^b nel rispetto delle rispettive informazioni di prescrizione.</p> <p>Se ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia gravi si ripresentano nonostante la terapia ipolipemizzante^b massima nel rispetto delle rispettive informazioni di prescrizione, ridurre lorlatinib di 1 livello di dose.</p>
Effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) (comprende effetti psicotici e alterazioni delle funzioni cognitive, dell'umore, dello stato mentale o della parola)	
<p>Grado 2: Moderato</p> <p><u>OPPURE</u></p> <p>Grado 3: Grave</p>	<p>Sospendere la dose fino a quando la tossicità è inferiore o uguale al Grado 1. Quindi, riprendere lorlatinib a 1 livello di dose ridotto.</p>
<p>Grado 4: Potenzialmente fatale/Indicato intervento urgente</p>	<p>Interrompere definitivamente lorlatinib.</p>
Aumento di lipasi/amilasi	
<p>Grado 3: Grave</p> <p><u>OPPURE</u></p> <p>Grado 4: Potenzialmente fatale/Indicato intervento urgente</p>	<p>Sospendere lorlatinib fino a quando lipasi o amilasi non tornano ai livelli basali. Quindi, riprendere lorlatinib a 1 livello di dose ridotto.</p>

Tabella 1. Modifiche della dose di lorlatinib raccomandate per reazioni avverse

Reazione avversa^a	Dosaggio di Lorlatinib
Malattia polmonare interstiziale (<i>Interstitial Lung Disease, ILD</i>)/polmonite	
Grado 1: Lieve <u>OPPURE</u> Grado 2: Moderato	Sospendere lorlatinib fino a quando i sintomi non sono tornati al basale e considerare l'inizio della terapia con corticosteroidi. Riprendere lorlatinib a 1 livello di dose ridotto. Interrompere definitivamente lorlatinib se l'ILD/la polmonite si ripresentano o se non si ottiene il recupero dopo 6 settimane di sospensione di lorlatinib e trattamento con steroidi.
Grado 3: Grave <u>OPPURE</u> Grado 4: Potenzialmente fatale/Indicato intervento urgente	Interrompere definitivamente lorlatinib.
Prolungamento dell'intervallo PR/Blocco atrioventricolare (AV)	
Blocco AV di primo grado Asintomatico	Continuare lorlatinib alla stessa dose senza interruzione. Considerare gli effetti di medicinali concomitanti e valutare e correggere lo squilibrio elettrolitico che può prolungare l'intervallo PR. Monitorare attentamente l'ECG/i sintomi potenzialmente correlati al blocco AV.
Blocco AV di primo grado Sintomatico	Sospendere lorlatinib. Considerare gli effetti di medicinali concomitanti e valutare e correggere lo squilibrio elettrolitico che può prolungare l'intervallo PR. Monitorare attentamente l'ECG/i sintomi potenzialmente correlati al blocco AV. Se i sintomi si risolvono, riprendere lorlatinib a 1 livello di dose ridotto.
Blocco AV di secondo grado Asintomatico	Sospendere lorlatinib. Considerare gli effetti di medicinali concomitanti e valutare e correggere lo squilibrio elettrolitico che può prolungare l'intervallo PR. Monitorare attentamente l'ECG/i sintomi potenzialmente correlati al blocco AV. Se l'ECG successivo non mostra un blocco AV di secondo grado, riprendere lorlatinib a 1 livello di dose ridotto.
Blocco AV di secondo grado Sintomatico	Sospendere lorlatinib. Considerare gli effetti di medicinali concomitanti e valutare e correggere lo squilibrio elettrolitico che può prolungare l'intervallo PR. Sottoporre il paziente a osservazione e monitoraggio cardiaco. Se il blocco AV sintomatico persiste, considerare il posizionamento di un pacemaker. Se i sintomi e il blocco AV di secondo grado si risolvono o se i pazienti ritornano al blocco AV di primo grado asintomatico, riprendere lorlatinib a 1 livello di dose ridotto.

Tabella 1. Modifiche della dose di lorlatinib raccomandate per reazioni avverse

Reazione avversa^a	Dosaggio di Lorlatinib
Blocco AV completo	<p>Sospendere lorlatinib. Considerare gli effetti di medicinali concomitanti e valutare e correggere lo squilibrio elettrolitico che può prolungare l'intervallo PR. Sottoporre il paziente a osservazione e monitoraggio cardiaci. Il posizionamento di un pacemaker può essere indicato per sintomi gravi associati al blocco AV. Se il blocco AV non si risolve, può essere preso in considerazione il posizionamento di un pacemaker permanente.</p> <p>Se viene posizionato un pacemaker, riprendere lorlatinib a dose piena. Se non viene posizionato alcun pacemaker, riprendere lorlatinib a 1 livello di dose ridotto solo quando i sintomi si risolvono e l'intervallo PR è inferiore a 200 msec.</p>
Ipertensione	
Grado 3 (PAS maggiore o uguale a 160 mmHg o PAD maggiore o uguale a 100 mmHg; indicato intervento medico; indicati più di un farmaco antipertensivo o terapia più intensiva rispetto a quella precedentemente utilizzata)	<p>Sospendere lorlatinib fino a quando l'ipertensione non è tornata al Grado 1 o inferiore (PAS inferiore a 140 mmHg e PAD inferiore a 90 mmHg), quindi riprendere lorlatinib alla stessa dose.</p> <p>Se l'ipertensione di Grado 3 si ripresenta, sospendere lorlatinib fino al ritorno al Grado 1 o inferiore e riprendere a una dose ridotta.</p> <p>Se non è possibile ottenere un adeguato controllo dell'ipertensione con una gestione medica ottimale, interrompere definitivamente lorlatinib.</p>
Grado 4 (conseguenze potenzialmente fatali, indicato intervento urgente)	<p>Sospendere lorlatinib fino al ritorno al Grado 1 o inferiore e riprendere a una dose ridotta o interrompere definitivamente lorlatinib.</p> <p>Se l'ipertensione di Grado 4 si ripresenta, interrompere definitivamente lorlatinib.</p>
Iperglicemia	
Grado 3	Sospendere lorlatinib fino a quando l'iperglicemia non è adeguatamente controllata, quindi riprendere lorlatinib al dosaggio immediatamente inferiore.
<u>OPPURE</u>	
Grado 4 (iperglicemia persistente maggiore di 250 mg/dL nonostante terapia antiiperglicemica ottimale)	Se non è possibile ottenere un adeguato controllo dell'iperglicemia con una gestione medica ottimale, interrompere definitivamente lorlatinib.
Altre reazioni avverse	
Grado 1: Lieve	Non considerare alcuna modifica della dose o ridurre di 1 livello di dose, come clinicamente indicato.
<u>OPPURE</u>	
Grado 2: Moderato	Sospendere lorlatinib fino a quando i sintomi non si risolvono fino a raggiungere un grado inferiore o uguale al Grado 2 o tornano al basale. Quindi, riprendere lorlatinib a 1 livello di dose ridotto.
Maggiore o uguale al Grado 3: Grave	

Abbreviazioni: SNC=sistema nervoso centrale; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; PAD=pressione arteriosa diastolica; ECG=elettrocardiogramma;

HMG CoA=3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A; NCI=National Cancer Institute; PAS=pressione arteriosa sistolica; ULN=limite superiore della norma.

^a Le categorie di grado sono basate sulle classificazioni NCI CTCAE.

^b La terapia ipolipemizzante può comprendere: inibitore della HMG-CoA reduttasi, acido nicotinicco, derivati dell'acido fibrico o esteri etilici di acidi grassi Omega 3.

Potenti inibitori del citocromo P-450 (CYP) 3A4/5

L'uso concomitante di lorlatinib con medicinali potenti inibitori del CYP3A4/5 e prodotti a base di succo di pompelmo può aumentare le concentrazioni plasmatiche di lorlatinib. Deve essere considerato un medicinale concomitante alternativo con meno potenziale di inibizione del CYP3A4/5 (vedere paragrafo 4.5). Se deve essere co-somministrato un potente inibitore del CYP3A4/5, la dose iniziale di lorlatinib di 100 mg una volta al giorno deve essere ridotta a una dose giornaliera di 75 mg (vedere paragrafi 4.5 e 5.2). Se l'uso concomitante del potente inibitore del CYP3A4/5 viene sospeso, lorlatinib deve essere ripreso alla dose utilizzata prima dell'inizio dell'assunzione del potente inibitore del CYP3A4/5 e dopo un periodo di washout di 3-5 emivite del potente inibitore del CYP3A4/5.

Popolazioni particolari

Anziani (≥ 65 anni)

A causa dei dati limitati su questa popolazione, non è possibile fare alcuna raccomandazione posologica per pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per pazienti con funzionalità renale normale e compromissione renale lieve o moderata [tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) assoluto: ≥ 30 mL/min]. Si raccomanda una dose ridotta di lorlatinib in pazienti con compromissione renale grave (eGFR assoluto < 30 mL/min), ad esempio una dose iniziale di 75 mg per via orale una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili informazioni per pazienti sottoposti a dialisi renale.

Compromissione epatica

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose per pazienti con compromissione epatica lieve. Non sono disponibili informazioni su lorlatinib in pazienti con compromissione epatica moderata o grave. Pertanto, lorlatinib non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di lorlatinib in pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Lorviqua è per uso orale.

I pazienti devono essere incoraggiati ad assumere la loro dose di lorlatinib approssimativamente alla stessa ora ogni giorno con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere deglutite intere (le compresse non devono essere masticate, schiacciate o divise prima della deglutizione). Non deve essere ingerita alcuna compressa che sia rotta, incrinata o comunque non integra.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a lorlatinib o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante di potenti induttori del CYP3A4/5 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Iperlipidemia

L'uso di lorlatinib è stato associato ad aumenti del colesterolo e dei trigliceridi sierici (vedere paragrafo 4.8). Il tempo mediano di insorgenza di un aumento severo del colesterolo e dei trigliceridi sierici è rispettivamente di 104 giorni (range: da 29 a 518 giorni) e 120 giorni (range: da 15 a 780 giorni). Il colesterolo e i trigliceridi sierici devono essere monitorati prima di iniziare il trattamento con lorlatinib; 2, 4 e 8 settimane dopo l'inizio di lorlatinib e regolarmente in seguito. Iniziare l'assunzione o aumentare la dose dei medicinali ipolipemizzanti, se indicato (vedere paragrafo 4.2).

Effetti sul sistema nervoso centrale

Effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) sono stati osservati in pazienti che hanno assunto lorlatinib, compresi effetti psicotici e cambiamenti relativi a funzione cognitiva, umore, stato mentale o linguaggio (vedere paragrafo 4.8). Può essere necessaria una modifica della dose o la sua sospensione per i pazienti che sviluppano effetti sul SNC (vedere paragrafo 4.2).

Blocco atrioventricolare

Lorlatinib è stato studiato in una popolazione di pazienti che escludeva quelli con blocco AV di secondo o terzo grado (a meno che non avessero un pacemaker) o qualsiasi blocco AV con intervallo PR > 220 msec. Prolungamento dell'intervallo PR e blocco AV sono stati riportati in pazienti trattati con lorlatinib (vedere paragrafo 5.2). Monitorare l'elettrocardiogramma (ECG) prima di iniziare la terapia con lorlatinib e successivamente ogni mese, in particolare in pazienti con condizioni predisponenti al verificarsi di eventi cardiaci clinicamente significativi. Può essere necessaria una modifica della dose per i pazienti che sviluppano un blocco AV (vedere paragrafo 4.2).

Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra

In pazienti trattati con lorlatinib sottoposti a una valutazione al basale e ad almeno una valutazione di follow-up della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) è stata riportata una riduzione della LVEF. Sulla base dei dati degli studi clinici disponibili, non è possibile determinare un nesso di causalità tra gli effetti sulle variazioni della contrattilità cardiaca e lorlatinib. Nei pazienti che presentano fattori di rischio cardiaco e in quelli con condizioni che possono influenzare la LVEF, deve essere considerato il monitoraggio cardiaco, inclusa la valutazione della LVEF al basale e durante il trattamento. Nei pazienti che sviluppano segni/sintomi cardiaci rilevanti durante il trattamento, deve essere considerato il monitoraggio cardiaco, compresa la valutazione della LVEF.

Aumento di lipasi e amilasi

In pazienti trattati con lorlatinib si sono verificati aumenti di lipasi e/o amilasi (vedere paragrafo 4.8). Il tempo mediano di insorgenza di un aumento della lipasi e dell'amilasi sieriche è rispettivamente di 141 giorni (range: da 1 a 1.091 giorni) e 138 giorni (range: da 1 a 1.112 giorni). A causa di ipertrigliceridemia concomitante e/o di un potenziale meccanismo intrinseco, in pazienti trattati con lorlatinib deve essere considerato il rischio di pancreatite. I pazienti devono essere monitorati per possibili aumenti della lipasi e dell'amilasi prima dell'inizio del trattamento con lorlatinib e, da quel momento in poi, regolarmente come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

Malattia polmonare interstiziale (*Interstitial Lung Disease, ILD*)/polmonite

Con lorlatinib si sono verificate reazioni avverse polmonari gravi o potenzialmente fatali, coerenti con ILD/polmonite (vedere paragrafo 4.8). Qualsiasi paziente che presenti un peggioramento dei sintomi respiratori indicativi di ILD/polmonite (ad es. dispnea, tosse e febbre) deve essere prontamente

valutato per ILD/polmonite. Lorlatinib deve essere sospeso e/o interrotto definitivamente in base alla gravità (vedere paragrafo 4.2).

Ipertensione

È stata segnalata ipertensione in pazienti in trattamento con lorlatinib (vedere paragrafo 4.8). La pressione arteriosa deve essere controllata prima di iniziare il trattamento con lorlatinib. La pressione arteriosa deve essere monitorata dopo 2 settimane e successivamente almeno una volta al mese durante il trattamento con lorlatinib. Lorlatinib deve essere sospeso e ripreso a una dose ridotta o interrotto definitivamente in base alla gravità (vedere paragrafo 4.2).

Iperglicemia

Sono stati riscontrati casi di iperglicemia in pazienti in trattamento con lorlatinib (vedere paragrafo 4.8). La glicemia sierica a digiuno deve essere valutata prima di iniziare la somministrazione di lorlatinib e in seguito monitorata periodicamente secondo le linee guida nazionali. Lorlatinib deve essere sospeso e ripreso a una dose ridotta o interrotto definitivamente in base alla gravità (vedere paragrafo 4.2).

Interazioni farmaco-farmaco

In uno studio condotto su volontari sani, l'uso concomitante di lorlatinib e rifampina, un potente induttore del CYP3A4/5, è stato associato ad aumenti di alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) senza aumento della bilirubina totale e della fosfatasi alcalina (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di un potente induttore del CYP3A4/5 è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Non sono state osservate variazioni clinicamente significative nei test di funzionalità epatica in soggetti sani dopo somministrazione di di lorlatinib in associazione a modafinil, un induttore moderato del CYP3A4/5 (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di lorlatinib con substrati del CYP3A4/5 con indici terapeutici ristretti, inclusi ma non limitati ad alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, contraccettivi ormonali, pimozide, chinidina, sirolimus e tacrolimus, deve essere evitata poiché la concentrazione di questi medicinali può essere ridotta da lorlatinib (vedere paragrafo 4.5).

Fertilità e gravidanza

Durante il trattamento con lorlatinib e per almeno 14 settimane dopo la dose finale, i pazienti maschi con partner di sesso femminile in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace, compreso il preservativo, e i pazienti maschi con partner in stato di gravidanza devono usare il preservativo (vedere paragrafo 4.6). La fertilità maschile può essere compromessa durante il trattamento con lorlatinib (vedere paragrafo 5.3). Gli uomini devono richiedere un'adeguata consulenza sull'efficace conservazione della fertilità prima del trattamento. Le donne in età fertile devono essere informate di evitare una gravidanza durante il trattamento con lorlatinib. Durante il trattamento con lorlatinib, le pazienti di sesso femminile devono utilizzare un metodo contraccettivo non ormonale altamente efficace, poiché lorlatinib può rendere inefficaci i contraccettivi ormonali (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). Se è inevitabile l'impiego di un metodo contraccettivo ormonale, è necessario utilizzare un preservativo in combinazione con il metodo ormonale. Una contraccezione efficace deve essere continuata per almeno 35 giorni dopo il completamento della terapia (vedere paragrafo 4.6). Non è noto se lorlatinib influenzi la fertilità femminile.

Intolleranza al lattosio

Questo medicinale contiene lattosio come eccipiente. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Assunzione di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa da 25 mg o 100 mg. I pazienti con regimi alimentari a basso contenuto di sodio devono essere informati che questo medicinale è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

Dati in vitro indicano che lorlatinib è metabolizzato principalmente da CYP3A4 e uridina difosfato-glucuronosiltransferasi (UGT)1A4, con minori contributi da CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 e UGT1A3.

Effetto dei medicinali su lorlatinib

Induttori di CYP3A4/5

La rifampicina, un potente induttore del CYP3A4/5, somministrata a dosi orali di 600 mg una volta al giorno per 12 giorni, ha ridotto l'area media sotto la curva (AUC_{inf}) di lorlatinib dell'85% e la C_{max} del 76% di una singola dose orale di 100 mg di lorlatinib in volontari sani; sono stati anche osservati aumenti di AST e ALT. La somministrazione concomitante di lorlatinib con potenti induttori del CYP3A4/5 (ad esempio rifampicina, carbamazepina, enzalutamide, mitotano, fenitoina ed erba di San Giovanni) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di lorlatinib. L'uso concomitante di un potente induttore del CYP3A4/5 e lorlatinib è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Non sono state osservate variazioni clinicamente significative nei risultati dei test di funzionalità epatica dopo somministrazione di una singola dose orale di 100 mg di lorlatinib in associazione a modafinil, un induttore moderato del CYP3A4/5 (400 mg una volta al giorno per 19 giorni), in volontari sani. L'uso concomitante di modafinil non ha avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di lorlatinib.

Inibitori di CYP3A4/5

Itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4/5, somministrato a dosi orali di 200 mg una volta al giorno per 5 giorni, ha aumentato in volontari sani l' AUC_{inf} media del 42% e la C_{max} del 24% di una singola dose orale di 100 mg di lorlatinib. La somministrazione concomitante di lorlatinib con potenti inibitori del CYP3A4/5 (ad es. boceprevir, cobicistat, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, troleandomicina, voriconazolo, ritonavir, paritaprevir in associazione con ritonavir e ombitasvir e/o dasabuvir, e ritonavir in combinazione con elvitegravir, indinavir, lopinavir o tipranavir) può aumentare le concentrazioni plasmatiche di lorlatinib. Anche i prodotti a base di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di lorlatinib e devono essere evitati. Deve essere considerato un medicinale concomitante alternativo con meno potenziale di inibizione del CYP3A4/5. Se un potente inibitore del CYP3A4/5 deve essere somministrato in concomitanza, si raccomanda una riduzione della dose di lorlatinib (vedere la sezione 4.2).

Effetto di lorlatinib su altri medicinali

Substrati di CYP3A4/5

Studi in vitro hanno indicato che lorlatinib è un inibitore dipendente dal tempo e un induttore del CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg per via orale una volta al giorno per 15 giorni ha ridotto l' AUC_{inf} e la C_{max} di una singola dose orale di 2 mg di midazolam (un substrato sensibile del CYP3A) del 61% e del 50%, rispettivamente; quindi, lorlatinib è un induttore moderato del CYP3A. Pertanto, la somministrazione concomitante di lorlatinib con substrati del CYP3A4/5 con indici terapeutici ristretti, inclusi ma non limitati ad alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil,

contraccettivi ormonali, pimozone, chinidina, sirolimus e tacrolimus, deve essere evitata poiché la concentrazione di questi medicinali può essere ridotta da lorlatinib (vedere paragrafo 4.4).

Substrati di CYP2B6

Lorlatinib 100 mg una volta al giorno per 15 giorni ha ridotto l' AUC_{inf} e la C_{max} di una singola dose orale di 100 mg di bupropione (un substrato combinato di CYP2B6 e CYP3A4) del 49,5% e del 53%, rispettivamente; quindi, lorlatinib è un induttore debole del CYP2B6 e non è necessario alcun aggiustamento della dose quando lorlatinib è usato in associazione a medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2B6.

Substrati di CYP2C9

Lorlatinib 100 mg una volta al giorno per 15 giorni ha ridotto l' AUC_{inf} e la C_{max} di una singola dose orale di 500 mg di tolbutamide (un substrato sensibile del CYP2C9) del 43% e del 15%, rispettivamente; quindi, lorlatinib è un induttore debole del CYP2C9 e non è necessario alcun aggiustamento della dose per i medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C9. Tuttavia, i pazienti devono essere monitorati in caso di trattamento concomitante con medicinali con indici terapeutici ristretti metabolizzati dal CYP2C9 (ad es. anticoagulanti cumarinici).

Substrati dell'UGT

Lorlatinib 100 mg una volta al giorno per 15 giorni ha ridotto l' AUC_{inf} e la C_{max} di una singola dose orale di 500 mg di acetaminofene (un substrato di UGT, SULT e CYP1A2, 2A6, 2D6 e 3A4) del 45% e del 28%, rispettivamente; quindi, lorlatinib è un induttore debole dell'UGT e non è necessario alcun aggiustamento della dose per i medicinali metabolizzati principalmente dall'UGT. Tuttavia, i pazienti devono essere monitorati in caso di trattamento concomitante con medicinali con indici terapeutici ristretti metabolizzati dall'UGT.

Substrati della P-glicoproteina

Lorlatinib 100 mg una volta al giorno per 15 giorni ha ridotto l' AUC_{inf} e la C_{max} di una singola dose orale di 60 mg di fexofenadina [un substrato sensibile della P-glicoproteina (P-gp)] del 67% e del 63%, rispettivamente; quindi, lorlatinib è un induttore moderato della P-gp. I medicinali che costituiscono dei substrati della P-gp con indici terapeutici ristretti (ad es. digossina, dabigatran etexilato) devono essere usati con cautela in combinazione con lorlatinib, a causa della probabilità di riduzione delle concentrazioni plasmatiche di questi substrati.

Studi in vitro di inibizioni e induzioni di altri enzimi del CYP

In vitro, lorlatinib ha un basso potenziale di causare interazioni farmaco-farmaco per induzione del CYP1A2.

Studi in vitro con trasportatori di farmaci diversi dalla P-gp

Studi in vitro hanno indicato che lorlatinib può avere il potenziale di inibire BCRP (tratto gastrointestinale), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 e OAT3 a concentrazioni clinicamente rilevanti. Lorlatinib deve essere usato con cautela in associazione a substrati di BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 e OAT3 in quanto non è possibile escludere variazioni clinicamente rilevanti nell'esposizione plasmatica di questi substrati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione in uomini e donne

Informare le donne in età fertile di evitare la gravidanza durante l'assunzione di lorlatinib. Durante il trattamento con lorlatinib le pazienti di sesso femminile devono usare un metodo contraccettivo non

ormonale altamente efficace, poiché lorlatinib può rendere inefficaci i contraccettivi ormonali (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Se è inevitabile l'impiego di un metodo contraccettivo ormonale, è necessario utilizzare un preservativo in combinazione con il metodo ormonale. Una contraccezione efficace deve essere continuata per almeno 35 giorni dopo il completamento della terapia.

Durante il trattamento con lorlatinib e per almeno 14 settimane dopo la dose finale, i pazienti maschi con partner di sesso femminile in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace, compreso il preservativo, e i pazienti maschi con partner in stato di gravidanza devono usare il preservativo.

Gravidanza

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). I dati relativi all'uso di lorlatinib in donne in gravidanza non esistono. Lorlatinib può causare danni al feto se somministrato a una donna incinta.

Lorlatinib non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se lorlatinib e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Lorlatinib non deve essere usato durante l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con lorlatinib e per 7 giorni dopo la dose finale.

Fertilità

Sulla base di risultati di sicurezza non clinici, la fertilità maschile può essere compromessa dal trattamento con lorlatinib (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se lorlatinib influenzi la fertilità femminile. Gli uomini devono richiedere un'adeguata consulenza sull'efficace conservazione della fertilità prima del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lorlatinib altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari poiché i pazienti possono manifestare effetti sul SNC (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state ipercolesterolemia (81,1%), ipertrigliceridemia (67,2%), edema (55,7%), neuropatia periferica (43,7%), aumento di peso (30,9%), effetti cognitivi (27,7%), stanchezza (27,3%), artralgia (23,5%), diarrea (22,9%) ed effetti sull'umore (21,0%).

Reazioni avverse gravi sono state riportate nel 7,4% dei pazienti che hanno ricevuto lorlatinib. Le reazioni avverse da farmaci più frequenti sono state effetti cognitivi e polmonite.

Riduzioni della dose a causa di reazioni avverse si sono verificate nel 20,0% dei pazienti trattati con lorlatinib. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato alla riduzione della dose sono state edema e neuropatia periferica. L'interruzione definitiva del trattamento associata a reazioni avverse si è verificata nel 3,2% dei pazienti trattati con lorlatinib. Le reazioni avverse più frequenti che hanno

portato a interruzioni definitive hanno riguardato effetti cognitivi, neuropatia periferica, polmonite ed effetti psicotici.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 2 presenta reazioni avverse che si sono verificate in 476 pazienti adulti trattati con lorlatinib 100 mg una volta al giorno con NSCLC in stadio avanzato nello Studio A (N=327) e nello studio CROWN (N=149).

Le reazioni avverse elencate nella Tabella 2 vengono presentate in base alla Classificazione per sistemi e organi (SOC) e alle categorie di frequenza, definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità medica.

Tabella 2. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi e reazione avversa	Categoria di frequenza	Tutti i gradi %	Gradi 3-4 %
Patologie del sistema emolinfopoietico Anemia	Molto comune	18,5	4,2
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Ipercolesterolemia ^a Ipertrigliceridemia ^b Iperglicemia	Molto comune Molto comune Comune	81,1 67,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Disturbi psichiatrici Effetti sull'umore ^c Effetti psicotici ^d Alterazioni dello stato mentale	Molto comune Comune Comune	21,0 6,5 2,0	1,5 0,4 1,7
Patologie del sistema nervoso Effetti cognitivi ^e Neuropatia periferica ^f Cefalea Effetti sulla parola ^g	Molto comune Molto comune Molto comune Comune	27,7 43,7 17,9 8,2	2,9 2,7 0,6 0,6
Patologie dell'occhio Disturbo della vista ^h	Molto comune	17,2	0,2
Disturbi vascolari Ipertensione	Molto comune	13,0	6,1
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Polmonite ⁱ	Comune	1,9	0,6
Patologie gastrointestinali Diarrea Nausea Stipsi	Molto comune Molto comune Molto comune	22,9 17,6 17,4	1,5 0,6 0,2
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Eruzione cutanea ^j	Molto comune	13,7	0,2
Patologie renali e urinarie Proteinuria	Comune	3,4	0,4

Classificazione per sistemi e organi e reazione avversa	Categoria di frequenza	Tutti i gradi %	Gradi 3-4 %
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Artralgia Mialgia ^k	Molto comune Molto comune	23,5 19,3	0,8 0,2
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Edema ^l Stanchezza ^m	Molto comune Molto comune	55,7 27,3	2,7 1,3
Esami diagnostici Peso aumentato Lipasi aumentata Amilasi aumentata Prolungamento dell'intervallo PR dell'elettrocardiogramma	Molto comune Molto comune Molto comune Non comune	30,9 12,4 11,3 0,8	10,1 6,9 2,7 0

Nella tabella precedente, le reazioni avverse che rappresentano lo stesso concetto o la stessa condizione medica sono state raggruppate e riportate come singola reazione avversa. I termini effettivamente riportati negli studi e che contribuiscono alla relativa reazione avversa sono indicati tra parentesi, come elencato di seguito.

- ^a Ipercolesterolemia (incluso colesterolo ematico aumentato, ipercolesterolemia).
^b Ipertrigliceridemia (inclusi trigliceridi ematici aumentati, ipertrigliceridemia).
^c Effetti sull'umore (compresi disturbo affettivo, labilità affettiva, aggressività, agitazione, rabbia, ansia, disturbo bipolare I, umore depresso, depressione, sintomo depressivo, umore euforico, irritabilità, mania, umore alterato, sbalzi d'umore, attacco di panico, alterazione della personalità, stress).
^d Effetti psicotici (comprese allucinazione uditiva, allucinazione, allucinazione visiva)
^e Effetti cognitivi (compresi eventi da Classificazione per sistemi e organi Patologie del sistema nervoso: amnesia, disturbi cognitivi, demenza, disturbi dell'attenzione, compromissione della memoria, insufficienza mentale e anche eventi da Classificazione per sistemi e organi Disturbi psichiatrici: disturbo da deficit dell'attenzione/iperattività, stato confusionale, delirio, disorientamento, difficoltà nella lettura). All'interno di questi effetti, sono stati segnalati più frequentemente termini della Classificazione per sistemi e organi Patologie del sistema nervoso rispetto a termini della Classificazione per sistemi e organi Disturbi psichiatrici.
^f Neuropatia periferica (compresi sensazione di bruciore, disestesia, formicolio, alterazione dell'andatura, ipoestesia, disfunzione motoria, debolezza muscolare, nevralgia, neuropatia periferica, neurotossicità, parestesia, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensoriale periferica, paralisi del nervo peroneale, disturbi sensoriali).
^g Effetti sulla parola (disartria, linguaggio lento, disturbi della parola).
^h Disturbi della vista (inclusi diplopia, fotofobia, fotopsia, visione offuscata, acuità visiva ridotta, compromissione della visione, mosche volanti nel vitreo).
ⁱ Polmonite (incluse malattia polmonare interstiziale, opacità polmonare, polmonite).
^j Eruzione cutanea (inclusi dermatite acneiforme, eruzione maculo-papulosa, esantema pruriginoso, eruzione cutanea).
^k Mialgia (inclusi dolore muscoloscheletrico, mialgia).
^l Edema (inclusi edema generalizzato, edema, edema periferico, gonfiore periferico, gonfiore).
^m Stanchezza (inclusi astenia, affaticamento).

Descrizione di reazioni avverse specifiche

Ipercolesterolemia/ipertigliceridemia

Reazioni avverse di aumento del colesterolo o dei trigliceridi sierici sono state riportate rispettivamente nell'81,1% e nel 67,2% dei pazienti. Di queste, reazioni avverse lievi o moderate di ipercolesterolemia o ipertigliceridemia si sono verificate rispettivamente nel 62,8% e nel 47,9% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4). Il tempo mediano all'insorgenza di ipercolesterolemia e ipertigliceridemia è stato di 15 giorni (range per l'ipercolesterolemia: da 1 a 784 giorni; range per l'ipertigliceridemia: da 1 a 796 giorni). La durata mediana di ipercolesterolemia e ipertigliceridemia è stata rispettivamente di 451 e 427 giorni.

Effetti sul sistema nervoso centrale

Le reazioni avverse sul SNC sono state principalmente effetti cognitivi (27,7%), effetti sull'umore

(21,0%), effetti sulla parola (8,2%) ed effetti psicotici (6,5%), e sono state generalmente lievi, transitorie e reversibili spontaneamente dopo un ritardo della dose e/o una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). L'effetto cognitivo più frequente di qualsiasi grado è stata la compromissione della memoria (11,3%) e le reazioni di Grado 3 o 4 più frequenti sono state lo stato confusionale e il disturbo cognitivo (rispettivamente 1,7% e 0,8%). L'effetto sull'umore più frequente di qualsiasi grado è stato l'ansia (6,5%) e le reazioni di Grado 3 o 4 più frequenti sono state l'irritabilità e la depressione (rispettivamente 0,8% e 0,4%). Il disturbo della parola più frequente di qualsiasi grado è stata la disartria (4,0%) e le reazioni di Grado 3 o 4 più frequenti sono state la disartria, il linguaggio lento e il disturbo della parola (0,2% ciascuna). L'effetto psicotico più frequente di qualsiasi grado è stata l'allucinazione (3,7%), mentre le reazioni più frequenti di Grado 3 o 4 sono state allucinazione, allucinazione uditiva e allucinazione visiva (0,3% ciascuna). Il tempo mediano all'insorgenza di effetti cognitivi, sull'umore, sulla parola e psicotici è stato rispettivamente di 109, 43, 49 e 23 giorni. La durata mediana degli effetti cognitivi, sull'umore, sulla parola e psicotici è stata rispettivamente di 223, 143, 147 e 74 giorni.

Ipertensione

Reazioni avverse di ipertensione sono state segnalate nel 13% dei pazienti dello Studio A e CROWN (B7461006). Di queste, il 6,9% erano reazioni avverse lievi o moderate (vedere paragrafo 4.4). Il tempo mediano all'insorgenza dell'ipertensione è stato di 208 giorni (intervallo: da 1 a 1.028 giorni). La durata mediana dell'ipertensione è stata di 219 giorni.

Iperglicemia

Reazioni avverse di iperglicemia sono state segnalate nel 9,2% dei pazienti dello Studio A e CROWN (B7461006). Di queste, il 6,1% erano reazioni avverse lievi o moderate (vedere paragrafo 4.4). Il tempo mediano all'insorgenza dell'iperglicemia è stato di 145 giorni (intervallo: da 1 a 1.058 giorni). La durata mediana dell'iperglicemia è stata di 113 giorni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il trattamento del sovradosaggio con il medicinale consiste in misure di supporto generiche. Considerato l'effetto dose-dipendente sull'intervallo PR, si raccomanda il monitoraggio ECG. Non esiste un antidoto per lorlatinib.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti anti-neoplastici, inibitori della protein-chinasi, codice ATC: L01ED05

Meccanismo d'azione

Lorlatinib è un inibitore selettivo competitivo dell'adenosina trifosfato (ATP) delle tirosin chinasi ALK e c-ros oncogene 1 (ROS1).

In studi non clinici, lorlatinib ha inibito le attività catalitiche di ALK non mutata e chinasi mutanti ALK clinicamente rilevanti in saggi enzimatici e basati su cellule ricombinanti. Lorlatinib ha dimostrato una marcata attività antitumorale in topi portatori di xenotrapianti di tumore esperimenti

fusioni di proteina echinodermica associata ai microtubuli di tipo 4 (EML4) con variante ALK 1 (v1), incluse le mutazioni ALK L1196M, G1269A, G1202R e I1171T. Due di questi mutanti ALK, G1202R e I1171T, conferiscono resistenza ad alectinib, brigatinib, ceritinib e crizotinib. Lorlatinib è risultato anche in grado di penetrare la barriera ematoencefalica. Lorlatinib ha dimostrato attività nei topi portatori di impianti di tumore al cervello ortotopico EML4-ALK o EML4-ALK^{L1196M}.

Efficacia clinica

NSCLC in stadio avanzato ALK-positivo precedentemente non trattato (studio CROWN)

L'efficacia di lorlatinib nel trattamento di pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo che non avevano ricevuto una terapia sistemica precedente per la malattia metastatica è stata stabilita nello Studio B7461006 (studio CROWN), uno studio in aperto, randomizzato, controllato con principio attivo e multicentrico. I pazienti dovevano avere un performance status ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) di 0-2 e NSCLC ALK-positivo, identificato mediante il test VENTANA ALK (D5F3) CDx. I pazienti neurologicamente stabili con metastasi asintomatiche al SNC trattate o non trattate, incluse metastasi leptomeningee, sono stati considerati idonei. I pazienti dovevano aver terminato la radioterapia, inclusa la radioterapia cerebrale stereotassica o parziale, entro 2 settimane prima della randomizzazione e la radioterapia cerebrale panencefalica entro 4 settimane prima della randomizzazione.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere lorlatinib 100 mg per via orale una volta al giorno o crizotinib 250 mg per via orale due volte al giorno. La randomizzazione è stata stratificata in base all'origine etnica (asiatica vs. non asiatica) e alla presenza o assenza di metastasi al SNC al basale. Il trattamento in entrambi i bracci è proseguito fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. La principale misura di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS), determinata mediante revisione centrale indipendente in cieco (*Blinded Independent Central Review*, BICR) in base ai criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST), versione 1.1 (v1.1). Altre misure di efficacia erano la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS), la PFS secondo la valutazione dello sperimentatore, la PFS2 e i dati correlati alla valutazione del tumore ottenuti mediante BICR, che includevano tasso di risposta obiettiva (*objective response rate*, ORR), durata della risposta (*duration of response*, DoR) e tempo alla progressione intracranica (*time to intracranial progression*, TTP IC). Nei pazienti con metastasi al SNC al basale, ulteriori misure dell'esito erano il tasso di risposta obiettiva intracranica (*intracranial objective response rate*, ORR IC) e la durata della risposta intracranica (*intracranial duration of response*, DoR IC), tutti ottenuti mediante BICR.

In totale 296 pazienti sono stati randomizzati a lorlatinib (n=149) o crizotinib (n=147). Le caratteristiche demografiche della popolazione globale dello studio erano: età mediana 59 anni (range: da 26 a 90 anni), età ≥ 65 anni (35%), sesso femminile 59%, bianchi 49%, asiatici 44% e neri 0,3%. La maggior parte dei pazienti presentava un adenocarcinoma (95%) e non aveva mai fumato (59%). Metastasi al sistema nervoso centrale determinate dai neuroradiologi mediante BICR erano presenti nel 26% (n=78) dei pazienti: di questi, 30 avevano lesioni misurabili del SNC.

I risultati dello studio CROWN sono riassunti nella Tabella 3. Al momento del cut-off dei dati, i dati sulla OS e sulla PFS2 non erano maturi.

Tabella 3. Risultati di efficacia globale dello studio CROWN

Parametro di efficacia	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147
Durata mediana del follow-up, mesi (IC 95%)^a	18 (16; 20)	15 (13; 18)
Sopravvivenza libera da progressione secondo BICR		
Numero di pazienti con evento, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Malattia progressiva, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
Decesso, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Mediana, mesi (IC 95%) ^a	NV (NV; NV)	9 (8; 11)
Rapporto di rischio (IC 95%) ^b	0,28 (0,19; 0,41)	
valore p [*]	< 0,0001	
Sopravvivenza globale		
Numero di pazienti con evento, n (%)	23 (15%)	28 (19%)
Mediana, mesi (IC 95%) ^a	NV (NV; NV)	NV (NV; NV)
Rapporto di rischio (IC 95%) ^b	0,72 (0,41; 1,25)	
Sopravvivenza libera da progressione secondo INV		
Numero di pazienti con evento, n (%)	40 (27%)	104 (71%)
Malattia progressiva, n (%)	34 (23%)	99 (67%)
Decesso, n (%)	6 (4%)	5 (3%)
Mediana, mesi (IC 95%) ^a	NV (NV; NV)	9 (7; 11)
Rapporto di rischio (IC 95%) ^a	0,21 (0,14; 0,31)	
valore p [*]	< 0,0001	
Risposta globale secondo BICR		
Tasso di risposta globale, n (%)	113 (76%)	85 (58%)
(IC 95%) ^c	(68; 83)	(49; 66)
Tempo alla progressione intracranica		
Mediana, mesi (IC 95%) ^a	NV (NV; NV)	16,6 (11; NV)
Rapporto di rischio (IC 95%) ^b	0,07 (0,03; 0,17)	
Durata della risposta		
Numero di responder	113	85
Mediana, mesi (IC 95%) ^a	NV (NV; NV)	11 (9; 13)
Risposta globale intracranica in pazienti con lesioni misurabili del SNC al basale		
	N=17	N=13
Tasso di risposta intracranica, n (%)	14 (82%)	3 (23%)
(IC 95%) ^c	(57; 96)	(5; 54)
Tasso di risposta completa	71%	8%
Durata della risposta		
Numero di responder	14	3
Mediana, mesi (IC 95%) ^a	NV (NV; NV)	10 (9; 11)
Risposta globale intracranica in pazienti con lesione del SNC misurabile o non misurabile al basale		
	N=38	N=40
Tasso di risposta intracranica, n (%)	25 (66%)	8 (20%)
(IC 95%) ^c	(49; 80)	(9; 36)
Tasso di risposta completa	61%	15%
Durata della risposta		
Numero di responder	25	8
Mediana, mesi (IC 95%) ^a	NV (NV; NV)	9 (6; 11)

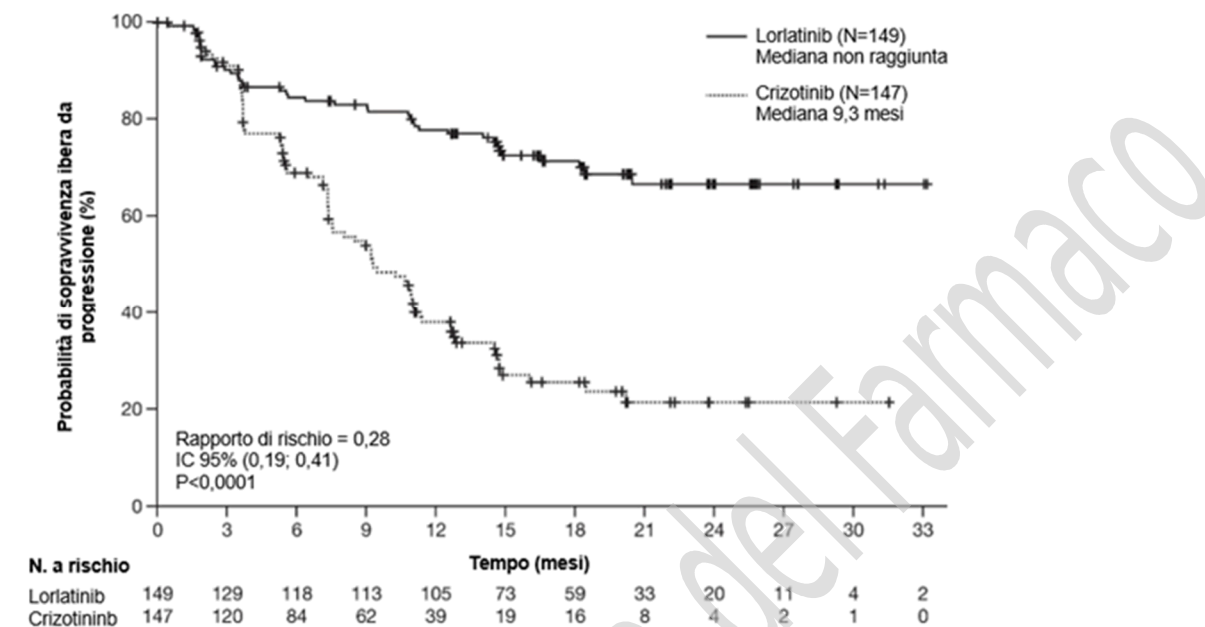
Abbreviazioni: BICR=revisione centrale indipendente in cieco; IC= intervallo di confidenza; INV=valutazione dello sperimentatore; N/n=numero di pazienti; NV=non valutabile; SNC=sistema nervoso centrale

* Valore p basato sul test dei ranghi logaritmici stratificato a una coda.

^a Basato sul metodo di Brookmeyer e Crowley.

- ^b Rapporto di rischio basato sul modello dei rischi proporzionali di Cox: in questo modello, un rapporto di rischio <1 indica una riduzione del rapporto di rischio a favore di lorlatinib.
^c Usando il metodo esatto basato sulla distribuzione binomiale.

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione ottenuta mediante revisione centrale indipendente in cieco nello studio CROWN



Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; N=numero di pazienti.

Il vantaggio del trattamento con lorlatinib era comparabile nei diversi sottogruppi di pazienti al basale e di caratteristiche della malattia, inclusi i pazienti con metastasi al SNC al basale (n=38, HR=0,2, IC 95%: 0,10-0,43) e i pazienti senza metastasi al SNC al basale (n=111, HR=0,32, IC 95%: 0,20-0,49).

NSCLC in stadio avanzato ALK-positivo precedentemente trattato con un inibitore della ALK

L'uso di lorlatinib nel trattamento di NSCLC in stadio avanzato ALK-positivo dopo il trattamento con almeno un TKI ALK di seconda generazione è stato studiato nello Studio A, uno studio di Fase 1/2 multicentrico a singolo braccio. 139 pazienti in totale con NSCLC in stadio avanzato ALK-positivo dopo il trattamento con almeno un TKI ALK di seconda generazione sono stati arruolati nella Fase 2 dello studio. I pazienti hanno ricevuto lorlatinib per via orale alla dose raccomandata di 100 mg una volta al giorno, in modo continuo.

L'endpoint di efficacia primario nella Fase 2 dello studio era l'ORR, inclusa l'ORR intracranica (IC), come da Revisione Centrale Indipendente (ICR) in base ai criteri RECIST modificati v1.1. Gli endpoint secondari includevano DoR, DoR IC, tempo alla risposta del tumore (TTR) e PFS.

I dati demografici dei 139 pazienti con NSCLC in stadio avanzato ALK-positivo dopo il trattamento con almeno un TKI ALK di seconda generazione erano: 56% di sesso femminile, 48% bianchi, 38% asiatici ed età mediana di 53 anni (range: 29-83 anni) con il 16% dei pazienti di età ≥ 65 anni. Il performance status ECOG al basale era 0 o 1 nel 96% dei pazienti. Metastasi cerebrali erano presenti al basale nel 67% dei pazienti. Dei 139 pazienti, il 20% era stato trattato con 1 TKI ALK precedente, escluso il crizotinib, il 47% era stato trattato con 2 TKI ALK precedenti e il 33% era stato trattato con 3 o più TKI ALK precedenti.

I risultati di efficacia principali per lo Studio A sono inclusi nelle Tabelle 4 e 5.

Tabella 4. Risultati di efficacia complessiva nello Studio A per trattamento precedente

Parametro di efficacia	Un TKI ALK ^a precedente con o senza chemioterapia precedente (N = 28)	Due o più TKI ALK precedenti con o senza chemioterapia precedente (N = 111)
Tasso di risposta obiettivo ^b (IC 95%)	42,9% (24,5; 62,8)	39,6% (30,5; 49,4)
Risposta completa, n	1	2
Risposta parziale, n	11	42
Durata della risposta Mediana, mesi (IC 95%)	5,6 (4,2; NR)	9,9 (5,7; 24,4)
Sopravvivenza libera da progressione Mediana, mesi (IC 95%)	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)

Abbreviazioni: ALK=chinasi del linfoma anaplastico; IC=intervallo di confidenza; ICR=revisione centrale indipendente; N/n=numero di pazienti; NR=non raggiunto; TKI=inibitore della tirosin chinasi.

^aAlectinib, brigatinib o ceritinib

^bCome da ICR.

Tabella 5. Risultati dell'efficacia intracranica* nello Studio A per trattamento precedente

Parametro di efficacia	Un TKI ALK ^a precedente con o senza chemioterapia precedente (N = 9)	Due o più TKI ALK precedenti con o senza chemioterapia precedente (N = 48)
Tasso di risposta obiettivo ^b (IC 95%)	66,7% (29,9; 92,5)	52,1% (37,2; 66,7)
Risposta completa, n	2	10
Risposta parziale, n	4	15
Durata della risposta intracranica Mediana, mesi (IC 95%)	NR (4,1; NR)	12,4 (6,0; NR)

Abbreviazioni: ALK=chinasi del linfoma anaplastico; IC=intervallo di confidenza; ICR=revisione centrale indipendente; N/n=numero di pazienti; NR=non raggiunto; TKI=inibitore della tirosin chinasi.

*Nei pazienti con almeno una metastasi cerebrale misurabile al basale

^aAlectinib, brigatinib o ceritinib.

^bCome da ICR.

Nella popolazione complessiva valutata per l'efficacia, pari a 139 pazienti, 56 pazienti hanno riportato una risposta obiettiva confermata dall'ICR, con un TTR mediano di 1,4 mesi (range: da 1,2 a 16,6 mesi). La ORR per la popolazione asiatica è stata del 49,1% (IC al 95%: 35,1; 63,2) e del 31,5% per la popolazione non asiatica (IC al 95%: 21,1; 43,4). Tra i 31 pazienti con una risposta tumorale obiettiva IC confermata e almeno una metastasi cerebrale misurabile al basale dall'ICR, il TTR IC mediano è stato di 1,4 mesi (range: da 1,2 a 16,2 mesi). La ORR IC è stata del 54,5% per la popolazione asiatica (IC al 95%: 32,2; 75,6) e del 46,4% per la popolazione non asiatica (IC al 95%: 27,5; 66,1).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con lorlatinib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma del polmone (carcinoma a piccole cellule e non a piccole cellule) (vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L’Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le concentrazioni di picco nel plasma di lorlatinib vengono raggiunte rapidamente con il T_{max} mediano di 1,2 ore dopo una singola dose da 100 mg e 2,0 ore dopo dosi multiple di 100 mg una volta al giorno.

Dopo la somministrazione orale di compresse di lorlatinib, la biodisponibilità assoluta media è dell’80,8% (IC 90%: 75,7, 86,2) rispetto alla somministrazione endovenosa.

La somministrazione di lorlatinib con un pasto ad alto contenuto di grassi e ipercalorico ha comportato un’esposizione superiore del 5% rispetto alle condizioni a digiuno. Lorlatinib può essere somministrato con o senza cibo.

A 100 mg una volta al giorno, la concentrazione plasmatica di picco media geometrica (% coefficiente di variazione [CV]) è stata di 577 (42) ng/mL e l’ AUC_{24} è stata di 5.650 (39) ng h/mL in pazienti con cancro. La clearance orale media geometrica (% CV) è stata di 17,7 (39) L/h.

Distribuzione

Il legame *in vitro* di lorlatinib alle proteine plasmatiche umane è del 66%, con un legame moderato ad albumina o all’ α_1 -glicoproteina acida.

Biotrasformazione

Nell’uomo, lorlatinib viene sottoposto a ossidazione e glucuronidazione come vie metaboliche primarie. Dati *in vitro* indicano che lorlatinib è metabolizzato principalmente da CYP3A4 e UGT1A4, con un contributo minore di CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 e UGT1A3.

Nel plasma, un metabolita dell’acido benzoico di lorlatinib risultante dalla scissione ossidativa dei legami ammidici e di esteri aromatici di lorlatinib è stato osservato come metabolita principale, rappresentando il 21% della radioattività circolante. Il metabolita della scissione ossidativa è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione

L’emivita plasmatica di lorlatinib dopo una singola dose di 100 mg è stata di 23,6 ore. L’emivita plasmatica effettiva stimata di lorlatinib allo stato stazionario al termine dell’autoinduzione è stata di 14,83 ore. Dopo somministrazione orale di una dose radiomarcata di 100 mg di lorlatinib, è stata recuperata una media del 47,7% di radioattività nelle urine e il 40,9% della radioattività è stato recuperato nelle feci, con un recupero totale medio complessivo dell’88,6%.

Lorlatinib immodificato era il componente principale nel plasma e nelle feci umane, rappresentando rispettivamente il 44% e il 9,1% della radioattività totale. Meno dell’1% di lorlatinib immodificato è stato rilevato nelle urine.

Inoltre, lorlatinib è un induttore mediante il recettore PXR (Pregnane-X-Receptor) umano e il recettore costitutivo per l’androstano (CAR) umano.

Linearità/Non linearità

A dose singola, l'esposizione sistemica a lorlatinib (AUC_{inf} e C_{max}) è aumentata in modo dose-dipendente nell'intervallo di dose da 10 a 200 mg. Sono disponibili pochi dati nell'intervallo di dose da 10 a 200 mg; tuttavia, non è stata osservata alcuna deviazione dalla linearità per AUC_{inf} e C_{max} dopo una dose singola.

Dopo diverse somministrazioni di una singola dose giornaliera, la C_{max} di lorlatinib è aumentata in modo proporzionale alla dose e l' AUC_{tau} è aumentata in modo lievemente meno proporzionale nell'intervallo di dose da 10 a 200 mg una volta al giorno.

Inoltre, allo steady state le esposizioni plasmatiche di lorlatinib sono inferiori a quelle attese dalla farmacocinetica a dose singola, indicative di un effetto di auto-induzione tempo-dipendente netto.

Compromissione epatica

Poiché lorlatinib è metabolizzato nel fegato, è probabile che la compromissione epatica aumenti le concentrazioni plasmatiche di lorlatinib. Gli studi clinici condotti hanno escluso i pazienti con AST o ALT $> 2,5 \times ULN$ o, se dovuti a neoplasie sottostanti, $> 5,0 \times ULN$ o con bilirubina totale $> 1,5 \times ULN$. Le analisi di farmacocinetica della popolazione hanno mostrato che l'esposizione a lorlatinib non è stata significativamente modificata dal punto di vista clinico in pazienti con compromissione epatica lieve ($n = 50$). Non sono raccomandati aggiustamenti della dose per pazienti con compromissione epatica lieve. Non sono disponibili informazioni in pazienti con compromissione epatica moderata o grave.

Compromissione renale

Meno dell'1% della dose somministrata viene rilevato come lorlatinib immodificato nelle urine. Le analisi di farmacocinetica della popolazione hanno mostrato che i valori dell'esposizione plasmatica a lorlatinib allo stato stazionario e della C_{max} aumentano leggermente con il peggioramento della funzione renale basale. In base a uno studio sulla compromissione renale, non sono raccomandati aggiustamenti della dose iniziale per pazienti con compromissione renale lieve o moderata [eGFR basato sull'eGFR definito dall'equazione dello studio *Modification of Diet in Renal Disease Study* (MDRD) (in mL/min/1,73 m²) \times area di superficie corporea misurata/1,73 ≥ 30 mL/min]. In questo studio, l' AUC_{inf} di lorlatinib è aumentata del 41% nei soggetti con compromissione renale grave (eGFR assoluto < 30 mL/min) rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale (eGFR assoluto ≥ 90 mL/min). Si raccomanda una dose ridotta di lorlatinib nei pazienti con compromissione renale grave, ad esempio una dose iniziale di 75 mg per via orale una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). Non sono disponibili informazioni per pazienti sottoposti a dialisi renale.

Età, sesso, razza, peso corporeo e fenotipo

Le analisi farmacocinetiche sulla popolazione in pazienti con NSCLC in stadio avanzato e volontari sani indicano che non vi sono effetti clinicamente rilevanti di età, sesso, razza, peso corporeo e fenotipi per CYP3A5 e CYP2C19.

Elettrofisiologia cardiaca

Nello Studio A, 2 pazienti (0,7%) avevano valori QTc di correzione di Fridericia (QTcF) > 500 msec, e 5 pazienti (1,8%) presentavano una variazione del QTcF dal basale > 60 msec.

Inoltre, l'effetto di una singola dose orale di lorlatinib (50 mg, 75 mg e 100 mg) con e senza 200 mg di itraconazolo una volta al giorno è stato valutato in uno studio in crossover a 2 vie in 16 volontari sani. Non è stato osservato alcun aumento del QTc medio alle concentrazioni di lorlatinib medie osservate in questo studio.

In 295 pazienti trattati con lorlatinib alla dose raccomandata di 100 mg una volta al giorno e con una misurazione ECG nello Studio A, lorlatinib è stato studiato in una popolazione di pazienti che escludeva quelli con intervallo QTc > 470 msec. Nella popolazione dello studio, la variazione media massima rispetto al basale dell'intervallo PR è stata di 16,4 msec (IC superiore 90% a 2 code 19,4 msec) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8). Di questi, 7 pazienti avevano un PR basale > 200 msec. Tra i 284 pazienti con intervallo PR < 200 msec, il 14% aveva un prolungamento dell'intervallo PR ≥ 200 msec dopo l'inizio di lorlatinib. Il prolungamento dell'intervallo PR si è verificato in modo dipendente dalla concentrazione. Il blocco atrioventricolare si è verificato nell'1,0% dei pazienti.

Per i pazienti che sviluppano un prolungamento dell'intervallo PR, può essere necessario modificare la dose (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

Le principali tossicità osservate sono state l'infiammazione in vari tessuti (pelle e cervice di ratti e polmone, trachea, pelle, linfonodi e/o cavità orale, compreso l'osso mandibolare dei cani, associata ad aumenti di globuli bianchi, fibrinogeno e/o globulina e diminuzioni di albumina) e variazioni nel pancreas (con aumenti di amilasi e lipasi), sistema epatobiliare (con aumento degli enzimi epatici), sistema riproduttivo maschile, sistema cardiovascolare, reni e tratto gastrointestinale, nervi periferici e SNC (potenziale per una compromissione funzionale cognitiva) a una dose equivalente all'esposizione clinica umana alla posologia raccomandata. Sono state inoltre osservate alterazioni della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, del complesso QRS e dell'intervallo PR negli animali dopo una dose acuta (circa 2,6 volte l'esposizione clinica nell'uomo a 100 mg dopo una singola dose sulla base della C_{max}). Tutti i risultati degli organi bersaglio, ad eccezione dell'iperplasia del dotto biliare epatico, erano parzialmente o completamente reversibili.

Genotossicità

Lorlatinib non è mutageno ma è aneugenico *in vitro* ed *in vivo*, con un livello di effetto non osservato per l'eugenicità di circa 16,5 volte l'esposizione clinica nell'uomo a 100 mg sulla base dell'AUC.

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con lorlatinib.

Tossicità riproduttiva

Degenerazione e/o atrofia tubulare seminifera nei testicoli e variazioni dell'epididimo (infiammazione e/o vacuolamento) sono stati osservati nel ratto e nel cane. Nella prostata è stata osservata un'atrofia ghiandolare da minima a lieve nei cani a una dose equivalente all'esposizione clinica nell'uomo alla posologia raccomandata). Gli effetti sugli organi riproduttivi maschili erano parzialmente o completamente reversibili.

Negli studi sulla tossicità embrio-fetale, condotti rispettivamente su ratti e conigli, sono stati osservati un aumento dell'embrioletalità, una riduzione del peso corporeo del feto e malformazioni. Le anomalie morfologiche fetali includevano arti ruotati, dita sovranumerarie, gastroschisi, malformazione dei reni, testa a cupola, palato ad arco alto e dilatazione dei ventricoli del cervello. L'esposizione alle dosi più basse con effetti embrio-fetali negli animali era equivalente all'esposizione clinica umana a 100 mg, sulla base dell'AUC.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Idrogeno fosfato di calcio
Sodio amido glicolato
Stearato di magnesio

Rivestimento in film

Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Macrogol
Triacetina
Diossido di titanio (E171)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA/Al/PVC con rivestimento in foglio di alluminio contenente 10 compresse rivestite con film.

Lorviqua 25 mg compresse rivestite con film

Ogni confezione contiene 90 compresse rivestite con film in 9 blister.

Lorviqua 100 mg compresse rivestite con film

Ogni confezione contiene 30 compresse rivestite con film in 3 blister.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 maggio 2019
Data del rinnovo più recente: 4 aprile 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee1
79090 Freiburg
Germany

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Obbligo di condurre attività post-autorizzative

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia di lorlatinib nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato ALK-positivo precedentemente non trattati con un inibitore di ALK, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i risultati, inclusi i dati sulla sopravvivenza globale (OS), dello studio CROWN di fase III (B7461006) sul confronto tra lorlatinib e crizotinib nello stesso setting. Il rapporto sullo studio clinico deve essere presentato entro il:	30 giugno 2025

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare ulteriormente l'efficacia di lorlatinib in pazienti la cui malattia è progredita dopo alectinib o ceritinib come terapia di prima linea con TKI ALK, il titolare dell'autorizzazione dell'immissione in commercio deve condurre uno studio a singolo braccio per studiare pazienti nello stesso setting (B7461027). Il rapporto sullo studio clinico deve essere presentato entro:	30 giugno 2024