▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lorviqua 25 mg comprimidos revestidos por película
Lorviqua 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lorviqua 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de lorlatinib.

Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido revestido por película contém 1,58 mg de lactose mono-hidratada.

Lorviqua 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lorlatinib.

Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido revestido por película contém 4,20 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Lorviqua 25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película de libertação imediata, redondo (8 mm), rosa claro, com "Pfizer" gravado numa face e "25" e "LLN" na outra face.

Lorviqua 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película de libertação imediata, oval (8,5 x 17 mm), rosa escuro, com "Pfizer" gravado numa face e "LLN 100" na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lorviqua em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) não previamente tratados com um inibidor da ALK.

Lorviqua em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a ALK cuja doença progrediu após:

- alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (TKI) do ALK; ou

- crizotinib e, pelo menos, outro TKI do ALK.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com lorlatinib deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

É necessária a deteção de CPNPC positivo para a ALK para a seleção de doentes para tratamento com lorlatinib porque estes são os únicos doentes para os quais foi demonstrado benefício. A avaliação de CPNPC positivo para a ALK deve ser efetuada por laboratórios que demonstraram proficiência na tecnologia específica que é utilizada. A realização inadequada dos testes pode originar resultados duvidosos.

Posologia

A dose recomendada é de 100 mg de lorlatinib tomados por via oral uma vez por dia.

Duração do tratamento
O tratamento com lorlatinib deve prosseguir até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Doses esquecidas ou atrasadas
Caso o doente se esqueça de tomar uma dose de Lorviqua, esta deve ser tomada logo que o doente se lembre, a não ser que faltem menos de 4 horas para a dose seguinte; neste caso o doente não deve tomar a dose esquecida. Os doentes não devem tomar uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceram de tomar.

Modificações de dose
Pode ser necessário interromper a toma ou reduzir a dose, com base na segurança e tolerabilidade individuais. Os níveis de redução de dose de lorlatinib estão resumidos abaixo:
- Primeira redução de dose: 75 mg tomados por via oral uma vez por dia
- Segunda redução de dose: 50 mg tomados por via oral uma vez por dia

Lorlatinib deve ser descontinuado permanentemente se o doente não conseguir tolerar a dose de 50 mg tomada por via oral uma vez por dia.

As recomendações de modificação de dose devido a toxicidades e para doentes que desenvolvam um bloqueio auriculoventricular (AV) são fornecidas na Tabela 1.

Tabela 1. Modificações da dose recomendada devido a reações adversas a lorlatinib

Reação adversa[a]	**Dosagem de lorlatinib**
Hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia	
Hipercolesterolemia ligeira (colesterol entre o LSN e 300 mg/dl ou entre o LSN e 7,75 mmol/l) OU Hipercolesterolemia moderada (colesterol entre 301 mg/dl e 400 mg/dl ou entre 7,76 mmol/l e 10,34 mmol/l) OU Hipertrigliceridemia ligeira (triglicerídeos entre 150 mg/dl e 300 mg/dl	Introduzir ou modificar a terapêutica antidislipidémica[b] de acordo com a respetiva informação de prescrição; manter lorlatinib com a mesma dose.

Tabela 1. Modificações da dose recomendada devido a reações adversas a lorlatinib

Reação adversa[a]	Dosagem de lorlatinib
ou entre 1,71 mmol/l e 3,42 mmol/l) OU Hipertrigliceridemia moderada (triglicerídeos entre 301 mg/dl e 500 mg/dl ou entre 3,43 mmol/l e 5,7 mmol/l)	
Hipercolesterolemia grave (colesterol entre 401 mg/dl e 500 mg/dl ou entre 10,35 mmol/l e 12,92 mmol/l) OU Hipertrigliceridemia grave (triglicerídeos entre 501 mg/dl e 1.000 mg/dl ou entre 5,71 mmol/l e 11,4 mmol/l)	Introduzir a utilização de terapêutica antidislipidémica[b]; se já estiver a fazer terapêutica antidislipidémica, aumentar a dose desta terapêutica[b] de acordo com a respetiva informação de prescrição; ou mudar para uma nova terapêutica antidislipidémica[b]. Manter lorlatinib com a mesma dose sem interrupção.
Hipercolesterolemia potencialmente fatal (colesterol superior a 500 mg/dl ou superior a 12,92 mmol/l) OU Hipertrigliceridemia potencialmente fatal (triglicerídeos superiores a 1.000 mg/dl ou superiores a 11,4 mmol/l)	Introduzir a utilização de terapêutica antidislipidémica[b] ou aumentar a dose desta terapêutica[b] de acordo com a respetiva informação de prescrição ou mudar para uma nova terapêutica antidislipidémica[b]. Suspender lorlatinib até recuperação da hipercolesterolemia e/ou trigliceridemia para um grau de intensidade ligeiro ou moderado. Reintroduzir lorlatinib com a mesma dose ao mesmo tempo que se maximiza a terapêutica antidislipidémica[b], de acordo com a respetiva informação de prescrição. Se a hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia grave recidivar apesar da terapêutica antidislipidémica[b] máxima de acordo com a respetiva informação de prescrição, reduzir um nível de dose de lorlatinib.
Efeitos no sistema nervoso central (SNC) (inclui efeitos psicóticos e alterações cognitivas, humor, estado mental ou fala)	
Grau 2: Moderado OU Grau 3: Grave	Suspender a dose até a toxicidade ser igual ou inferior a Grau 1. Em seguida, retomar lorlatinib com um nível de redução de dose.
Grau 4: Potencialmente fatal/intervenção urgente indicada	Descontinuar lorlatinib permanentemente.
Aumento da lípase/amílase	
Grau 3: Grave OU Grau 4: Potencialmente fatal/intervenção urgente indicada	Suspender lorlatinib até a lípase ou amílase regressar aos valores basais. Em seguida, retomar lorlatinib com um nível de redução de dose.
Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite	
Grau 1: Ligeiro OU	Suspender lorlatinib até os sintomas regressarem à linha de base e ponderar iniciar corticosteroides. Retomar lorlatinib com um nível de redução de dose.

Tabela 1. Modificações da dose recomendada devido a reações adversas a lorlatinib

Reação adversa[a]	**Dosagem de lorlatinib**
Grau 2: Moderado	Descontinuar lorlatinib permanentemente se a DPI/pneumonite recidivar ou não recuperar após 6 semanas de suspensão de lorlatinib e tratamento com esteroides.
Grau 3: Grave <u>OU</u> Grau 4: Potencialmente fatal/intervenção urgente indicada	Descontinuar lorlatinib permanentemente.
Prolongamento do intervalo PR/bloqueio auriculoventricular (AV)	
Bloqueio AV de primeiro grau: Assintomático	Continuar lorlatinib com a mesma dose sem interrupção. Considerar os efeitos de medicamentos concomitantes e avaliar e corrigir qualquer desequilíbrio eletrolítico que possa prolongar o intervalo PR. Monitorizar cuidadosamente o ECG/sintomas potencialmente relacionados com o bloqueio AV.
Bloqueio AV de primeiro grau: Sintomático	Suspender lorlatinib. Considerar os efeitos de medicamentos concomitantes e avaliar e corrigir qualquer desequilíbrio eletrolítico que possa prolongar o intervalo PR. Monitorizar cuidadosamente o ECG/sintomas potencialmente relacionados com o bloqueio AV. Se os sintomas se resolverem, retomar lorlatinib com um nível de redução de dose.
Bloqueio AV de segundo grau: Assintomático	Suspender lorlatinib. Considerar os efeitos de medicamentos concomitantes e avaliar e corrigir qualquer desequilíbrio eletrolítico que possa prolongar o intervalo PR. Monitorizar cuidadosamente o ECG/sintomas potencialmente relacionados com o bloqueio AV. Se o ECG subsequente não mostrar bloqueio AV de segundo grau, retomar lorlatinib com um nível de redução de dose.
Bloqueio AV de segundo grau: Sintomático	Suspender lorlatinib. Considerar os efeitos de medicamentos concomitantes e avaliar e corrigir qualquer desequilíbrio eletrolítico que possa prolongar o intervalo PR. Encaminhar para observação e monitorização cardíacas. Ponderar a colocação de um *pacemaker* se o bloqueio AV sintomático persistir. Se os sintomas e o bloqueio AV de segundo grau se resolverem ou se o doente reverter para bloqueio AV de primeiro grau assintomático, retomar lorlatinib com um nível de redução de dose.

Tabela 1. Modificações da dose recomendada devido a reações adversas a lorlatinib

Reação adversa[a]	Dosagem de lorlatinib
Bloqueio AV completo	Suspender lorlatinib. Considerar os efeitos de medicamentos concomitantes e avaliar e corrigir qualquer desequilíbrio eletrolítico que possa prolongar o intervalo PR. Encaminhar para observação e monitorização cardíacas. A colocação de *pacemaker* pode estar indicada para sintomas graves associados ao bloqueio AV. Se o bloqueio AV não se resolver, poderá ser ponderada a colocação de um *pacemaker* permanente. Se for colocado um *pacemaker*, retomar lorlatinib com a dose completa. Se não for colocado um *pacemaker*, retomar lorlatinib com um nível de redução de dose apenas quando os sintomas estiverem resolvidos e o intervalo PR for inferior a 200 mseg.
Hipertensão	
Grau 3 (PAS superior a ou igual a 160 mmHg ou PAD superior a ou igual a 100 mmHg, intervenção médica indicada; mais de um medicamento anti-hipertensor, ou terapêutica mais intensiva do que a anteriormente indicada)	Suspender lorlatinib até que a hipertensão tenha recuperado para Grau 1 ou menos (PAS inferior a 140 mmHg e PAD inferior a 90 mmHg), em seguida retomar lorlatinib na mesma dose. Se a hipertensão de Grau 3 recidivar, suspender lorlatinib até recuperação para Grau 1 ou menos, em seguida retomar a uma dose reduzida. Caso não possa ser obtido o controlo adequado de hipertensão com tratamento médico ótimo, descontinuar permanentemente lorlatinib.
Grau 4 (Consequências com risco de vida, indicada intervenção urgente)	Suspender lorlatinib até recuperação para o Grau 1 ou menos e retomar a uma dose reduzida ou descontinuar permanentemente lorlatinib. Se a hipertensão de Grau 4 recidivar, descontinuar permanentemente lorlatinib.
Hiperglicemia	
Grau 3 OU Grau 4 (Hiperglicemia persistente superior a 250 mg/ml apesar da terapêutica anti-hiperglicémica ótima)	Suspender lorlatinib até a hiperglicemia estar adequadamente controlada, depois retomar lorlatinib na dose mais baixa seguinte. Caso não possa ser obtido o controlo hiperglicémico adequado com tratamento médico ótimo, descontinuar permanentemente lorlatinib.
Outras reações adversas	
Grau 1: Ligeiro OU Grau 2: Moderado	Ponderar não modificar a dose ou reduzir um nível de dose, conforme clinicamente indicado.
Igual ou superior a Grau 3: Grave	Suspender lorlatinib até resolução dos sintomas para Grau 2 ou inferior ou para os níveis basais. Em seguida, retomar lorlatinib com um nível de redução de dose.

Abreviaturas: SNC = sistema nervoso central; CTCAE=*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Critérios de Terminologia Comum para os Acontecimentos Adversos); PAD = pressão arterial diastólica; ECG=eletrocardiograma; HMG CoA=3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; NCI=*National Cancer Institute*; PAS = pressão arterial sistólica; LSN=limite superior normal.

[a] As categorias de grau baseiam-se nas classificações dos CTCAE do NCI.
[b] A terapêutica antidislipidémica pode incluir: inibidores da HMG CoA, ácido nicotínico, derivados do ácido fíbrico ou ésteres etílicos de ácidos gordos ómega-3.

Inibidores potentes do citocromo P-450 (CYP) 3A4/5
A utilização concomitante de lorlatinib com medicamentos que são inibidores potentes do CYP3A4/5 e produtos à base de sumo de toranja pode aumentar as concentrações plasmáticas de lorlatinib. Deve ser considerado um medicamento concomitante alternativo com menos potencial para inibir o CYP3A4/5 (ver secção 4.5). Se tiver de ser coadministrado um inibidor potente do CYP3A4/5, a dose inicial de lorlatinib de 100 mg uma vez por dia deve ser reduzida para uma dose de 75 mg uma vez por dia (ver secções 4.5 e 5.2). Se a utilização concomitante do inibidor potente do CYP3A4/5 for descontinuada, lorlatinib deve ser retomado com a dose utilizada antes de iniciar a toma do inibidor potente do CYP3A4/5 e após um período de suspensão de 3 a 5 semividas do inibidor potente do CYP3A4/5.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)
Devido aos dados limitados sobre esta população, não pode ser feita qualquer recomendação posológica para os doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Não é necessário ajuste posológico para doentes com função renal normal ou com compromisso renal ligeiro ou moderado (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] absoluta: ≥ 30 ml/min). Recomenda-se uma dose reduzida de lorlatinib em doentes com compromisso renal grave (TFGe absoluta < 30 ml/min), p. ex., uma dose inicial de 75 mg tomada uma vez por dia por via oral (ver secção 5.2). Não existe informação disponível sobre doentes a fazer diálise renal.

Compromisso hepático
Não são recomendados ajustes posológicos para doentes com compromisso hepático ligeiro. Não existe informação disponível sobre lorlatinib em doentes com compromisso hepático moderado ou grave. Por conseguinte, lorlatinib não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secção 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de lorlatinib em doentes pediátricos com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Lorviqua é administrado por via oral.

Os doentes devem ser encorajados a tomar a sua dose de lorlatinib aproximadamente à mesma hora do dia, todos os dias, com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Os comprimidos devem ser engolidos inteiros (os comprimidos não devem ser mastigados, esmagados ou divididos antes de engolir). Se um comprimido estiver partido, rachado ou de outra forma não intacto, não deve ser ingerido.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade a lorlatinib ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Utilização concomitante de indutores potentes do CYP3A4/5 (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hiperlipidemia

A utilização de lorlatinib foi associada a aumentos do colesterol e triglicerídeos séricos (ver secção 4.8). A mediana do tempo até à ocorrência de um aumento grave do colesterol e dos triglicerídeos séricos é de 104 dias (intervalo: 29 a 518 dias) e de 120 dias (intervalo: 15 a 780 dias), respetivamente. O colesterol e os triglicerídeos séricos devem ser monitorizados antes de iniciar lorlatinib; 2, 4 e 8 semanas após iniciar; e regularmente, daí em diante. Iniciar ou aumentar a dose de medicamentos antidislipidémicos, se indicado (ver secção 4.2).

Efeitos no sistema nervoso central

Têm sido observados efeitos no sistema nervoso central (SNC) em doentes a receber lorlatinib, incluindo efeitos psicóticos e alterações da função cognitiva, do humor, do estado mental ou da fala (ver secção 4.8). Poderá ser necessário modificar ou descontinuar a dose nos doentes que desenvolvem efeitos no SNC (ver secção 4.2).

Bloqueio auriculoventricular

Lorlatinib foi estudado numa população de doentes que excluiu indivíduos com bloqueio AV de segundo e terceiro grau (a não ser com *pacemaker*) ou qualquer bloqueio AV com intervalo PR > 220 mseg. Foi notificado prolongamento do intervalo PR e bloqueio AV em doentes a receber lorlatinib (ver secção 5.2). Monitorizar o eletrocardiograma (ECG) antes de iniciar lorlatinib e mensalmente, daí em diante, em particular nos doentes com condições de predisposição para a ocorrência de acontecimentos cardíacos clinicamente significativos. Poderá ser necessário modificar a dose nos doentes que desenvolvam um bloqueio AV (ver secção 4.2).

Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda

Foi notificada uma diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) em doentes a receber lorlatinib que tinham uma avaliação da FEVE no momento basal e, pelo menos, uma avaliação de seguimento. Com base nos dados de estudos clínicos disponíveis, não é possível determinar uma relação de causalidade entre os efeitos nas alterações da contratilidade cardíaca e lorlatinib. Em doentes com fatores de risco cardíaco e naqueles com condições que podem afetar a FEVE, deve ser ponderada a monitorização cardíaca, incluindo a avaliação da FEVE no momento basal e durante o tratamento. Em doentes que desenvolvam sinais/sintomas cardíacos relevantes durante o tratamento, deve ser ponderada a monitorização cardíaca, incluindo a avaliação da FEVE.

Aumento da lípase e da amílase

Ocorreram aumentos dos níveis de lípase e/ou amílase em doentes a receber lorlatinib (ver secção 4.8). A mediana do tempo até à ocorrência de um aumento da lípase e da amílase séricas é de 141 dias (intervalo: 1 a 1 091 dias) e de 138 dias (intervalo: 1 a 1 112 dias), respetivamente. O risco de pancreatite deve ser tido em consideração em doentes a receber lorlatinib devido à hipertrigliceridemia concomitante e/ou a um potencial mecanismo intrínseco. Os doentes devem ser monitorizados quanto a aumentos dos níveis de lípase e amílase antes de iniciar o tratamento com lorlatinib e regularmente daí em diante, conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2).

Doença pulmonar intersticial/pneumonite

Ocorreram reações adversas pulmonares graves ou potencialmente fatais consistentes com DPI/pneumonite com lorlatinib (ver secção 4.8). Qualquer doente que apresente agravamento de sintomas respiratórios indicativos de DPI/pneumonite (p. ex., dispneia, tosse e febre) deve ser avaliado imediatamente quanto a DPI/pneumonite. Lorlatinib deve ser suspenso e/ou descontinuado permanentemente com base na gravidade (ver secção 4.2).

Hipertensão

Foi notificada hipertensão em doentes a receber lorlatinib (ver secção 4.8). A pressão arterial deverá estar controlada antes do início de lorlatinib. A pressão arterial deverá ser monitorizada após 2 semanas e, posteriormente, pelo menos mensalmente durante o tratamento com lorlatinib. Lorlatinib deverá ser suspenso e retomado a uma dose reduzida ou descontinuado permanentemente com base na gravidade (ver secção 4.2).

Hiperglicemia

Ocorreu hiperglicemia em doentes a receber lorlatinib (ver secção 4.8). A glicose sérica em jejum deverá ser avaliada antes do início de lorlatinib e posteriormente monitorizada periodicamente, de acordo com as orientações nacionais. Lorlatinib deverá ser suspenso e retomado a uma dose reduzida ou descontinuado permanentemente com base na gravidade (ver secção 4.2)

Interações medicamentosas

Num estudo realizado em voluntários saudáveis, a utilização concomitante de lorlatinib e rifampicina, um indutor potente do CYP3A4/5, foi associada a aumentos da alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato aminotransferase (AST) sem aumentos da bilirrubina total e da fosfatase alcalina (ver secção 4.5). A utilização concomitante de um indutor potente do CYP3A4/5 é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.5). Não foram observadas alterações clinicamente significativas nas provas da função hepática em participantes saudáveis após terem recebido uma associação de lorlatinib e modafinil, um indutor moderado do CYP3A4/5 (ver secção 4.5).

A administração concomitante de lorlatinib com substratos do CYP3A4/5 com índices terapêuticos estreitos, incluindo, entre outros, alfentanilo, ciclosporina, di-hidroergotamina, fentanilo, contracetivos hormonais, pimozida, quinidina, sirolímus e tacrolímus, deve ser evitada pois a concentração destes medicamentos pode ser reduzida pelo lorlatinib (ver secção 4.5).

Fertilidade e gravidez

Durante o tratamento com lorlatinib e durante, pelo menos, 14 semanas após a dose final, os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar têm de usar métodos de contraceção eficazes, incluindo preservativo, e os doentes do sexo masculino com parceiras grávidas têm de usar preservativo (ver secção 4.6). A fertilidade masculina pode ficar comprometida durante o tratamento com lorlatinib (ver secção 5.3). Os homens deverão procurar aconselhamento sobre a preservação da fertilidade antes do tratamento. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem a receber lorlatinib. É necessário um método de contraceção não hormonal altamente eficaz para as doentes durante o tratamento com lorlatinib, pois lorlatinib pode tornar os contracetivos hormonais ineficazes (ver secções 4.5 e 4.6). Se não puder ser evitado um método de contraceção hormonal, então tem de ser utilizado um preservativo juntamente com o método hormonal. Tem de se prosseguir com uma contraceção eficaz durante, pelo menos, 35 dias após a conclusão da terapêutica (ver secção 4.6). Desconhece-se se lorlatinib afeta a fertilidade feminina.

Intolerância à lactose

Este medicamento contém lactose como excipiente. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total em lactase ou malabsorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio
Este medicamento contém < 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido de 25 mg ou 100 mg. Os doentes a seguir dietas com pouco sódio devem ser informados que este medicamento é essencialmente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Dados *in vitro* indicam que lorlatinib é principalmente metabolizado pelo CYP3A4 e pela uridina difosfato-glucuronosiltransferase (UGT)1A4, com pequenas contribuições do CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 e UGT1A3.

Efeito de medicamentos no lorlatinib

Indutores do CYP3A4/5

A rifampicina, um indutor potente do CYP3A4/5, administrada em doses orais de 600 mg uma vez por dia durante 12 dias, reduziu a área sob a curva (AUC_{inf}) média de lorlatinib em 85% e a C_{max} em 76% de uma dose única oral de 100 mg de lorlatinib em voluntários saudáveis; foram também observados aumentos da AST e ALT. A administração concomitante de lorlatinib com indutores potentes do CYP3A4/5 (p. ex., rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína e Erva de São João) pode diminuir as concentrações plasmáticas de lorlatinib. A utilização de um indutor potente do CYP3A4/5 com lorlatinib é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.4). Não foram observadas alterações clinicamente significativas nos resultados das provas da função hepática após a administração de uma associação de uma dose única oral de 100 mg de lorlatinib com o modafinil, um indutor moderado do CYP3A4/5 (400 mg uma vez por dia durante 19 dias) em voluntários saudáveis. A utilização concomitante de modafinil não teve um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de lorlatinib.

Inibidores do CYP3A4/5

O itraconazol, um inibidor potente do CYP3A4/5, administrado em doses orais de 200 mg uma vez por dia durante 5 dias, aumentou a AUC_{inf} média de lorlatinib em 42% e a C_{max} em 24% de uma dose única oral de 100 mg de lorlatinib em voluntários saudáveis. A administração concomitante de lorlatinib com inibidores potentes do CYP3A4/5 (p. ex., boceprevir, cobicistate, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, troleandomicina, voriconazol, ritonavir, paritaprevir em associação com ritonavir e ombitasvir e/ou dasabuvir, e ritonavir em associação com elvitegravir, indinavir, lopinavir ou tipranavir) pode aumentar as concentrações plasmáticas de lorlatinib. Os produtos à base de toranja podem igualmente aumentar as concentrações plasmáticas de lorlatinib e devem ser evitados. Deve ser considerado um medicamento concomitante alternativo com menos potencial para inibir o CYP3A4/5. Se tiver de ser administrado concomitantemente um inibidor potente do CYP3A4/5, recomenda-se uma redução da dose de lorlatinib (ver secção 4.2).

Efeito de lorlatinib noutros medicamentos

Substratos do CYP3A4/5

Estudos *in vitro* indicaram que lorlatinib é um inibidor dependente do tempo, bem como um indutor do CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg por via oral uma vez por dia durante 15 dias diminuiu a AUC_{inf} e a C_{max} de uma dose única oral de 2 mg de midazolam (um substrato sensível do CYP3A) em 61% e em 50%, respetivamente. Por conseguinte, lorlatinib é um indutor moderado do CYP3A. Assim, a administração concomitante de lorlatinib com substratos do CYP3A4/5 com índices terapêuticos estreitos, incluindo, entre outros, alfentanilo, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanilo, contracetivos hormonais, pimozida, quinidina, sirolímus e tacrolímus, deve ser evitada pois a concentração destes medicamentos pode ser reduzida pelo lorlatinib (ver secção 4.4).

Substratos do CYP2B6

Lorlatinib 100 mg uma vez por dia durante 15 dias diminuiu a AUC_{inf} e a C_{max} de uma dose única oral de 100 mg de bupropiom (um substrato combinado do CYP2B6 e CYP3A4) em 49,5% e 53%, respetivamente. Por conseguinte, lorlatinib é um indutor fraco do CYP2B6 e não é necessário ajuste

posológico quando lorlatinib é utilizado em associação com medicamentos que são metabolizados principalmente pelo CYP2B6.

Substratos do CYP2C9

Lorlatinib 100 mg uma vez por dia durante 15 dias diminuiu a AUC_{inf} e a C_{max} de uma dose única oral de 500 mg de tolbutamida (um substrato sensível do CYP2C9) em 43% e 15%, respetivamente. Por conseguinte, lorlatinib é um indutor fraco do CYP2C9 e não é necessário ajuste posológico para medicamentos que são metabolizados principalmente pelo CYP2C9. Contudo, os doentes devem ser monitorizados em caso de tratamento concomitante com medicamentos com índices terapêuticos estreitos, metabolizados principalmente pelo CYP2C9 (p. ex., anticoagulantes cumarínicos).

Substratos da UGT

Lorlatinib 100 mg uma vez por dia durante 15 dias diminuiu a AUC_{inf} e a C_{max} de uma dose única oral de 500 mg de paracetamol (um substrato da UGT, SULT e CYP1A2, 2A6, 2D6 e 3A4) em 45% e 28%, respetivamente. Por conseguinte, lorlatinib é um indutor fraco da UGT e não é necessário ajuste posológico para medicamentos que são metabolizados principalmente pela UGT. Contudo, os doentes devem ser monitorizados em caso de tratamento concomitante com medicamentos com índices terapêuticos estreitos, metabolizados pela UGT.

Substratos da glicoproteína-P

Lorlatinib 100 mg uma vez por dia durante 15 dias diminuiu a AUC_{inf} e a C_{max} de uma dose única oral de 60 mg de fexofenadina (um substrato sensível da glicoproteína-P [gp-P]) em 67% e 63%, respetivamente. Por conseguinte, lorlatinib é um indutor moderado da gp-P. Os medicamentos que são substratos da gp-P com índices terapêuticos estreitos (p. ex., digoxina, dabigatrano etexilato) devem ser utilizados com precaução em associação com lorlatinib devido à probabilidade de concentrações plasmáticas reduzidas destes substratos.

Estudos *in vitro* de inibição e indução de outras enzimas CYP

In vitro, lorlatinib tem um potencial baixo para causar interações medicamentosas através da indução do CYP1A2.

Estudos *in vitro* com transportadores de medicamentos que não a gp-P

Estudos *in vitro* indicaram que lorlatinib pode ter o potencial para inibir a BCRP (trato gastrointestinal), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 e a OAT3 em concentrações clinicamente relevantes. Lorlatinib deve ser utilizado com precaução em associação com substratos da BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 e OAT3, uma vez que não podem ser excluídas alterações clinicamente relevantes na exposição plasmática destes substratos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/contraceção feminina e masculina

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem a receber lorlatinib. É necessário um método de contraceção não hormonal altamente eficaz para as doentes durante o tratamento com lorlatinib, pois lorlatinib pode tornar os contracetivos hormonais ineficazes (ver secções 4.4 e 4.5). Se a utilização de um método de contraceção hormonal for inevitável, então tem de ser utilizado um preservativo juntamente com o método hormonal. Tem de ser mantida uma contraceção eficaz durante, pelo menos, 35 dias após a conclusão da terapêutica.

Durante o tratamento com lorlatinib e durante, pelo menos, 14 semanas após a dose final, os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar têm de usar métodos de contraceção

eficazes, incluindo preservativo, e os doentes do sexo masculino com parceiras grávidas têm de usar preservativo.

Gravidez

Os estudos em animais revelaram toxicidade embriofetal (ver secção 5.3). A quantidade de dados sobre a utilização de lorlatinib em mulheres grávidas é inexistente. Lorlatinib pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas.

Lorlatinib não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contracetivos.

Amamentação

Desconhece-se se lorlatinib e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Lorlatinib não deve ser utilizado durante a amamentação. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com lorlatinib e durante 7 dias após a dose final.

Fertilidade

Com base em resultados não clínicos de segurança, a fertilidade masculina pode ficar comprometida durante o tratamento com lorlatinib (ver secção 5.3). Desconhece-se se lorlatinib afeta a fertilidade feminina. Os homens deverão procurar aconselhamento sobre a preservação da fertilidade antes do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de lorlatinib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Deve proceder-se com cautela ao conduzir ou utilizar máquinas pois os doentes podem ter efeitos no SNC (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas comunicadas com mais frequência foram hipercolesterolemia (81,1%), hipertrigliceridemia (67,2%), edema (55,7%), neuropatia periférica (43,7%), aumento de peso (30,9%), efeitos cognitivos (27,7%), fadiga (27,3%), artralgia (23,5%), diarreia (22,9%) e efeitos no humor (21,0%).

Foram comunicadas reações adversas graves em 7,4% dos doentes a receber lorlatinib. As reações adversas graves mais frequentes incluíram efeitos cognitivos e pneumonite.

Ocorreram reduções de dose devido a reações adversas em 20,0% dos doentes a receber lorlatinib. As reações adversas mais frequentes que resultaram em reduções de dose foram o edema e a neuropatia periférica. Em 3,2% dos doentes a receber lorlatinib ocorreu descontinuação permanente do tratamento associada a reações adversas. Os efeitos cognitivos, a neuropatia periférica, a pneumonite e os efeitos psicóticos foram as reações adversas mais frequentes que resultaram em descontinuação permanente do tratamento.

Lista tabelada das reações adversas

A Tabela 2 apresenta as reações adversas que ocorreram em 476 doentes adultos tratados com 100 mg de lorlatinib uma vez por dia com CPNPC avançado do Estudo A (N=327) e do estudo CROWN (N=149).

As reações adversas listadas na Tabela 2 estão apresentadas por classe de sistemas de órgãos e categorias de frequência, definidas segundo a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), muito raras (<1/10.000). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência.

Tabela 2. Reações adversas

Classe de sistema de órgãos e reação adversa	**Categoria de frequência**	**Todos os graus %**	**Graus 3-4 %**
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Anemia	Muito frequentes	18,5	4,2
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Hipercolesterolemia[a]	Muito frequentes	81,1	18,3
Hipertrigliceridemia[b]	Muito frequentes	67,2	19,3
Hiperglicemia	Frequentes	9,2	3,2
Perturbações do foro psiquiátrico			
Efeitos no humor[c]	Muito frequentes	21,0	1,5
Efeitos psicóticos[d]	Frequentes	6,5	0,4
Alterações do estado mental	Frequentes	2,0	1,7
Doenças do sistema nervoso			
Efeitos cognitivos[e]	Muito frequentes	27,7	2,9
Neuropatia periférica[f]	Muito frequentes	43,7	2,7
Cefaleias	Muito frequentes	17,9	0,6
Efeitos na fala[g]	Frequentes	8,2	0,6
Afeções oculares			
Perturbação da visão[h]	Muito frequentes	17,2	0,2
Vasculopatias			
Hipertensão	Muito frequentes	13,0	6,1
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Pneumonite[i]	Frequentes	1,9	0,6
Doenças gastrointestinais			
Diarreia	Muito frequentes	22,9	1,5
Náuseas	Muito frequentes	17,6	0,6
Obstipação	Muito frequentes	17,4	0,2
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Erupção cutânea[j]	Muito frequentes	13,7	0,2
Doenças renais e urinárias			
Proteinúria	Frequentes	3,4	0,4
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Artralgia	Muito frequentes	23,5	0,8
Mialgia[k]	Muito frequentes	19,3	0,2
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Edema[l]	Muito frequentes	55,7	2,7
Fadiga[m]	Muito frequentes	27,3	1,3
Exames complementares de diagnóstico			
Aumento de peso	Muito frequentes	30,9	10,1
Aumento da lípase	Muito frequentes	12,4	6,9
Aumento da amílase	Muito frequentes	11,3	2,7
Prolongamento do PR no eletrocardiograma	Pouco frequentes	0,8	0

As reações adversas que representam o mesmo conceito ou condição médica foram agrupadas e notificadas como uma única reação adversa na tabela acima. Os termos efetivamente notificados nos estudos e que contribuíram para a reação adversa relevante são indicados entre parêntesis, tal como listado abaixo.

[a] Hipercolesterolemia (incluindo aumento do colesterol sérico, hipercolesterolemia).
[b] Hipertrigliceridemia (incluindo aumento dos triglicerídeos séricos, hipertrigliceridemia).
[c] Efeitos no humor (incluindo perturbação afetiva, labilidade emotiva, agressividade, agitação, raiva, ansiedade, distúrbio bipolar, humor depressivo, depressão, sintomas depressivos, humor eufórico, irritabilidade, mania, humor alterado, oscilações do humor, ataque de pânico, alteração da personalidade, stress).
[d] Efeitos psicóticos (incluindo alucinação auditiva, alucinação, alucinação visual).
[e] Efeitos cognitivos (incluindo acontecimentos da CSO "Doenças do sistema nervoso": amnésia, perturbação cognitiva, demência, perturbação da atenção, compromisso da memória, compromisso mental; e também incluindo acontecimentos da CSO "Doenças do foro psiquiátrico": défice de atenção/perturbação de hiperatividade, estado confusional, delírio, desorientação, perturbação na leitura). Dentro destes efeitos, os termos da CSO "Doenças do sistema nervoso" foram notificados com mais frequência do que os termos da CSO "Doenças do foro psiquiátrico".
[f] Neuropatia periférica (incluindo sensação de ardor, disestesia, sensação de formigueiro, perturbação da marcha, hipoestesia, disfunção motora, fraqueza muscular, nevralgia, neuropatia periférica, neurotoxicidade, parestesia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorial periférica, paralisia do nervo peronial, perturbação sensorial).
[g] Efeitos na fala (disartria, fala lenta, perturbação da fala).
[h] Perturbação da visão (incluindo diplopia, fotofobia, fotopsia, visão turva, redução da acuidade visual, compromisso visual, moscas volantes).
[i] Pneumonite (incluindo doença pulmonar intersticial, opacidade pulmonar, pneumonite).
[j] Erupção cutânea (incluindo dermatite acneiforme, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea).
[k] Mialgia (incluindo dor musculosquelética, mialgia).
[l] Edema (incluindo edema generalizado, edema, edema periférico, tumefação periférica, tumefação).
[m] Fadiga (incluindo astenia, fadiga).

Descrição das reações adversas selecionadas

Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia
Foram comunicadas reações adversas de aumento do colesterol ou triglicerídeos séricos em 81,1% e 67,2% dos doentes, respetivamente. Entre estas, ocorreram reações adversas ligeiras ou moderadas de hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia em 62,8% e 47,9% dos doentes, respetivamente (ver secção 4.4). A mediana do tempo até ao aparecimento de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia foi de 15 dias (intervalo para a hipercolesterolemia: 1 a 784 dias; intervalo para a hipertrigliceridemia: 1 a 796 dias). A mediana da duração da hipercolesterolemia e da hipertrigliceridemia foi de 451 e 427 dias, respetivamente.

Efeitos no sistema nervoso central
As reações adversas do SNC foram principalmente efeitos cognitivos (27,7%), efeitos no humor (21,0%), efeitos na fala (8,2%) e efeitos psicóticos (6,5%) e foram geralmente moderadas, temporárias e reversíveis espontaneamente após atraso na administração da dose e/ou redução da dose (ver secções 4.2 e 4.4). O efeito cognitivo mais frequente de qualquer grau foi o compromisso da memória (11,3%) e as reações de Grau 3 ou 4 mais frequentes foram estado confusional e perturbação cognitiva (1,7% e 0,8%, respetivamente). O efeito no humor mais frequente de qualquer grau foi a ansiedade (6,5%) e as reações de Grau 3 ou 4 mais frequentes foram irritabilidade e depressão (0,8% e 0,4%, respetivamente). O efeito na fala mais frequente de qualquer grau foi a disartria (4,0%) e as reações de Grau 3 ou 4 foram disartria, fala lenta e distúrbio da fala (0,2% cada). O efeito psicótico de qualquer grau mais frequente foram as alucinações (3,7%) e as reações de Grau 3 ou 4 mais frequentes foram as alucinações, alucinações auditivas e alucinações visuais (0,3% cada). A mediana do tempo até ao aparecimento de efeitos cognitivos, no humor, na fala e de efeitos psicóticos foi de 109, 43, 49 e 23 dias, respetivamente. A mediana da duração dos efeitos cognitivos, no humor, na fala e dos efeitos psicóticos foi de 223, 143, 147 e 74 dias, respetivamente.

Hipertensão
Foram comunicadas reações adversas de hipertensão em 13% dos doentes do Estudo A e CROWN (B7461006). Destas, ocorreram reações adversas ligeiras ou moderadas de hipertensão em 6,9% dos doentes (ver secção 4.4). A mediana de tempo até ao início da hipertensão foi de 208 dias (intervalo:

1 a 1 028 dias). A duração mediana de hipertensão foi de 219 dias.

Hiperglicemia
Foram comunicadas reações adversas de hiperglicemia em 9,2% dos doentes do Estudo A e CROWN (B7461006). Destas, ocorreram reações adversas ligeiras ou moderadas de hiperglicemia em 6,1% dos doentes (ver secção 4.4). A mediana de tempo até ao início da hiperglicemia foi de 145 dias (intervalo: 1 a 1 058 dias). A duração mediana de hiperglicemia foi de 113 dias.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

O tratamento da sobredosagem com o medicamento consiste em medidas de suporte gerais. Dado o efeito dependente da dose no intervalo PR, recomenda-se a monitorização do ECG. Não existe um antídoto para lorlatinib.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores das tirosina cinases, código ATC: L01ED05

Mecanismo de ação

Lorlatinib é um inibidor selectivo das tirosina cinases do ALK e do oncogene c-ros 1 (ROS1), que compete com a adenosina trifosfato (ATP).

Em estudos não clínicos, lorlatinib inibiu as atividades catalíticas da ALK não mutada e de cinases ALK mutantes clinicamente relevantes em ensaios enzimáticos recombinantes e baseados em células. Lorlatinib demonstrou atividade antitumoral acentuada em ratinhos com xenotransplantes tumorais que expressam proteína de fusão associada a microtúbulos da equinoderme (EML4) com variante ALK 1 (v1), incluindo as mutações ALK L1196M, G1269A, G1202R e I1171T. Dois destes mutantes ALK, G1202R e I1171T, são conhecidos por conferir resistência ao alectinib, brigatinib, ceritinib e ao crizotinib. Lorlatinib é também capaz de penetrar a barreira hematoencefálica. Lorlatinib demonstrou atividade em ratinhos portadores de implantes de tumor cerebral EML4-ALK ou EML4-ALK^{L1196M} ortotópicos.

Eficácia clínica

CPNPC avançado, positivo para a ALK não tratado anteriormente (CROWN Study)

A eficácia de lorlatinib para o tratamento de doentes com CPNPC positivo para a ALK que não tinham recebido terapêutica sistémica anterior para doença metastática foi estabelecida no estudo B7461006 (estudo CROWN), um estudo multicêntrico, em regime aberto, aleatorizado, controlado com substância ativa. Os doentes tinham de apresentar um estado funcional de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0-2 e CPNPC positivo para a ALK, tal como identificado pelo teste VENTANA ALK (D5F3) CDx. Eram elegíveis doentes neurologicamente estáveis com metástases no SNC sintomáticas tratadas ou não, incluindo metástases leptomeníngeas. Os doentes tinham de ter terminado a radioterapia, incluindo irradiação cerebral estereotáxica ou parcial nas 2 semanas anteriores à aleatorização, e a irradiação total do cérebro nas 4 semanas anteriores à aleatorização.

Os doentes foram aleatorizados segundo um rácio 1:1 para receber lorlatinib 100 mg oral uma vez por dia ou crizotinib 250 mg oral duas vezes por dia. A aleatorização foi estratificada por origem étnica (asiáticos vs. não asiáticos) e a presença ou ausência de metástases no SNC no início do estudo. O tratamento em ambos os braços prosseguiu até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A principal medida do resultado da eficácia foi a sobrevida livre de progressão (SLP), tal como determinado por revisão central independente em ocultação (*Blinded Independent Central Review*; BICR) de acordo com os critérios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) versão 1.1 (v1.1). As medidas adicionais do resultado da eficácia foram a sobrevida global (SG), a SLP segundo a avaliação do investigador, a SLP2 e dados relacionados com a avaliação do tumor por BICR, incluindo a taxa de resposta objetiva (TRO), a duração da resposta (DR) e o tempo até progressão intracraniana (TP-IC). Em doentes com metástases no SNC no início do estudo, as medidas adicionais do resultado incluíram a taxa de resposta objetiva intracraniana (TRO-IC) e a duração da resposta intracraniana (DR-IC), todas determinadas por BICR.

Foram aleatorizados um total de 296 doentes para lorlatinib (n=149) ou crizotinib (n=147). As características demográficas da população global do estudo eram as seguintes: mediana da idade de 59 anos (intervalo: 26 a 90 anos), idade ≥65 anos (35%), 59% de mulheres, 49% caucasianos, 44% asiáticos e 0,3% negros. A maioria dos doentes apresentava adenocarcinoma (95%) e nunca tinha fumado (59%). Estavam presentes metástases no sistema nervoso central, conforme determinado pelos neurorradiologistas da BICR, em 26% (n=78) dos doentes: destes, 30 doentes apresentavam lesões do SNC mensuráveis.

Os resultados do estudo CROWN estão resumidos na Tabela 3. No ponto de *cutoff* dos dados, os dados da SG e da SLP2 não estavam maduros.

Tabela 3. Resultados da eficácia no estudo CROWN

Parâmetro da eficácia	**Lorlatinib N=149**	**Crizotinib N=147**
Mediana da duração do seguimento, meses (IC 95%)[a]	18 (16, 20)	15 (13, 18)
Sobrevida livre de progressão pela BICR		
Número de doentes com acontecimento, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Progressão de doença, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
Morte, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Mediana, meses (IC 95%)[a]	NE (NE, NE)	9 (8, 11)
Razão de Risco *(Hazard ratio)* (IC 95%)[b]	0,28 (0,19; 0,41)	
Valor p*	< 0,0001	
Sobrevida global		
Número de doentes com acontecimento, n	23 (15%)	28 (19%)

Parâmetro da eficácia	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147
(%)		
Mediana, meses (IC 95%)[a]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Razão de Risco *(Hazard ratio)* (IC 95%)[b]	0,72 (0,41; 1,25)	
Sobrevida livre de progressão pelo INV		
Número de doentes com acontecimento, n (%)	40 (27%)	104 (71%)
Progressão de doença, n (%)	34 (23%)	99 (67%)
Morte, n (%)	6 (4%)	5 (3%)
Mediana, meses (IC 95%)[a]	NE (NE, NE)	9 (7, 11)
Razão de Risco *(Hazard ratio)* (IC 95%) [b]	0,21 (0,14; 0,31)	
Valor p[*]	< 0,0001	
Resposta global pela BICR		
Taxa de resposta global, n (%)	113 (76%)	85 (58%)
(IC 95%)[c]	(68, 83)	(49, 66)
Tempo até progressão intracraniana		
Mediana, meses (IC 95%)[a]	NE (NE, NE)	16.6 (11, NE)
Razão de Risco *(Hazard ratio)* (IC 95%)[b]	0,07 (0,03; 0,17)	
Duração da resposta		
Número de doentes respondedores, n	113	85
Mediana, meses (IC 95%)[a]	NE (NE, NE)	11 (9, 13)
Resposta global intracraniana em doentes com lesões do SNC mensuráveis no início do estudo	N=17	N=13
Taxa de resposta intracraniana, n (%)	14 (82%)	3 (23%)
(IC 95%)[c]	(57, 96)	(5, 54)
Resposta completa	71%	8%
Duração da resposta		
Número de doentes respondedores	14	3
Mediana, meses (IC 95%)[a]	NE (NE, NE)	10 (9, 11)
Resposta global intracraniana em doentes sem qualquer lesão do SNC mensurável ou não mensurável no início do estudo	N=38	N=40
Taxa de resposta intracraniana, n (%)	25 (66%)	8 (20%)
(IC 95%)[c]	(49, 80)	(9, 36)
Taxa de resposta completa	61%	15%
Duração da resposta		
Número de doentes respondedores	25	8
Mediana, meses (IC 95%)[a]	NE (NE, NE)	9 (6, 11)

Abreviaturas: BICR = revisão central independente em ocultação; IC = intervalo de confiança; SNC = sistema nervoso central; INV = avaliação pelo investigador; N/n = número de doentes; NE = não estimável.

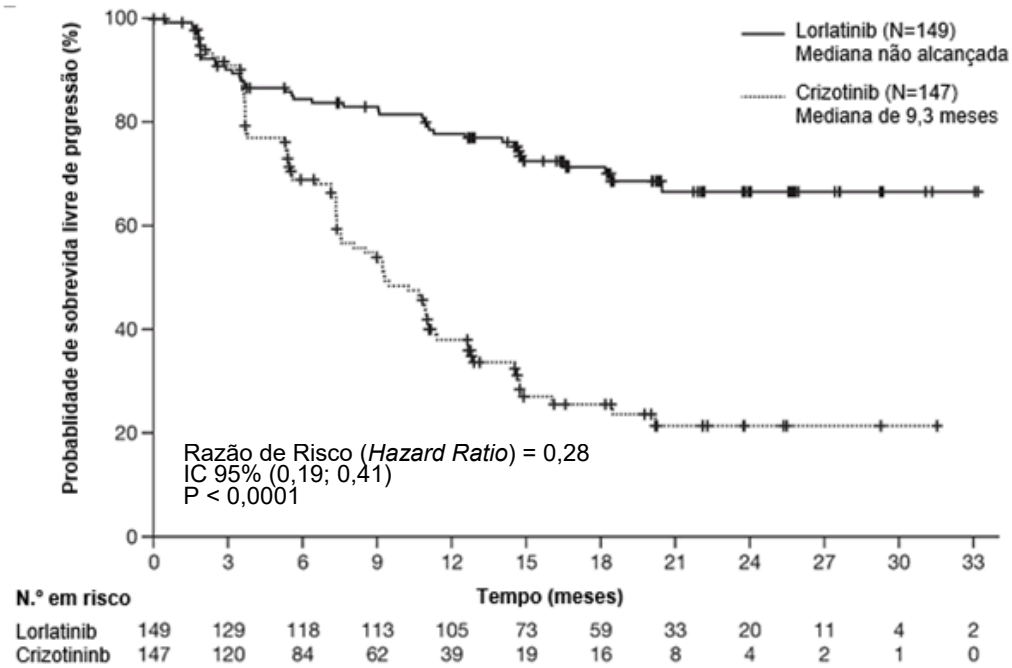
[*] valor de p baseado num teste de log-rank unilateral.

[a] Baseado no método de Brookmeyer e Crowley.

[b] Razão de Risco (*Hazard ratio)* baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox; sob riscos proporcionais, uma razão de risco (*Hazard ratio)* <1 indica uma redução da taxa de risco em favor de lorlatinib.

[c] Utilizando um método exato baseado numa distribuição binomial.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão por revisão central independente em ocultação no estudo CROWN



Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; N/N.º = número de doentes.

O benefício do tratamento com lorlatinib foi comparável entre subgrupos de doentes e características da doença no início do estudo, incluindo doentes com metástases no SNC no início do estudo (n=38, HR=0,2, IC 95%: 0,10-0,43) e doentes sem metástases no SNC no início do estudo (n=111, HR=0,32, IC 95%: 0,20-0,49).

CPNPC avançado, positivo para a ALK previamente tratado com um inibidor da ALK
A utilização de lorlatinib no tratamento de CPNPC avançado ALK-positivo após tratamento com, pelo menos, um TKI do ALK de segunda geração foi investigada no Estudo A, um estudo multicêntrico de Fase 1/2, de braço único. Foram incluídos um total de 139 doentes com CPNPC avançado ALK-positivo após tratamento com, pelo menos, um TKI do ALK de segunda geração na Fase 2 do estudo. Os doentes receberam lorlatinib por via oral na dose recomendada de 100 mg uma vez por dia, continuamente.

O *endpoint* primário de eficácia foi a TRO, incluindo TRO-IC (intracraniana), segundo Revisão Central Independente (RCI), de acordo com os RECIST. Os *endpoints* secundários incluíram a DR, a DR-IC, o tempo até resposta do tumor (TRT) e a SLP.

Os dados demográficos dos 139 doentes com CPNPC avançado ALK-positivo após tratamento com, pelo menos, um TKI do ALK de segunda geração foram 56% mulheres, 48% caucasianos, 38% asiáticos e a mediana da idade foi de 53 anos (intervalo: 29-83 anos) com 16% dos doentes com ≥ 65 anos de idade. O estado funcional de desempenho do ECOG no início do estudo foi de 0 ou 1 em 96% dos doentes. No início do estudo, estavam presentes metástases cerebrais em 67% dos doentes. Dos 139 doentes, 20% tinham recebido anteriormente um TKI do ALK, excluindo crizotinib, 47% tinham recebido anteriormente 2 TKI do ALK e 33% tinham recebido anteriormente 3 ou mais TKI do ALK.

Os principais resultados de eficácia do Estudo A estão incluídos nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4. Resultados de eficácia global do Estudo A

Parâmetro de eficácia	Um TKI do ALK[a] anterior com ou sem quimioterapia anterior (N = 28)	Dois ou mais TKI do ALK anterior com ou sem quimioterapia anterior (N = 111)
Taxa de resposta objetiva[b] (IC 95%) Resposta completa, n Resposta parcial, n	42,9% (24,5; 62,8) 1 11	39,6% (30,5; 49,4) 2 42
Duração da resposta Mediana, meses (IC 95%)	5,6 (4,2; NA)	9,9 (5,7; 24,4)
Sobrevivência livre de progressão Mediana, meses (IC 95%)	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)

Abreviaturas: ALK=cinase do linfoma anaplásico; IC=intervalo de confiança; RCI=Revisão Central Independente; N/n=número de doentes; NA=não atingido; TKI=inibidor da tirocina cinase.
[a] Alectinib, brigatinib ou ceritinib
[b] Segundo a RCI.

Tabela 5. Resultados de eficácia intracraniana* no Estudo A

Parâmetro de eficácia	Um TKI do ALK[a] anterior com ou sem quimioterapia anterior (N = 9)	Dois ou mais TKI do ALK anterior com ou sem quimioterapia anterior (N = 48)
Taxa de resposta objetiva[b] (IC 95%) Resposta completa, n Resposta parcial, n	66,7% (29,9; 92,5) 2 4	52,1% (37,2; 66,7) 10 15
Duração da resposta intracraniana Mediana, meses (IC 95%)	NA (4,1; NA)	12,4 (6,0; NA)

Abreviaturas: ALK=cinase do linfoma anaplásico; IC=intervalo de confiança; RCI=Revisão Central Independente; N/n=número de doentes; NA=não atingido; TKI=inibidor da tirocina cinase.
* Em doentes com, pelo menos, uma metástase cerebral mensurável no início do estudo.
[a] Alectinib, brigatinib ou ceritinib.
[b] Segundo a RCI.

Na população de eficácia global de 139 doentes, 56 doentes apresentaram uma resposta objetiva confirmada pela RCI, com uma mediana do TRT de 1,4 meses (intervalo: 1,2 a 16,6 meses). A TRO para os asiáticos foi de 49,1% (IC 95%: 35,1; 63,2) e de 31,5% (IC 95%: 21,1; 43,4) para os não asiáticos. Entre os 31 doentes com uma resposta objetiva IC confirmada pela RCI e, pelo menos, uma metástase cerebral mensurável no início do estudo, a mediana do TRT-IC foi de 1,4 meses (intervalo: 1,2 a 16,2 meses). A TRO-IC para os asiáticos foi de 54,5% (IC 95%: 32,2; 75,6) e de 46,4% (IC 95%: 27,5; 66,1) para os não asiáticos.

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com lorlatinib em todos os subgrupos da população pediátrica para carcinoma pulmonar (carcinoma de pequenas células e de não pequenas células) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

As concentrações de pico de lorlatinib no plasma são rapidamente alcançadas com uma mediana do T_{max} de 1,2 horas após uma dose única de 100 mg e de 2,0 horas após dosagem múltipla de 100 mg uma vez por dia.

Após a administração oral de comprimidos de lorlatinib, a biodisponibilidade absoluta média é de 80,8% (IC 90%: 75,7; 86,2) comparativamente à administração intravenosa.

A administração de lorlatinib com uma refeição com alto teor em gordura e altamente calórica resultou numa exposição 5% mais elevada comparativamente ao jejum. Lorlatinib pode ser administrado com ou sem alimentos.

Com 100 mg uma vez por dia, a média geométrica (% do coeficiente de variação [CV]) da concentração plasmática de pico foi de 577 (42) ng/ml e a AUC_{24} foi de 5.650 (39) ng h/ml em doentes com cancro. A média geométrica (% CV) da depuração oral foi de 17,7 (39) l/h.

Distribuição

A ligação *in vitro* de lorlatinib às proteínas plasmáticas humanas é de 66% com ligação moderada à albumina ou à α_1-glicoproteína ácida.

Biotransformação

Nos humanos, lorlatinib é sujeito a oxidação e glucuronidação como vias metabólicas principais. Dados *in vitro* indicam que lorlatinib é metabolizado principalmente pela CYP3A4 e UGT1A4, com pequenas contribuições da CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 e UGT1A3.

No plasma, um metabolito de ácido benzoico de lorlatinib que resulta da clivagem oxidativa de ligações amina e éter aromáticas de lorlatinib foi observado como metabolito *major*, representado 21% da radioatividade em circulação. O metabolito resultante da clivagem oxidativa é farmacologicamente inativo.

Eliminação

A semivida plasmática de lorlatinib após uma dose única de 100 mg foi de 23,6 horas. A semivida plasmática efetiva estimada de lorlatinib no estado estacionário após a conclusão da autoindução foi de 14,83 horas. Após a administração oral de uma dose de 100 mg de lorlatinib radiomarcado, foi recuperada uma média de 47,7% da radioatividade na urina e 40,9% da radioatividade foi recuperada nas fezes, com uma recuperação total média global de 88,6%.

Lorlatinib inalterado era o principal componente no plasma e fezes humanos, representando 44% e 9,1% da radioatividade total, respetivamente. Menos de 1% de lorlatinib inalterado foi detetado na urina.

Além disso, lorlatinib é um indutor através do recetor X do pregnano (PXR) humano e do recetor constitutivo dos androstanos (CAR) humanos.

Linearidade/não linearidade

Com uma dose única, a exposição sistémica (AUC_{inf} e C_{max}) a lorlatinib aumentou de uma forma relacionada com a dose ao longo de intervalo de dose de 10 mg a 200 mg. Existem poucos dados

disponíveis ao longo do intervalo de dose de 10 mg a 200 mg; contudo, não foi observado qualquer desvio da linearidade para a AUC_{inf} e C_{max} após uma dose única.

Após a administração de múltiplas doses uma vez por dia, a C_{max} de lorlatinib aumentou de forma proporcional à dose e a AUC_{tau} aumentou ligeiramente menos do que proporcionalmente ao longo do intervalo de dose de 10 mg a 200 mg uma vez por dia.

Igualmente, no estado estacionário, as exposições plasmáticas a lorlatinib são inferiores às esperadas da farmacocinética de dose única, indicativo de um efeito líquido de autoindução dependente do tempo.

Compromisso hepático

Como lorlatinib é metabolizado no fígado, é provável que o compromisso hepático aumente as concentrações plasmáticas de lorlatinib. Os estudos clínicos que foram realizados excluíram doentes com AST ou ALT > 2,5 × LSN ou, se devido a doença maligna subjacente, > 5,0 × LSN ou com bilirrubina total > 1,5 × LSN. As análises de farmacocinética da população demonstraram que a exposição a lorlatinib não era alterada de forma clinicamente significativa em doentes com compromisso hepático ligeiro (n = 50). Não são recomendados ajustes posológicos para doentes com compromisso hepático ligeiro. Não existe informação disponível sobre doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

Compromisso renal

Menos de 1% da dose administrada é detetada sob a forma de lorlatinib inalterado na urina. As análises de farmacocinética da população demonstraram que a exposição a lorlatinib no estado estacionário e os valores de C_{max} aumentam ligeiramente com o agravamento da função renal em relação ao início do estudo. Com base num estudo de compromisso renal, não se recomenda ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (TFGe baseada na TFGe derivada da equação do *Diet in Renal Disease Study* [MDRD] [em ml/min/1,73 m^2] × área de superfície corporal medida/1,73 ≥ 30 ml/min). Neste estudo, a AUC_{inf} do lorlatinib aumentou 41% em participantes com compromisso renal grave (TFGe absoluta < 30 ml/min) comparativamente a participantes com função renal normal (TFGe absoluta ≥ 90 ml/min). Recomenda-se uma dose reduzida de lorlatinib em doentes com compromisso renal grave, p. ex., uma dose inicial de 75 mg tomada uma vez por dia por via oral (ver secção 4.2). Não existe informação disponível sobre doentes a fazer diálise renal.

Idade, sexo, raça, peso corporal e fenótipo

As análises de farmacocinética da população em doentes com CPNPC avançado e em voluntários saudáveis indicam que não existem efeitos clinicamente relevantes da idade, sexo, raça, peso corporal e fenótipos de CYP3A5 e CYP2C19.

Eletrofisiologia cardíaca

No Estudo A, 2 doentes (0,7%) tiveram valores absolutos de QTc corrigido pela fórmula de Fridericia QTc (QTcF) > 500 mseg e 5 doentes (1,8%) tiveram uma alteração no QTcF em relação ao início do estudo > 60 mseg.

Além disso, o efeito de uma dose única oral de lorlatinib (50 mg, 75 mg e 100 mg) com e sem 200 mg de itraconazol uma vez por dia foi avaliado num estudo cruzado bidirecional em 16 voluntários saudáveis. Não foram observados aumentos no QTc médio com as concentrações médias observadas de lorlatinib neste estudo.

Em 295 doentes que receberam lorlatinib na dose recomendada de 100 mg uma vez por dia e que tinham avaliação por ECG no Estudo A, lorlatinib foi estudado numa população de doentes que excluiu os que tinham intervalo QTc >470 mseg. Na população do estudo, a alteração média máxima

desde o início do estudo para o intervalo PR foi de 16,4 mseg (IC 90% superior bilateral 19,4 mseg) ver secções 4.2, 4.4 e 4.8). Destes, 7 doentes tinham um PR no início do estudo > 200 mseg. Entre os 284 doentes com um intervalo PR < 200 mseg, 14% tiveram prolongamento do intervalo PR ≥200 mseg depois de iniciarem lorlatinib. O prolongamento do intervalo PR ocorreu de forma dependente da concentração. Ocorreu bloqueio auriculoventricular em 1,0% dos doentes.

Para os doentes que desenvolvam prolongamento do PR, poderá ser necessário modificar a dose (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

As principais toxicidades observadas foram inflamação em múltiplos tecidos (pele e colo do útero de ratos e pulmão, traqueia, pele, nódulos linfáticos e/ou cavidade oral incluindo o osso mandibular de cães, associada a aumentos de leucócitos, fibrinogénio e/ou globulina e diminuições da albumina) e alterações no pâncreas (com aumentos da amílase e da lípase), no sistema hepatobiliar (com aumentos das enzimas hepáticas), no sistema reprodutor masculino, no sistema cardiovascular, rins e trato gastrointestinal, nervos periféricos e SNC (potencial para compromisso funcional cognitivo) para uma dose equivalente à exposição clínica humana com a posologia recomendada. Foram também observadas alterações na tensão arterial e frequência cardíaca e no complexo QRS e no intervalo PR em animais após dosagem aguda (aproximadamente 2,6 vezes a exposição clínica humana com 100 mg após uma dose única com base na C_{max}). Todos os achados em órgãos-alvo, excetuando a hiperplasia do ducto biliar hepático, foram parcial a totalmente reversíveis.

Genotoxicidade

Lorlatinib é não mutagénico mas é aneugénico *in vitro* e *in vivo*, sem efeitos adversos observáveis para aneugenicidade de aproximadamente 16,5 vezes a exposição clínica humana com 100 mg baseado na AUC.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com lorlatinib.

Toxicidade reprodutiva

Foi observada degenerescência tubular seminífera e/ou atrofia dos testículos e alterações epididimárias (inflamação e/ou vacuolização) no rato e no cão. Na próstata foi observada atrofia glandular mínima a ligeira em cães com a dose equivalente à exposição clínica humana com a posologia recomendada. Os efeitos nos órgãos reprodutores masculinos foram parcial a totalmente reversíveis.

Em estudos de toxicidade embriofetal realizados em ratos e coelhos, respetivamente, foi observado um aumento da letalidade embrionária e pesos corporais fetais inferiores e malformações. As anomalias morfológicas fetais incluíam membros rodados, dígitos supranumerários, gastrosquise, rins malformados, cabeça abobadada, palato muito arqueado e dilatação dos ventrículos do cérebro. A exposição às doses mais baixas com efeitos embriofetais em animais foi equivalente à exposição clínica humana com 100 mg com base na AUC.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Hidrogenofosfato de cálcio
Glicolato de amido sódico
Estearato de magnésio

Película:

Hipromelose
Lactose monohidratada
Macrogol
Triacetina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro negro (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de OPA/Al/PVC com revestimento posterior com película de alumínio contendo 10 comprimidos revestidos por película.

Lorviqua 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada embalagem contém 90 comprimidos revestidos por película em 9 blisters.

Lorviqua 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada embalagem contém 30 comprimidos revestidos por película em 3 blisters.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 06 de maio de 2019
Data da última renovação: 04 de abril de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.