

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

LORBRENA®

Lorlatinib

Tabletas

25 mg, 100 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

LORBRENA®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Lorlatinib

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica

Cada tableta contiene:

<i>Lorlatinib</i>	25 mg	100 mg
Excipiente	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

LORBRENA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico cuyos tumores son positivos a la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) detectada mediante una prueba debidamente validada.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones máximas en plasma de lorlatinib se alcanzan rápidamente con la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de 1.2 horas luego de una dosificación única de 100 mg y 2.0 horas luego de varias dosis únicas diarias de 100 mg.

Luego de la administración oral de lorlatinib tabletas, la media de la biodisponibilidad absoluta es 80.8% (Intervalo de Confianza [IC] del 90%: 75.7% - 86.2%) comparado con la administración intravenosa.

La administración de lorlatinib con una comida alta en grasas y calorías resultó en una exposición 5% mayor comparada con la administración posterior a una noche de ayuno (proporción del ABC_{inf} de 104.7%; IC del 90% para el coeficiente: 101.3% - 108.3%). Lorlatinib puede administrarse con o sin alimentos. El inhibidor de bomba de protones rabeprazol tuvo un efecto mínimo en la exposición plasmática de lorlatinib (proporción del ABC_{inf} de 100.9%; IC del 90% para la proporción: 97.6% - 104.3%). No se recomienda ningún ajuste de dosis cuando se toma lorlatinib con inhibidores de bomba de protones, antagonistas del receptor H_2 o antiácidos de acción local.

Después de la administración de dosis múltiples una vez al día, la $C_{m\acute{a}x}$ de lorlatinib aumentó proporcionalmente a la dosis y el ABC_{tau} aumentó ligeramente menos que proporcionalmente en el rango de dosis de 10 a 200 mg una vez al día. En la dosificación de lorlatinib de 100 mg una vez al día, la media geométrica de la concentración plasmática máxima fue de 577 ng/mL y el

Pfizer México

LLD_Mex_CDSv6.0_11Nov2020_v3

ABC₂₄ 5650 ng·h/mL en pacientes con cáncer. La media geométrica de depuración oral fue de 17.7 L/h. La depuración oral de lorlatinib aumentó en estado de equilibrio en comparación con la dosis única, lo que indica autoinducción.

Distribución

La unión *in vitro* de lorlatinib a proteínas plasmáticas humanas es del 66% con una unión moderada a la albúmina a la glucoproteína ácida α_1 .

Metabolismo

En humanos, lorlatinib experimenta oxidación y glucuronidación como vía metabólica principal. Los datos *in vitro* indican que lorlatinib se metaboliza principalmente por CYP3A4 y UGT1A4, con una contribución menor de CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 y UGT1A3.

En plasma, un metabolito de ácido benzoico de lorlatinib resultante de la escisión oxidativa de los enlaces amida y éter aromático de lorlatinib se observó como un metabolito principal, representando el 21% de la radioactividad circulante. El metabolito de la escisión oxidativa es farmacológicamente inactivo.

Eliminación

La vida media plasmática de lorlatinib luego de una dosis única de 100 mg fue de 23.6 horas. Luego de una administración oral de una dosis de 100 mg radiomarcada de lorlatinib, una media de 47.7% de la radioactividad fue recuperada en orina y un 40.9% de la radioactividad fue recuperada en heces, con una media total de recuperación de 88.6%.

Lorlatinib inalterado fue el componente principal del plasma humano y heces, representando el 44% y el 9.1% de la radioactividad total en plasma y heces, respectivamente. Se detectó menos del 1% de lorlatinib inalterado en la orina.

Electrofisiología Cardíaca

Intervalo QT

En el Estudio B7461001, 2 pacientes (0.7%) tuvieron valores absolutos de QTc con corrección de Fridericia (QTcF) de >500 mseg, y 5 pacientes (1.8%) tuvieron un cambio en QTcF del valor inicial de >60 mseg.

Adicionalmente, se evaluó el efecto de una dosis oral única de lorlatinib (50 mg, 75 mg, y 100 mg) con presencia y con ausencia de una dosis única diaria de 200 mg de itraconazol en un estudio con entrecruzamiento de dos vías en 16 voluntarios sanos. No se observaron aumentos en la media del intervalo QTc en la media de las concentraciones observadas de lorlatinib en este estudio.

En 295 pacientes que recibieron lorlatinib en la dosis recomendada de 100 mg una vez al día en el Estudio B7461001, no se detectaron aumentos importantes en la media respecto del período inicial en el intervalo QTcF (es decir, >20 mseg).

Intervalo PR

En 295 pacientes que recibieron lorlatinib en la dosis recomendada de 100 mg una vez al día y en quienes se realizó una determinación mediante ECG en el Estudio B7461001, el cambio medio máximo respecto del valor inicial en el intervalo PR fue de 16.4 mseg (límite superior del IC del 90% bilateral: 19.4 mseg). Entre los 284 pacientes con un intervalo PR <200 mseg, 14% presentó una prolongación del intervalo PR \geq 200 mseg luego de iniciar el tratamiento con lorlatinib. La prolongación del intervalo PR ocurrió de manera dependiente de la concentración. Se produjo bloqueo auriculoventricular en 1.0% de los pacientes.

En el caso de los pacientes que desarrollan una prolongación del PR, puede ser necesario implementar una modificación de la dosis (ver sección Dosis y vía de administración).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Debido a que lorlatinib se metaboliza en el hígado, es probable que la insuficiencia hepática aumente las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Los estudios clínicos realizados excluyeron a pacientes con alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) $>2.5 \times$ límite superior de la normalidad (LSN) o, debido a neoplasias malignas subyacentes, $>5.0 \times$ LSN o con bilirrubina total $>1.5 \times$ LSN. Los análisis de farmacocinética poblacional mostraron que la exposición a lorlatinib no se vio alterada a un nivel clínicamente significativo en pacientes con insuficiencia hepática leve ($n=50$). No se recomiendan ajustes de dosificación en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección Dosis y vía de administración). Lorlatinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Insuficiencia renal

Menos del 1% de la dosis administrada se detecta como lorlatinib inalterado en la orina. Los estudios clínicos excluyeron a los pacientes con creatinina sérica $>1.5 \times$ LSN o con una CL_{cr} estimada <60 mL/min. Los análisis de farmacocinética poblacional han mostrado que la exposición a lorlatinib no se vio alterada a un nivel clínicamente significativo en pacientes con insuficiencia renal leve ($n=103$) o moderada ($n=41$) ($CL_{cr} \geq 30$ mL/min). Basado en un estudio de insuficiencia renal, no se recomiendan ajustes de dosificación en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada [TFGe absoluta basada en la ecuación de estudio de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD, por sus siglas en inglés) derivada de la TFGe (en mL/min/ 1.73 m^2) \times área de superficie corporal medida/ $1.73 \geq 30$ mL/min]. En este estudio, el ABC_{inf} de lorlatinib aumentó en un 41% en sujetos con insuficiencia renal grave (TFGe absoluta <30 mL/min) en comparación con sujetos con función renal normal (TFGe absoluta ≥ 90 mL/min). Se recomienda una dosis reducida de LORBRENA® en pacientes con insuficiencia renal grave, p. ej. una dosis inicial de 75 mg por vía oral una vez al día (ver sección Dosis y vía de administración).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

De los 476 pacientes que recibieron 100 mg de lorlatinib una vez al día por vía oral en el Estudio B7461001 ($N=327$) y el Estudio B7461006 ($N=149$), 25% de los pacientes tenían 65 años o mayores. De los 215 pacientes en la población de eficacia en el Estudio B7461001, 17.7% de los pacientes tenían 65 años o mayores y de los 149 pacientes en el grupo de lorlatinib en el estudio CROWN, 40% de los pacientes tenían 65 años o mayores. No se observaron diferencias en la seguridad o eficacia a un nivel clínicamente significativo entre los pacientes de 65 años o mayores y los pacientes más jóvenes; no se recomienda realizar ajustes a la dosis en pacientes de edad avanzada. (ver sección Dosis y vía de administración).

Sexo, raza, peso corporal y fenotipo

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con CPCNP avanzado y en voluntarios sanos indican que no hay efectos clínicamente relevantes de edad, sexo, raza, peso corporal o fenotipo para CYP3A5 y CYP2C19.

Propiedades Farmacodinámicas

Lorlatinib es un inhibidor de molécula pequeña, selectivo de las tirosinas cinasas de ALK y ROS1, competitivo para el trifosfato de adenosina (ATP, por sus siglas en inglés) con penetración al cerebro, dirigido a los mecanismos de resistencia después de un tratamiento previo con una terapia de inhibición de ALK.

En estudios no clínicos, lorlatinib inhibió fuertemente las actividades catalíticas de ALK no mutado y un amplio rango de cinasas de ALK mutadas clínicamente relevantes en enzimas recombinantes y ensayos basados en células. Las mutaciones de ALK analizadas incluyeron aquellas que confieren resistencia a otros inhibidores de ALK, incluidos alectinib, brigatinib, ceritinib y crizotinib.

Lorlatinib demostró una marcada actividad antitumoral en concentraciones plasmáticas nanomolares bajas libres en ratones portadores de xenotrasplantes tumorales que expresan fusiones de la proteína 4 asociada al microtúbulo de equinodermo (EML4, por sus siglas en inglés) con la variante 1 (v1) de ALK, incluyendo mutaciones de ALK L1196M, G1269A, G1202R e I1171T. Se conoce que dos de estas mutaciones de ALK, G1202R e I1171T, confieren resistencia a inhibidores de ALK de primera y segunda generación. Lorlatinib también es capaz de penetrar la barrera hematoencefálica y logró una exposición eficaz en ratones y ratas. En ratones portadores de implantes tumorales cerebrales ortotópicos EML4-ALK y EML4-ALK^{L1196M}, lorlatinib causó reducción del tumor y prolongó la supervivencia. La eficacia antitumoral global de lorlatinib fue dependiente de la dosis y estuvo fuertemente correlacionada con la inhibición de la fosforilación de ALK.

Estudios clínicos

CPCNP avanzado positivo para ALK sin tratamiento previo (estudio CROWN)

La eficacia de lorlatinib para el tratamiento de pacientes con CPCNP positivo para la ALK que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica se estableció en el estudio B7461006 multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con tratamiento activo (estudio CROWN). Se requería que los pacientes tuvieran un estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (ECOG, por sus siglas en inglés) de 0-2 y CPCNP positivo para ALK según lo identificado mediante la técnica VENTANA ALK (D5F3) CDx. Fueron elegibles los pacientes neurológicamente estables con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) asintomáticas tratadas o no tratadas, incluidas las metástasis leptomeníngeas. Los pacientes debían haber finalizado la radioterapia, incluida la irradiación cerebral parcial o estereotáctica, en las 2 semanas anteriores a la aleatorización; o irradiación de todo el cerebro dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización.

Los pacientes fueron aleatorizados en una porción 1:1 para recibir 100 mg de lorlatinib por vía oral una vez al día o crizotinib 250 mg por vía oral dos veces al día. La aleatorización se estratificó por origen étnico (asiáticos contra no asiáticos) y por la presencia o ausencia de metástasis en el SNC al inicio del estudio. El tratamiento en ambos grupos continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presentó una toxicidad inaceptable. La medida primaria de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) según lo determinado por la revisión central independiente y ciega (BICR, por sus siglas en inglés) de acuerdo con los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés) versión 1.1 (v1.1). Otras medidas de resultados de eficacia fueron la supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés), tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés), la duración de la respuesta (DOR, por sus siglas en inglés), el tiempo hasta la progresión intracraneal (IC-TTP, por sus siglas en inglés) todas mediante la BIRC. En pacientes con metástasis medibles en el SNC al inicio del estudio, las medidas de eficacia adicionales fueron la tasa de respuesta objetiva intracraneal (IC-OOR, por sus siglas en inglés) y la duración de la respuesta intracraneal (IC-DOR, por sus siglas en inglés), todas mediante la BIRC.

Un total de 296 pacientes fueron aleatorizados a lorlatinib (n=149) o a crizotinib (n=147). Las características demográficas de la población total del estudio fueron: mediana de edad de 59 años (rango de 26 a 90 años), edad ≥ 65 años (35%), 59% mujeres, 49% blancos, 44% asiáticos y 0.3% negros. La mayoría de los pacientes tenían adenocarcinoma (94%) y nunca habían fumado (59%). Las metástasis del SNC determinadas por los neurorradiólogos de la BIRC estaban presentes en el 26% (n=78) de los pacientes; de éstos, 30 pacientes tenían lesiones medibles en el SNC

Los resultados del estudio CROWN demostraron una mejora significativa en la PFS para el grupo de LORBRENA[®] sobre el grupo de crizotinib. El beneficio del tratamiento con lorlatinib fue comparable entre los subgrupos de pacientes y las características de la enfermedad al inicio del estudio. Hubo una menor incidencia de progresión en el SNC como el primer sitio de progresión de la enfermedad, sola o con progresión sistémica concurrente, 3% en el grupo de LORBRENA[®] en comparación con 24% en el grupo de crizotinib [Hazard ratio(IC del 95%) para el tiempo hasta la progresión del SNC como causa específica: 0.06 (0.02, 0.18)].

Los resultados de eficacia del estudio CROWN evaluados por la BICR se resumen en la Tabla 1 y la Figura 1. En el punto de corte de datos, los datos de OS no estaban maduros.

Table 1. Resultados globales de eficacia en el estudio CROWN

Parámetro de eficacia	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147
Supervivencia libre de progresión		
Número de eventos, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Enfermedad progresiva, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
Muerte, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Mediana, meses (IC del 95%) ^a	NE (NE, NE)	9.3 (7.6, 11.1)
Probabilidad de PFS a los 12 meses (IC del 95%) ^b	0.78 (0.70, 0.84)	0.39 (0.30, 0.48)
Cociente de riesgos (Hazard ratio) (IC del 95%) ^c	0.28 (0.19, 0.41)	
Valor p [*]	<0.0001	
Tasa de respuesta general		
Tasa de respuesta general (IC del 95%) ^d	76% (68, 83)	58% (49, 66)
Valor-p ^{**}	0.0005	
Respuesta completa	3%	0%
Respuesta parcial	73%	58%
Duración de la respuesta		
Número de pacientes que respondieron, n	113	85
Duración de la respuesta ≥6 meses, n (%)	101 (89%)	53 (62%)
Duración de la respuesta ≥12 meses, n (%)	79 (70%)	23 (27%)
Duración de la respuesta ≥18 meses, n (%)	34 (30%)	9 (11%)

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; N=número de pacientes; NE=no estimable; PFS=supervivencia libre de progresión.

* Valor-p según la prueba de Log-Rank estratificada unilateral.

** Valor-p según la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel unilateral.

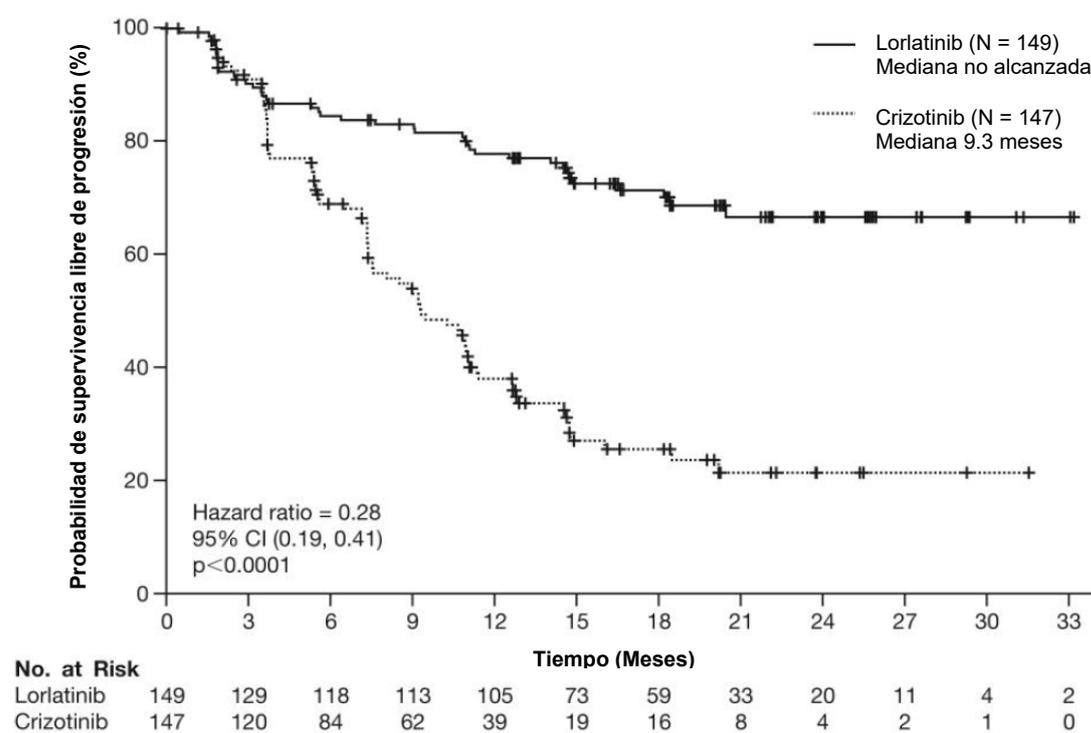
^a Basado en el método Brookmeyer y Crowley.

^b Los IC se derivaron utilizando la transformación logarítmica con transformación inversa a la escala original.

^c Cociente de riesgo (Hazard ratio) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox; bajo riesgos proporcionales, un cociente de riesgo <1 indica una reducción en la tasa de riesgos a favor de lorlatinib.

^d Utilizando el método exacto según la distribución binomial.

Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión por revisión central independiente cegada en el estudio CROWN193



En la Tabla 2 se resumen los resultados de los análisis exploratorios preespecificados de la tasa de respuesta intracraneal en 30 pacientes con lesiones medibles del SNC al inicio evaluadas por la BICR. De éstos, ningún paciente recibió radiación cerebral previa.

Tabla 2. Respuestas intracraneales en pacientes con lesiones intracraneales medibles al inicio del estudio CROWN

Evaluación de la respuesta del tumor intracraneal	Lorlatinib N=17	Crizotinib N=13
Tasa de respuesta intracraneal (IC del 95%) ^a	82% (57, 96)	23% (5, 54)
Respuesta completa	71%	8%
Respuesta parcial	12%	15%
Duración de la respuesta		
Número de pacientes que respondieron, n	14	3
Duración de la respuesta ≥ a 12 meses, n (%)	11 (79%)	0

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; N/n=número de pacientes.

^a Utilizando el método exacto según la distribución binomial.

La evaluación funcional, los síntomas y la calidad de vida global (QoL, por sus siglas en inglés) informados por el paciente se evaluaron utilizando el cuestionario QoL (QLQ)-C30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés) y su correspondiente módulo de cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13) así como el cuestionario EuroQol 5 dimensiones y 5 niveles (EQ-5D-5L). Las tasas de respuesta fueron del 100% al inicio y se mantuvieron ≥96% durante el ciclo 18.

La media inicial para el puntaje de QoL global fue 64.6 (SE±1.82) en el grupo de lorlatinib y 59.8 [error estándar (SE)±1.90] en el grupo de crizotinib. El tratamiento con lorlatinib resultó en una mayor mejoría numérica en la calidad de vida global informada por el paciente en comparación Pfizer México

con el tratamiento con crizotinib en pacientes con CPCNP positivo para ALK no tratados previamente: diferencia de medias = 4.65 [IC del 95%: 1.14-8.16; valor de p (bilateral) = 0.0096].

El tiempo hasta el deterioro (TTD, por sus siglas en inglés) se preespecificó como el tiempo entre el inicio y la primera aparición de un aumento de ≥ 10 puntos desde el inicio en el criterio de valoración compuesto del puntaje de síntomas de dolor en el pecho, disnea y tos. TTD en el criterio de valoración compuesto de síntomas de cáncer de pulmón (tos, disnea o dolor en el pecho) no fue diferente entre los grupos de tratamiento [HR = 1.09, IC del 95%: 0.82 – 1.44; valor de p (bilateral) = 0.5415].

CPCNP avanzado positivo para ALK tratado previamente con un inhibidor de la cinasa ALK

El uso de LORBRENA® en el tratamiento del CPCNP avanzado positivo para ALK, tratado previamente con 1 o más TKIs ALK fue investigado en el Estudio B7461001, un estudio de un solo grupo, multicéntrico, Fase 1/2. Un total de 197 pacientes con CPCNP avanzado positivo para ALK, previamente tratado con 1 o más TKIs ALK fueron reclutados en la Fase 2 del estudio. Los pacientes recibieron LORBRENA®, administrado oralmente, en una dosis única diaria de 100 mg de manera continua.

El criterio primario de valoración de la eficacia en la Fase 2 del estudio fue la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO), incluyendo la TRO intracraneal, por Revisión Central Independiente (RCI) de acuerdo con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés, modificado versión 1.1). Los criterios secundarios de valoración incluyeron duración de la respuesta (DOR, por sus siglas en inglés), DOR intracraneal, tiempo hasta la respuesta del tumor (TTR, por sus siglas en inglés) y supervivencia libre de progresión (SLP).

Los datos demográficos de los 197 pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo, previamente tratado con 1 o más TKIs ALK, fueron 59% mujeres, 49% caucásicos, 36% asiático y la media de edad fue de 53 años (rango: 29 a 85 años) con 19% ≥ 65 años. El estado funcional de acuerdo con la escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) basal fue 0 o 1 en el 97% de los pacientes y 2 en 4% de los pacientes. 62% de los pacientes presentaban metástasis cerebrales en la medición inicial. Los 197 pacientes habían recibido terapia sistémica previa, el 20% recibió 1, el 28% recibió 2, el 19% recibió 3 y el 34% recibió 4 o más terapias sistémicas. De los 197 pacientes, 44% recibieron 1 TKI ALK previamente, 33% recibieron 2 TKIs ALK previamente y 23% recibieron 3 o más TKIs ALK previamente.

Los principales resultados de eficacia para el Estudio B7461001 están incluidos en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3. Resultados de Eficacia en el Estudio B7461001 por Tratamiento Previo con TKI ALK

Parámetro de Eficacia	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupos A, B, C combinados
	Crizotinib (N = 59)	1 TKI ALK ^a , excluyendo crizotinib como el único TKI (N = 27)	2 o más TKIs ALK (N = 111)	1 o más TKIs ALK (N = 197)
Tasa de Respuesta Objetiva ^b (IC del 95%) ^c	69.5% (56.1 - 80.8)	33.3% (16.5 - 54.0)	38.7% (29.6 - 48.5)	47.2% (40.1 - 54.4)
Respuesta completa, n	1	1	2	4
Respuesta parcial, n	40	8	41	89
Duración de la respuesta Mediana, meses (IC del 95%) ^d	NA (11.1 - NA)	NA (4.1 - NA)	NA (5.5 - NA)	NA (11.1 - NA)
Supervivencia libre de progresión Mediana, meses (IC del 95%) ^d	NA (12.5 - NA)	5.5 (2.9 - 9.0)	6.9 (5.4 - 9.5)	7.4 (5.6 - 11.0)

Abreviaturas: ALK = cinasa de linfoma anaplásico, por sus siglas en inglés; IC = Intervalo de confianza; RCI = Revisión central independiente; N/n = número de pacientes; NA = No Alcanzado; TKI = Inhibidores de tirosina cinasa, por sus siglas en inglés.

^a Alectinib, brigatinib, o ceritinib

^b Por RCI.

^c Mediante método exacto en base a distribución binomial.

^d Mediante método Brookmeyer y Crowley.

Tabla 4. Resultados de Eficacia Intracraneal en el Estudio B7461001 por Tratamiento Previo*

Parámetro de Eficacia	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupos A, B, C combinados
	Crizotinib (N = 37)	Un TKI ALK de 2 ^{da} generación ^a (N = 12)	2 o más TKIs ALK (N = 83)	1 o más TKI ALK (N = 132)
Tasa de Respuesta Objetiva ^b (IC del 95%) ^c	67.6% (50.2 - 82.0)	41.7% (15.2 - 72.3)	48.2% (37.1 - 59.4)	53.0% (44.2 - 61.8)
Respuesta completa, n	10	1	24	35
Respuesta parcial, n	15	4	16	35
Duración de la respuesta Mediana, Meses (IC del 95%) ^d	NA (NA - NA)	NA (4.1 - NA)	14.5 (8.3 - 14.5)	14.5 (NA - NA)

*En pacientes con al menos 1 metástasis cerebral medible al inicio.

Abreviaturas: ALK = cinasa de linfoma anaplásico, por sus siglas en inglés; IC = Intervalo de confianza; RCI = Revisión central independiente; N/n = número de pacientes; CPCNP = Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas; NA = No Alcanzado; SLP = Supervivencia libre de progresión; TKI = Inhibidores de tirosina cinasa, por sus siglas en inglés.

^a Alectinib, brigatinib, o ceritinib.

^b Por RCI.

^c Usando el método exacto en base a distribución binomial.

^d Usando el método de Brookmeyer y Crowley.

Entre los 93 pacientes con una respuesta objetiva confirmada por la RCI, la mediana del TTR (por sus siglas en inglés) fue de 1.4 meses (rango: de 1.1 a 11.0 meses). Entre los 70 pacientes con una respuesta tumoral objetiva confirmada por la RCI, la mediana del TTR intracraneal fue 1.4 meses (rango: de 1.1 a 6.2 meses).

6. CONTRAINDICACIONES

El uso concomitante de inductores fuertes de CYP3A con lorlatinib está contraindicado debido al potencial para producir hepatotoxicidad seria (aumentos en la aspartato aminotransferasa [AST] y la alanina aminotransferasa [ALT]) (ver sección Precauciones Generales e Interacciones medicamentosas y de otro género).

Hipersensibilidad al medicamento o a los inhibidores de la tirosina cinasa, a los excipientes de la fórmula.

Embarazo y lactancia.

Menores de 18 años.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Hiperlipidemia

Se ha asociado el uso de lorlatinib con el aumento de colesterol y triglicéridos en el suero (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Se debe monitorear el colesterol y triglicéridos en el suero antes de iniciar con lorlatinib; 2, 4 y 8 semanas después de iniciar lorlatinib y periódicamente después. Se requiere iniciar o aumentar la dosis de la terapia de reducción de lípidos (ver sección Dosis y vía de administración).

Efectos sobre el sistema nervioso central

Se observaron efectos en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes que recibían lorlatinib incluidos efectos psicóticos, cambios en la función cognitiva, humor, habla y cambios en el estado mental, (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Puede que se requiera una modificación en la dosis o la interrupción para los pacientes que experimenten efectos en el SNC (ver sección Dosis y vía de administración).

Bloqueo auriculoventricular

Se han informado eventos de prolongación del intervalo PR y bloqueo auriculoventricular (AV) en pacientes que reciben LORBRENA®. Realizar monitoreo con electrocardiogramas (ECG) antes de iniciar la administración de lorlatinib y luego de manera mensual, en especial en pacientes con afecciones que los predisponen a la aparición de eventos cardíacos clínicamente significativos. Puede ser necesario realizar una modificación de la dosis en los pacientes que desarrollen bloqueo AV (ver sección Dosis y vía de administración).

Neumonitis

Se han presentado reacciones adversas al medicamento pulmonares severas o potencialmente mortales consistentes con neumonitis con el consumo de lorlatinib (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Todo paciente que presente un empeoramiento de los síntomas respiratorios, indicativo de neumonitis (p. ej., disnea, tos y fiebre), debe someterse a una pronta evaluación para la detección de neumonitis. Se debe suspender y/o interrumpir de manera permanente la administración de lorlatinib con base en la severidad (ver sección Dosis y vía de administración).

Hipertensión

Se ha notificado hipertensión en pacientes que reciben lorlatinib (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Se debe controlar la presión arterial antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib. La presión arterial debe monitorearse después de 2 semanas y al menos una vez al mes durante el tratamiento con lorlatinib. Se debe suspender el uso de lorlatinib y reanudarlo con una dosis reducida o suspenderlo permanentemente según la gravedad (ver sección Dosis y vía de administración).

Hiperglucemia

Se ha producido hiperglucemia en pacientes que reciben lorlatinib (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Se debe evaluar la glucosa sérica en ayunas antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib y monitorearla periódicamente a partir de entonces. Se debe suspender el uso de lorlatinib y reanudarlo con una dosis reducida o suspenderlo permanentemente según la gravedad (ver sección Dosis y vía de administración).

Interacciones medicamentosas

En un estudio realizado con voluntarios sanos, el uso concomitante de lorlatinib y rifampicina, un fuerte inductor de CYP3A, se asoció con incrementos de ALT y AST sin incremento de la bilirrubina total y la fosfatasa alcalina (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). El uso concomitante de cualquier inductor fuerte de CYP3A está contraindicado (ver secciones Contraindicaciones e Interacciones medicamentosas y de otro género). Cualquier inductor fuerte de CYP3A debe interrumpirse durante al menos 3 vidas medias plasmáticas del inductor fuerte de CYP3A antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib. No se observaron cambios clínicamente significativos en las pruebas de función hepática en sujetos sanos después de recibir una combinación de lorlatinib con el inductor moderado de CYP3A modafinilo (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Fertilidad y embarazo

Con base en los datos en animales y el mecanismo de acción, existe un riesgo de daño al feto si este es expuesto a LORBRENA® (ver secciones Farmacocinética y Farmacodinamia y Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). Se debe sugerir a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras consuman LORBRENA®. En las pacientes, se requiere el empleo de un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo durante el tratamiento con LORBRENA®, dado que lorlatinib puede volver ineficaces los anticonceptivos hormonales (ver secciones Interacciones medicamentosas y de otro género y Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia). Si la única alternativa es un método de anticoncepción hormonal, en estos casos se debe emplear también el uso de preservativos en combinación con el método hormonal. Se debe mantener la anticoncepción efectiva durante al menos 21 días luego de finalizar el tratamiento.

Durante el tratamiento con LORBRENA® y durante al menos 97 días después de la última dosis, los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad reproductiva deben emplear un método anticonceptivo efectivo, lo que incluye el uso de preservativos; del mismo modo, los pacientes de sexo masculino con parejas embarazadas deben utilizar preservativo (ver sección Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia). Es posible que la fertilidad masculina se vea comprometida durante el tratamiento con lorlatinib (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). Se aconseja que los hombres se asesoren con respecto a preservar su fertilidad antes del tratamiento.

Efectos Sobre la Capacidad para Conducir y Operar Maquinaria

Lorlatinib tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria. Se debe tener precaución al conducir y operar maquinaria, dado que los pacientes pueden presentar efectos sobre el SNC (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción masculina y femenina

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben LORBRENA®. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para pacientes mujeres durante el tratamiento con LORBRENA®, dado que lorlatinib puede volver ineficaces los anticonceptivos hormonales (ver sección Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género). Si la única alternativa es un método hormonal, entonces se

debe emplear de manera adicional a este método un preservativo. La anticoncepción efectiva debe continuar por lo menos hasta 21 días después de completar el tratamiento.

Durante el tratamiento con LORBRENA® y por lo menos hasta 97 días después de la dosis final, aconsejar a los pacientes hombres con parejas mujeres en edad fértil el uso de un método efectivo de anticoncepción, incluido un preservativo, y aconsejar a pacientes hombres el uso de preservativos con parejas mujeres embarazadas.

Embarazo

Los estudios en animales demostraron toxicidad fetal y embrionaria (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). No existen datos sobre mujeres embarazadas que utilicen LORBRENA®. LORBRENA® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

No se recomienda la administración de LORBRENA® durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si lorlatinib y sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se puede excluir un riesgo para el lactante.

LORBRENA® no se debe administrar durante la lactancia. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con LORBRENA® y por 7 días después de la última dosis.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a LORBRENA® en 476 pacientes adultos con CPCNP metastásico positivo para la ALK u oncogén c-ros 1 (ROS1) que recibieron LORBRENA® 100 mg por vía oral una vez al día en el Estudio B7461001 de un solo grupo o Estudio B7461006 de fase 3 aleatorizado, abierto, controlado con activo.

La mediana de duración del tratamiento fue de 16.3 meses (rango: día 0 a 55 meses), la mediana de la edad fue de 55 años (rango: de 19 a 90 años), y 25% de los pacientes fueron mayores de 65 años. Un total de 57% de los pacientes fueron de sexo femenino, 50% de los pacientes eran de raza blanca, y 39% de los pacientes eran de raza asiática y 1% de raza negra.

Las reacciones adversas al medicamento informadas con mayor frecuencia fueron hipercolesterolemia (81.1%), hipertrigliceridemia (67.2%), edema (55.7%), neuropatía periférica (43.7%), aumento de peso (30.9%), efectos cognitivos (27.7%), fatiga (27.3%), artralgia (23.5%), diarrea (22.9%), y efectos del estado de ánimo (21.0%).

Se notificaron reacciones adversas graves al medicamento en el 7.4% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas a los medicamentos graves más frecuentes fueron los efectos cognitivos y la neumonitis.

Las reducciones de la dosis producto debido a las reacciones adversas al medicamento ocurrieron en el 20.0% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas al medicamento más comunes que llevaron a reducciones en la dosis fueron edema y neuropatía periférica. Las interrupciones permanentes del tratamiento asociadas a reacciones adversas ocurrieron en el 3.2% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas al medicamento más comunes que llevaron a la interrupción permanente fueron los efectos cognitivos, neuropatía periférica y neumonitis.

En la Tabla 5 se presentan reacciones adversas al medicamento para lorlatinib en cada clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) por orden decreciente de severidad médica.

Tabla 5. Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al medicamento
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia ^a Hipertrigliceridemia ^b Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	Efectos en el estado de ánimo ^c Efectos psicóticos ^d Alteraciones en el estado mental
Trastornos del Sistema Nervioso	Efectos cognitivos ^e Neuropatía periférica ^f Efectos en el habla ^g
Trastornos oculares	Trastornos de la visión ^h
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonitis ⁱ
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estreñimiento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración	Edema ^j Fatiga ^k
Complementarias	Aumento de peso

Los términos de eventos que representan el mismo concepto médico o afección se agruparon e informaron como una única reacción adversa al medicamento en la tabla anterior. Los términos reales informados en los estudios, hasta la fecha de corte de datos (B7461001: 14May2019; B7461006: 20Mar2020) y que contribuyen con la reacción adversa al medicamento relevante, se indican entre paréntesis, como se enumera a continuación.

- ^a Hipercolesterolemia (incluye colesterol elevado en sangre, hipercolesterolemia).
^b Hipertrigliceridemia (incluye triglicéridos elevados en sangre, hipertrigliceridemia).
^c Efectos en el estado de ánimo (incluye trastorno afectivo, afectabilidad, agresividad, agitación, enojo, ansiedad, trastorno bipolar I, depresión, síntomas de depresión, estado depresivo, estado eufórico, irritabilidad, manía, alteraciones del ánimo, cambios del estado de ánimo, ataque de pánico, cambio de personalidad, estrés).
^d Efectos psicóticos (incluye delirio, alucinaciones, alucinaciones auditivas, alucinaciones visuales, trastorno esquizofreniforme).
^e Efectos cognitivos (incluye eventos de trastornos del sistema nervioso en la clasificación SOC: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; también incluye eventos de trastornos psiquiátricos de la clasificación SOC: trastorno de déficit de atención/hiperactividad, estado de confusión, delirios, desorientación, trastorno de lectura). Dentro de estos efectos, se informaron los términos de los trastornos del sistema nervioso de la clasificación SOC más frecuentes que los términos de trastornos psiquiátricos de la SOC.
^f Neuropatía periférica (incluye sensación de quemazón, disestesia, hormigueo, alteraciones de la marcha, hipoestesia, disfunción motora, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio peroneo, alteración sensorial).
^g Efectos en el habla (incluye disartria, habla lenta, trastornos del habla).
^h Trastorno de la visión (incluye diplopia, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, deterioro visual, reducción de la agudeza visual, miodesopsia).
ⁱ Neumonitis (incluye enfermedad pulmonar intersticial, opacidad pulmonar, neumonitis).
^j Edema (incluye edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica, hinchazón).
^k Fatiga (incluye astenia, fatiga).

Descripción de las reacciones adversas al medicamento seleccionadas

Hipercolesterolemia/Hipertrigliceridemia

En estudios clínicos de pacientes con CPCNP metastásico positivo para ALK o positivo para oncogén c-ros 1 (ROS1), las reacciones adversas al medicamento que aumentaron el colesterol o triglicéridos en el suero se reportaron en 81.1% y 67.2% de los pacientes respectivamente. Las reacciones adversas al medicamento de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia tanto leves

como moderadas ocurrieron en 62.8% y 47.9% de los pacientes respectivamente. Ningún paciente discontinuó el tratamiento con lorlatinib a causa de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia (ver sección Dosis y vía de administración y precauciones generales). La mediana del tiempo hasta la aparición de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia fue de 15 días. La mediana de la duración de la hipercolesterolemia y de la hipertrigliceridemia fue de 451 y 427 días respectivamente.

Efectos en el sistema nervioso central

En estudios clínicos de pacientes con CPCNP metastásico positivo para ALK o positivo para oncogén c-ros 1 (ROS1), las reacciones adversas al medicamento en el SNC fueron principalmente efectos cognitivos (27.7%), efectos en el estado de ánimo (21.0%), efectos en el habla (8.2%) y efectos psicóticos (6.9%), y por lo general fueron de naturaleza leve, transitoria y reversible mediante el retraso de la dosis y/o la reducción de la dosis (ver secciones Dosis y vía de administración y Precauciones generales). El efecto cognitivo más frecuente de cualquier grado fue el deterioro de la memoria (11.3%), y las reacciones de Grado 3 o 4 más frecuentes fueron el trastorno cognitivo y el estado de confusión (0.8% y 1.7% respectivamente). El efecto en el estado de ánimo más frecuente de cualquier grado fue ansiedad (6.5%), y las reacciones más frecuentes de Grado 3 o 4 fueron irritabilidad y depresión (0.8% y 0.4%, respectivamente). El efecto sobre el habla de cualquier grado más frecuente fue disartria (4.0%) y las reacciones de Grado 3 o 4 fueron disartria, el habla lenta y trastornos del habla (0.2% cada uno). El efecto psicótico más frecuente de cualquier grado fue alucinación (2.9%) y las reacciones más comunes de Grado 3 o 4 fueron alucinaciones auditivas y alucinaciones visuales (0.2% cada una). La mediana del tiempo hasta la aparición de efectos cognitivos, sobre el estado de ánimo, el habla y efectos psicóticos fueron de 109, 43, 49 y 23 días, respectivamente. La mediana de la duración de los efectos cognitivos, sobre el estado de ánimo, el habla, y psicóticos fueron de 223, 143, 147 y 78 días, respectivamente.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Los datos *in vitro* indican que lorlatinib se metaboliza principalmente por CYP3A4 y por la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A4, con una contribución menor de CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 y UGT1A3.

Inhibidores de CYP3A

Itraconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A, administrado en una dosis única diaria de 200 mg por 5 días, incrementó la media del Área Bajo la Curva (ABC) en 42% y la $C_{máx}$ de una dosis única diaria oral de lorlatinib de 100 mg en 24% en voluntarios sanos. La administración concomitante de lorlatinib con inhibidores de CYP3A (p. ej., boceprevir, cobicistat, conivaptán, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telaprevir, troleandomicina, voriconazol, ritonavir, paritaprevir en combinación con ritonavir y ombitasvir y/o dasabuvir, y ritonavir en combinación ya sea con danoprevir, elvitegravir, indinavir, lopinavir, saquinavir o tipranavir) puede incrementar concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Productos de toronja también pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Se debe considerar un medicamento concomitante alternativo con menos potencial de inhibir el CYP3A. Si se debe administrar un fuerte inhibidor de CYP3A, se recomienda una reducción de la dosis de lorlatinib (ver sección Dosis y vía de administración).

Inductores de CYP3A

Rifampicina, un fuerte inductor de CYP3A, administrado en una dosis única diaria de 600 mg por 9 días, disminuyó la media del ABC de lorlatinib en 85% y la $C_{máx}$ en 76% para una dosis única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos; también se observaron aumentos en pruebas de función hepática (AST y ALT). La administración concomitante de lorlatinib con fuertes inductores de CYP3A (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína y hierba de San Juan) pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. El uso de un inductor fuerte de CYP3A con lorlatinib está contraindicado (ver secciones Contraindicaciones y Precauciones Generales). Se debe interrumpir la administración de todo inductor fuerte de CYP3A durante al menos 3 vidas medias plasmáticas del inductor fuerte de CYP3A antes de

iniciar el tratamiento con lorlatinib. No se observaron cambios clínicamente significativos en los resultados de las pruebas de función hepática después de la administración de la combinación de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib con el inductor moderado de CYP3A, modafinilo (400 mg una vez al día durante 19 días) en voluntarios sanos. El uso concomitante de modafinilo no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de lorlatinib.

Inhibidores de bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂ o antiácidos de acción local

El inhibidor de bomba de protones rabeprazol tuvo un efecto mínimo en la exposición plasmática de lorlatinib (Intervalo de Confianza [IC] de 90% para la proporción del ABC_{inf}, expresado como porcentaje: 97.6% - 104.3%). No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando se toma lorlatinib con inhibidores de bomba de protones, antagonistas del receptor H₂ o antiácidos de acción local.

Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas puedan verse alteradas por lorlatinib

Sustratos de CYP3A

Lorlatinib tiene un efecto neto de inducción en CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*. Lorlatinib 150 mg por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABC_{inf} en un 64% y la C_{máx} en un 50% de la dosis oral única de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A). Por lo tanto, la administración concurrente de sustratos de CYP3A con índices terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros, anticonceptivos hormonales, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, debe ser evitada ya que la concentración de estos medicamentos puede ser reducida por lorlatinib.

Estudios in vitro de la inhibición y la inducción de otros CYP

Los estudios *in vitro* indicaron que es improbable que ocurran interacciones medicamentosas clínicas como resultado de la inhibición mediada por lorlatinib del metabolismo de los sustratos para CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y CYP2D6.

Los estudios *in vitro* indicaron que lorlatinib es un inhibidor de CYP2C9 y que activa el receptor X de pregnano (PXR, por sus siglas en inglés) humano, con el efecto neto *in vivo* de una inducción débil de CYP2C9. Los estudios *in vitro* también indicaron que lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo así como también un inductor de CYP3A, con el efecto neto *in vivo* de inducción. Los estudios *in vitro* también indicaron que lorlatinib es un inductor de CYP2B6 y que activa el receptor de androstano constitutivo (CAR, por sus siglas en inglés) humano y que, *in vivo*, lorlatinib es un inductor débil de CYP2B6. *In vitro*, lorlatinib tiene un potencial bajo para causar interacciones medicamentosas por inducción de CYP1A2.

El principal metabolito circulante de lorlatinib *in vitro*, mostró un potencial bajo para causar interacciones medicamentosas al inhibir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A, o al inducir CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A.

Estudios in vitro de inhibición de uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)

Los estudios *in vitro* indicaron que las interacciones medicamentosas clínicas como resultado de la inhibición mediada por lorlatinib del metabolismo de los sustratos para UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 y UGT2B15 son improbables de ocurrir. Los estudios *in vitro* indicaron que lorlatinib es un inhibidor de UGT1A1 y que activa el PXR, con el efecto neto *in vivo* de una inducción débil de UGT.

Los estudios *in vitro* indicaron que es improbable que ocurran interacciones medicamentosas clínicas como resultado de la inhibición por parte del principal metabolito circulante lorlatinib de los sustratos para UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 y UGT2B15.

Estudios in vitro con transportadores de medicamentos

Los estudios *in vitro* indicaron que las interacciones medicamentosas clínicas como resultado de la inhibición mediada por lorlatinib de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) [por

sus siglas en inglés], sistémicamente), proteína de extrusión multifármaco y toxina (MATE, por sus siglas en inglés) 2K, transportador de aniones orgánicos (OAT, por sus siglas en inglés) 1 y transportador de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés) 2 son improbables de ocurrir. Los estudios *in vitro* indicaron que lorlatinib es un inhibidor de la glucoproteína P (P-gp, por sus siglas en inglés) y que activa el PXR, con el efecto neto *in vivo* de una inducción moderada. Lorlatinib puede tener el potencial de inhibir la BCRP (tracto GI), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3 en concentraciones clínicamente relevantes.

Los estudios *in vitro* indicaron que es improbable que ocurran interacciones medicamentosas clínicas como resultado de la inhibición del principal metabolito circulante de lorlatinib sobre los sustratos para P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 y MATE2K.

Estudios in vivo con transportadores de medicamentos

Un estudio de interacciones medicamentosas llevado a cabo en pacientes con CPCNP indicó que lorlatinib es un inductor moderado de la P-gp. Los sustratos de la P-gp con índice terapéutico estrecho (p. ej., digoxina) se deben usar con precaución cuando se combinen con lorlatinib debido a la posibilidad de que se produzcan concentraciones plasmáticas reducidas de estos sustratos.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

El uso de lorlatinib ha sido asociado a incrementos del colesterol y triglicéridos séricos (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Se deben monitorear los niveles de colesterol y triglicéridos en suero antes de iniciar la administración de lorlatinib; 2, 4 y 8 semanas después de iniciar la administración de lorlatinib; y luego de esto de manera periódica. Se requiere inicio o aumento de la dosis de agentes hipolipemiantes (ver sección Dosis y vía de administración).

En el Estudio B7461001, se reportaron reacciones adversas de aumento de colesterol o triglicéridos séricos en 84.4% y 67.1% de los pacientes, respectivamente. Las reacciones adversas leves o moderadas de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia ocurrieron en 67.8% y 50.5% de los pacientes, respectivamente. A ningún paciente se le debió interrumpir el tratamiento con lorlatinib debido a la hipercolesterolemia o la hipertrigliceridemia (ver secciones Dosis y vía de administración y Precauciones generales). La mediana de tiempo hasta la aparición de hipercolesterolemia como hipertrigliceridemia fue de 15 días. La mediana de duración de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 381 y 405 días, respectivamente.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Toxicidad por Dosis Repetidas

Las principales toxicidades observadas fueron inflamación en múltiples tejidos (con incrementos en glóbulos blancos) y cambios en el páncreas (con incrementos en amilasa y lipasa), sistema hepatobiliar (con incrementos en las enzimas hepáticas), sistema reproductivo masculino, sistema cardiovascular, riñones y tracto gastrointestinal, nervios periféricos y el SNC (potencial para deterioro funcional cognitivo) (aproximadamente 4.6 a 21 veces la exposición clínica humana de 100 mg basados en el ABC para todas las toxicidades). También se observaron cambios en la presión arterial y frecuencia cardíaca e incremento de los intervalos QRS y PR en animales después de una dosificación aguda (aproximadamente 2.6 veces la exposición clínica humana de 100 mg luego de una dosis única en base a la $C_{máx}$). Todos los hallazgos de los órganos objetivo a excepción de la hiperplasia del conducto hepatobiliar (aproximadamente 7.1 a 21 veces la exposición clínica humana de 100 mg en base al ABC) fueron de parcialmente a completamente reversibles.

Genotoxicidad

Lorlatinib no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames). Lorlatinib indujo micronúcleos a través de un mecanismo aneugénico en linfocitos humanos TK6 *in vitro* y

en la médula ósea de ratas. La exposición de animales en el nivel de efecto no observado para la aneugenicidad fue de aproximadamente 16.5 veces la exposición clínica humana de 100 mg en base al ABC.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lorlatinib.

Toxicidad Reproductiva

Se observaron efectos en órganos reproductivos masculinos (testículos, epidídimo y próstata) en animales (aproximadamente 3.9 a 1.6 veces la exposición clínica humana de 100 mg en base al ABC). Los efectos en órganos reproductivos masculinos fueron total o parcialmente reversibles.

En estudios de toxicidad embriofetal, se observó un incremento de la embriofetalidad y disminución de la masa corporal fetal. Las anomalías morfológicas fetales incluyeron extremidades rotadas, polidactilia, gastrosquisis, malformaciones en los riñones, cabeza con forma de domo, paladar ojival y dilatación de los ventrículos cerebrales. Las dosis más bajas con efectos embriofetales en animales se correlacionan con 0.6 a 1.1 veces la exposición clínica humana de 100 mg, en base al ABC.

Fertilidad

Con base en los hallazgos de seguridad no clínicos, la fertilidad masculina se puede ver comprometida durante el tratamiento con LORBRENA®. Se desconoce si LORBRENA® tiene efectos sobre la fertilidad en mujeres. Los hombres deberían informarse sobre métodos para preservar la fertilidad antes del tratamiento.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Prueba de ALK

La detección del CPCNP positivo para ALK es necesaria para la selección de pacientes para el tratamiento con lorlatinib ya que estos son los únicos pacientes en los que se ha demostrado un beneficio. La evaluación del CPCNP positivo para ALK debe ser realizada por laboratorios que hayan demostrado competencia en la tecnología específica que se utiliza. La realización inadecuada de la técnica utilizada puede dar lugar a resultados poco fiables de la prueba.

Dosificación recomendada

La dosis recomendada de LORBRENA® es de 100 mg por vía oral, una vez al día de manera continua. Continuar el tratamiento mientras el paciente obtenga beneficios clínicos a partir de la terapia.

LORBRENA® se puede tomar con o sin alimentos (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Se debe alentar a los pacientes a que tomen la dosis de lorlatinib aproximadamente a la misma hora cada día. Las tabletas se deben tragar enteras (no se deben masticar, triturar o dividir antes de tragarlas). No se debe ingerir ninguna tableta si estuviera rota, partida o con signos de no estar intacta.

Si el paciente pasa por alto una dosis de lorlatinib, debe tomarla apenas lo recuerde, a no ser que falten menos de 4 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada.

Modificaciones de la dosis

Puede requerirse la interrupción y/o la reducción de la dosis según la seguridad y la tolerabilidad individual. A continuación, se describen los niveles de reducción de dosis.

- Primera reducción de la dosis: 75 mg de LORBRENA® tomados vía oral, una vez al día.
- Segunda reducción de la dosis: 50 mg de LORBRENA® tomados vía oral, una vez al día.

Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con LORBRENA® si el paciente no puede tolerar una dosis única diaria por vía oral de 50 mg de LORBRENA®.

Las recomendaciones de modificación de dosis para toxicidades y para pacientes que desarrollen bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado, segundo grado, o completo se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6. Recomendación de Modificación de la Dosis de LORBRENA® para Reacciones Adversas al medicamento

Reacción Adversa al medicamento	Dosificación de LORBRENA®
<p>Hipercolesterolemia o Hipertrigliceridemia</p> <p>Hipercolesterolemia leve (colesterol entre LSN y 300 mg/dL o entre LSN y 7.75 mmol/L)</p> <p><u>Q</u></p> <p>Hipercolesterolemia moderada (colesterol entre 301 mg/dL y 400 mg/dL o entre 7.76 mmol/L y 10.34 mmol/L)</p>	<p>Iniciar o modificar una terapia de reducción de lípidos^a de acuerdo con la información para prescribir respectiva, continuar con la misma dosis de LORBRENA®.</p>
<p>Hipertrigliceridemia leve (triglicéridos entre 150 mg/dL y 300 mg/dL o 1.71 mmol/L y 3.42 mmol/L)</p> <p><u>Q</u></p> <p>Hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos entre 301 mg/dL y 500 mg/dL o 3.43 mmol/L y 5.7 mmol/L)</p>	
<p>Hipercolesterolemia severa (colesterol entre 401 mg/dL y 500 mg/dL o entre 10.35 mmol/L y 12.92 mmol/L)</p> <p><u>Q</u></p> <p>Hipertrigliceridemia severa (triglicéridos entre 501 mg/dL y 1000 mg/dL o entre 5.71 mmol/L y 11.4 mmol/L)</p>	<p>Iniciar una terapia de reducción de lípidos^a; si el paciente ya usa una terapia de reducción de lípidos, incrementar la dosis de esta terapia^a de acuerdo con la información para prescribir respectiva o cambiar a una nueva terapia de reducción de lípidos. Continuar con la misma dosis de LORBRENA® sin interrupción.</p>

Tabla 6. Recomendación de Modificación de la Dosis de LORBRENA® para Reacciones Adversas al medicamento

Reacción Adversa al medicamento	Dosificación de LORBRENA®
<p>Hipercolesterolemia potencialmente mortal que pone en riesgo la vida (colesterol superior a 500 mg/dL o superior a 12.92 mmol/L)</p> <p><u>Q</u></p> <p>Hipertrigliceridemia potencialmente mortal que pone en riesgo la vida (triglicéridos superiores a 1000 mg/dL o superiores a 11.4 mmol/L)</p>	<p>Iniciar una terapia de reducción de lípidos^a o incrementar la dosis de esta terapia^a de acuerdo con la información para prescribir respectiva o cambiar a una nueva terapia de reducción de lípidos. Suspender el uso de LORBRENA® hasta la recuperación de hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia a niveles de severidad leve o moderada.</p> <p>Reiniciar la misma dosis de LORBRENA® y maximizar la terapia de reducción de lípidos^a de acuerdo con la información para prescribir respectiva.</p> <p>Si se repite la hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia severa a pesar de una terapia máxima de reducción de lípidos^a de acuerdo con la información para prescribir respectiva, reduzca la dosis de LORBRENA® en 1 nivel.</p>
Efectos en el sistema nervioso central (SNC)^{b, c}	
<p>Grado 2: Moderada</p> <p><u>Q</u></p> <p>Grado 3: Severa</p>	<p>Interrumpir la dosis hasta que la toxicidad sea menor o igual a Grado 1. Luego reiniciar LORBRENA® con una reducción de la dosis de 1 nivel.</p>
<p>Grado 4: Potencialmente mortal/indicación para intervención urgente</p>	<p>Interrumpir permanentemente LORBRENA®.</p>
Neumonitis	
<p>Grado 1: Leve</p> <p><u>Q</u></p> <p>Grado 2: Moderada</p>	<p>Interrumpir la administración de lorlatinib hasta que los síntomas regresen a un estado inicial y se debe considerar iniciar tratamiento con corticoesteroides. Reiniciar la administración de lorlatinib en 1 nivel de dosis reducido.</p> <p>Interrumpir de manera permanente la administración de lorlatinib en caso de recurrencia o fracaso en la recuperación de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis después de 6 semanas de interrupción de lorlatinib y tratamiento con esteroides.</p>
<p>Grado 3: Severa</p> <p><u>Q</u></p> <p>Grado 4: Potencialmente mortal/indicación para intervención urgente</p>	<p>Interrumpir de manera permanente la administración de lorlatinib.</p>
Prolongación del intervalo PR/Bloqueo auriculoventricular (AV)	
<p>Bloqueo AV de primer grado: Asintomático</p>	<p>Continuar con la administración de lorlatinib con la misma dosis sin interrumpir. Considerar los efectos de los medicamentos concomitantes y evaluar y corregir los desequilibrios electrolíticos que puedan prolongar el intervalo PR. Monitorear de cerca los ECG/síntomas posiblemente relacionados con un bloqueo cardíaco.</p>
<p>Bloqueo AV de primer grado: Sintomático</p>	<p>Interrumpir la administración de lorlatinib. Considerar los efectos de los medicamentos concomitantes y evaluar y corregir los desequilibrios electrolíticos que puedan prolongar el intervalo PR. Monitorear de cerca el ECG/síntomas posiblemente relacionados con el bloqueo AV. Si los síntomas se resuelven, reiniciar la administración de lorlatinib en 1 nivel de dosis reducido.</p>
<p>Bloqueo AV de segundo grado: Asintomático</p>	<p>Interrumpir la administración de lorlatinib. Considerar los efectos de los medicamentos concomitantes y evaluar y corregir los desequilibrios electrolíticos que puedan prolongar el intervalo PR. Monitorear de cerca el ECG/síntomas posiblemente relacionados con un bloqueo cardíaco. Si el siguiente ECG no muestra un bloqueo AV de segundo grado, reiniciar la administración de lorlatinib en 1 nivel de dosis reducido.</p>
<p>Bloqueo AV de segundo grado: Sintomático</p>	<p>Interrumpir la administración de lorlatinib. Considerar los efectos de los medicamentos concomitantes y evaluar y corregir los desequilibrios electrolíticos que puedan prolongar el intervalo PR. Referir a observación y monitoreo cardíaco. Considerar la colocación de un marcapasos en caso de que el bloqueo AV sintomático persista. Si los síntomas y el bloqueo AV de segundo</p>

Tabla 6. Recomendación de Modificación de la Dosis de LORBRENA® para Reacciones Adversas al medicamento

Reacción Adversa al medicamento	Dosificación de LORBRENA®
	grado se resuelven o si los pacientes presentan reversión a un estado de bloqueo AV de primer grado asintomático, reiniciar la administración de lorlatinib en 1 nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV completo	Interrumpir la administración de lorlatinib. Considerar los efectos de los medicamentos concomitantes y evaluar y corregir los desequilibrios electrolíticos que puedan prolongar el intervalo PR. Referir a observación y monitoreo cardíaco. Se puede indicar la colocación de un marcapasos en caso de síntomas severos asociados a un bloqueo AV. En caso de que el bloqueo AV no se resuelva, se puede considerar la colocación de un marcapasos permanente. Si se realiza la colocación del marcapasos, reiniciar la administración de lorlatinib con la dosis completa. Si no se coloca el marcapasos, reiniciar la administración de lorlatinib en 1 nivel de dosis reducido solamente cuando los síntomas se resuelvan y el intervalo PR sea menor que 200 mseg.
Hipertensión	
Grado 3 (PAS mayor o igual a 160 mmHg o PAD mayor o igual a 100 mmHg; se indica intervención médica; más de un medicamento antihipertensivo, o terapia más intensiva que la indicada anteriormente)	Suspenda LORBRENA® hasta que la hipertensión se haya recuperado a Grado 1 o menos (PAS menos de 140 mmHg y PAD menos de 90 mmHg), luego reanude LORBRENA® a la misma dosis. Si la hipertensión de Grado 3 reaparece, suspenda LORBRENA® hasta que se recupere a Grado 1 o menos y reanude con una dosis reducida. Si no se puede lograr un control adecuado de la hipertensión con un tratamiento médico óptimo, suspenda LORBRENA® de forma permanente.
Grado 4 (consecuencias potencialmente mortales, se indica intervención urgente)	Suspenda LORBRENA® hasta que se recupere a Grado 1 o menos y reanude con una dosis reducida o suspenda LORBRENA® de forma permanente. Si la hipertensión de Grado 4 reaparece, suspenda LORBRENA® de forma permanente.
Hiperglucemia	
Grado 3 <u>Q</u> Grado 4 (hiperglucemia persistente superior a 250 mg/dL a pesar de la terapia hipoglucemiante óptima)	Suspenda LORBRENA® hasta que la hiperglucemia esté adecuadamente controlada, luego reanude LORBRENA® con la siguiente dosis inferior. Si no se puede lograr un control hiperglucémico adecuado con un tratamiento médico óptimo, suspenda LORBRENA® de forma permanente.
Otras reacciones adversas al medicamento^c	
Grado 1 <u>Q</u> Grado 2	Considerar no modificar la dosis o reducirla en 1 nivel, según indicación clínica.
Mayor o igual a Grado 3	Interrumpir LORBRENA® hasta que los síntomas se reduzcan o igualen a Grado 2 o a valores iniciales. Luego reiniciar LORBRENA® con una reducción de la dosis de 1 nivel.

Abreviaturas: SNC = Sistema Nervioso Central, CTCAE = Criterio de Terminología Común para Eventos Adversos; PAD = presión arterial diastólica; PAS = presión arterial sistólica; ECG = electrocardiograma; HMG Coa = 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; LSN = Límite Superior Normal.

^a La terapia de reducción de lípidos puede incluir: Inhibidor de HMG CoA reductasa, ácido nicotínico, ácido fibríco o éster de ácidos grasos de omega 3.

^b Ejemplos de efectos en el SNC abarcan efectos psicóticos y cambios en la cognición, estado de ánimo, estado mental, o el habla (ver sección Precauciones Generales y Reacciones secundarias y adversas).

^c Las categorías de grado están basadas en las clasificaciones de CTCAE.

Inhibidores fuertes del citocromo P-450 (CYP)3A

El uso concurrente de LORBRENA® con inhibidores fuertes de CYP3A puede incrementar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Debe considerarse un medicamento concomitante alternativo con menos potencial para inhibir CYP3A (ver Interacciones medicamentosas y de otro género y Farmacocinética y farmacodinamia). Si un inhibidor fuerte de CYP3A debe administrarse de manera concomitante, la dosis inicial diaria de 100 mg de LORBRENA® debe reducirse a una dosis diaria de 75 mg. Si se suspende el uso de un inhibidor fuerte de CYP3A, debe retomarse la dosis de LORBRENA® utilizada previa al inicio del inhibidor fuerte de CYP3A y después de un periodo de reposo farmacológico de 3 a 5 veces la vida media del inhibidor CYP3A.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve. Se cuenta con información limitada de lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Por lo tanto, no se recomienda LORBRENA® en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada [tasa de filtración glomerular estimada absoluta (TFGe): ≥ 30 mL/min]. Se recomienda una dosis reducida de LORBRENA® en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe absoluta < 30 mL/min), p. ej., una dosis inicial de 75 mg por vía oral una vez al día (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Los datos limitados en la seguridad y eficacia de lorlatinib en pacientes de 65 años y mayores no sugieren que se requiera un ajuste en la dosificación de pacientes de edad avanzada (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de LORBRENA® en pacientes pediátricos.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

El tratamiento de la sobredosis con medicamentos consta de medidas generales de soporte. Considerando el efecto dependiente de la dosis sobre el intervalo PR, se recomienda realizar un monitoreo con ECG. No existe un antídoto para lorlatinib.

15. PRESENTACIONES

Frasco con 30 o 100 tabletas de 25 mg
Frasco con 30 o 100 tabletas de 100 mg

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Bibliografía exclusiva para el médico
No se deje al alcance de los niños
Su venta requiere receta médica
Consérvese el frasco bien cerrado.
No se use en el embarazo y la lactancia

No se use en menores de 18 años

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
y a la línea telefónica de Pfizer 800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reconocimiento de medicamento huérfano: 193300EL870115

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	11-May-23
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	19-May-23
Médico que revisó :	Diana Jaimes
Fecha de revisión:	18-May-2023
Referencia:	CDSv6.0 (11Nov20)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en la secciones: 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, 12. Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y fertilidad, 13. Dosis y vía de administración, 17. Leyendas de protección

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

LORBRENA®

Lorlatinib

Tabletas

25 mg, 100 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

LORBRENA®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Lorlatinib

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica

Cada tableta contiene:

<i>Lorlatinib</i>	25 mg	100 mg
Excipiente	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

LORBRENA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico cuyos tumores son positivos a la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) detectada mediante una prueba debidamente validada.

5. CONTRAINDICACIONES

El uso concomitante de inductores fuertes de CYP3A con lorlatinib está contraindicado debido al potencial para producir hepatotoxicidad seria (aumentos en la aspartato aminotransferasa [AST] y la alanina aminotransferasa [ALT]) (ver sección Precauciones Generales e Interacciones medicamentosas y de otro género).

Hipersensibilidad al medicamento o a los inhibidores de la tirosina cinasa, a los excipientes de la fórmula.

Embarazo y lactancia.

Menores de 18 años.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Hiperlipidemia

Se ha asociado el uso de lorlatinib con el aumento de colesterol y triglicéridos en el suero (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Se debe monitorear el colesterol y triglicéridos en el suero antes de iniciar con lorlatinib; 2, 4 y 8 semanas después de iniciar lorlatinib y periódicamente después. Se requiere iniciar o aumentar la dosis de la terapia de reducción de lípidos (ver sección Dosis y vía de administración).

Efectos sobre el sistema nervioso central

Se observaron efectos en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes que recibían lorlatinib incluidos efectos psicóticos, cambios en la función cognitiva, humor, habla y cambios en el estado mental, (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Puede que se requiera una

modificación en la dosis o la interrupción para los pacientes que experimenten efectos en el SNC (ver sección Dosis y vía de administración).

Bloqueo auriculoventricular

Se han informado eventos de prolongación del intervalo PR y bloqueo auriculoventricular (AV) en pacientes que reciben LORBRENA®. Realizar monitoreo con electrocardiogramas (ECG) antes de iniciar la administración de lorlatinib y luego de manera mensual, en especial en pacientes con afecciones que los predisponen a la aparición de eventos cardíacos clínicamente significativos. Puede ser necesario realizar una modificación de la dosis en los pacientes que desarrollen bloqueo AV (ver sección Dosis y vía de administración).

Neumonitis

Se han presentado reacciones adversas al medicamento pulmonares severas o potencialmente mortales consistentes con neumonitis con el consumo de lorlatinib (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Todo paciente que presente un empeoramiento de los síntomas respiratorios, indicativo de neumonitis (p. ej., disnea, tos y fiebre), debe someterse a una pronta evaluación para la detección de neumonitis. Se debe suspender y/o interrumpir de manera permanente la administración de lorlatinib con base en la severidad (ver sección Dosis y vía de administración).

Hipertensión

Se ha notificado hipertensión en pacientes que reciben lorlatinib (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Se debe controlar la presión arterial antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib. La presión arterial debe monitorearse después de 2 semanas y al menos una vez al mes durante el tratamiento con lorlatinib. Se debe suspender el uso de lorlatinib y reanudarlo con una dosis reducida o suspenderlo permanentemente según la gravedad (ver sección Dosis y vía de administración).

Hiperglucemia

Se ha producido hiperglucemia en pacientes que reciben lorlatinib (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Se debe evaluar la glucosa sérica en ayunas antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib y monitorearla periódicamente a partir de entonces. Se debe suspender el uso de lorlatinib y reanudarlo con una dosis reducida o suspenderlo permanentemente según la gravedad (ver sección Dosis y vía de administración).

Interacciones medicamentosas

En un estudio realizado con voluntarios sanos, el uso concomitante de lorlatinib y rifampicina, un fuerte inductor de CYP3A, se asoció con incrementos de ALT y AST sin incremento de la bilirrubina total y la fosfatasa alcalina (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). El uso concomitante de cualquier inductor fuerte de CYP3A está contraindicado (ver secciones Contraindicaciones e Interacciones medicamentosas y de otro género). Cualquier inductor fuerte de CYP3A debe interrumpirse durante al menos 3 vidas medias plasmáticas del inductor fuerte de CYP3A antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib. No se observaron cambios clínicamente significativos en las pruebas de función hepática en sujetos sanos después de recibir una combinación de lorlatinib con el inductor moderado de CYP3A modafinilo (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Fertilidad y embarazo

Con base en los datos en animales y el mecanismo de acción, existe un riesgo de daño al feto si este es expuesto a LORBRENA® (ver secciones Farmacocinética y Farmacodinamia y Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). Se debe sugerir a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras consuman LORBRENA®. En las pacientes, se requiere el empleo de un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo durante el tratamiento con LORBRENA®, dado que lorlatinib

puede volver ineficaces los anticonceptivos hormonales (ver secciones Interacciones medicamentosas y de otro género y Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia). Si la única alternativa es un método de anticoncepción hormonal, en estos casos se debe emplear también el uso de preservativos en combinación con el método hormonal. Se debe mantener la anticoncepción efectiva durante al menos 21 días luego de finalizar el tratamiento.

Durante el tratamiento con LORBRENA® y durante al menos 97 días después de la última dosis, los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad reproductiva deben emplear un método anticonceptivo efectivo, lo que incluye el uso de preservativos; del mismo modo, los pacientes de sexo masculino con parejas embarazadas deben utilizar preservativo (ver sección Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia). Es posible que la fertilidad masculina se vea comprometida durante el tratamiento con lorlatinib (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). Se aconseja que los hombres se asesoren con respecto a preservar su fertilidad antes del tratamiento.

Efectos Sobre la Capacidad para Conducir y Operar Maquinaria

Lorlatinib tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria. Se debe tener precaución al conducir y operar maquinaria, dado que los pacientes pueden presentar efectos sobre el SNC (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción masculina y femenina

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben LORBRENA®. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para pacientes mujeres durante el tratamiento con LORBRENA®, dado que lorlatinib puede volver ineficaces los anticonceptivos hormonales (ver sección Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género). Si la única alternativa es un método hormonal, entonces se debe emplear de manera adicional a este método un preservativo. La anticoncepción efectiva debe continuar por lo menos hasta 21 días después de completar el tratamiento.

Durante el tratamiento con LORBRENA® y por lo menos hasta 97 días después de la dosis final, aconsejar a los pacientes hombres con parejas mujeres en edad fértil el uso de un método efectivo de anticoncepción, incluido un preservativo, y aconsejar a pacientes hombres el uso de preservativos con parejas mujeres embarazadas.

Embarazo

Los estudios en animales demostraron toxicidad fetal y embrionaria (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). No existen datos sobre mujeres embarazadas que utilicen LORBRENA®. LORBRENA® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

No se recomienda la administración de LORBRENA® durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si lorlatinib y sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se puede excluir un riesgo para el lactante.

LORBRENA® no se debe administrar durante la lactancia. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con LORBRENA® y por 7 días después de la última dosis.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a LORBRENA® en 476 pacientes adultos con CPCNP metastásico positivo para la ALK u oncogén c-ros 1 (ROS1) que recibieron LORBRENA® 100 mg por vía oral una vez al día en el Estudio B7461001 de un solo grupo o Estudio B7461006 de fase 3 aleatorizado, abierto, controlado con activo.

La mediana de duración del tratamiento fue de 16.3 meses (rango: día 0 a 55 meses), la mediana de la edad fue de 55 años (rango: de 19 a 90 años), y 25% de los pacientes fueron mayores de 65 años. Un total de 57% de los pacientes fueron de sexo femenino, 50% de los pacientes eran de raza blanca, y 39% de los pacientes eran de raza asiática y 1% de raza negra.

Las reacciones adversas al medicamento informadas con mayor frecuencia fueron hipercolesterolemia (81.1%), hipertrigliceridemia (67.2%), edema (55.7%), neuropatía periférica (43.7%), aumento de peso (30.9%), efectos cognitivos (27.7%), fatiga (27.3%), artralgia (23.5%), diarrea (22.9%), y efectos del estado de ánimo (21.0%).

Se notificaron reacciones adversas graves al medicamento en el 7.4% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas a los medicamentos graves más frecuentes fueron los efectos cognitivos y la neumonitis.

Las reducciones de la dosis producto debido a las reacciones adversas al medicamento ocurrieron en el 20.0% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas al medicamento más comunes que llevaron a reducciones en la dosis fueron edema y neuropatía periférica. Las interrupciones permanentes del tratamiento asociadas a reacciones adversas ocurrieron en el 3.2% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas al medicamento más comunes que llevaron a la interrupción permanente fueron los efectos cognitivos, neuropatía periférica y neumonitis.

En la Tabla 5 se presentan reacciones adversas al medicamento para lorlatinib en cada clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) por orden decreciente de severidad médica.

Tabla 5. Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al medicamento
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia ^a Hipertrigliceridemia ^b Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	Efectos en el estado de ánimo ^c Efectos psicóticos ^d Alteraciones en el estado mental
Trastornos del Sistema Nervioso	Efectos cognitivos ^e Neuropatía periférica ^f Efectos en el habla ^g
Trastornos oculares	Trastornos de la visión ^h
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonitis ⁱ
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estreñimiento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración	Edema ^j Fatiga ^k
Complementarias	Aumento de peso

Los términos de eventos que representan el mismo concepto médico o afección se agruparon e informaron como una única reacción adversa al medicamento en la tabla anterior. Los términos reales informados en los estudios, hasta la fecha de corte de datos (B7461001: 14May2019; B7461006: 20Mar2020) y que contribuyen con la reacción adversa al medicamento relevante, se indican entre paréntesis, como se enumera a continuación.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al medicamento
--------------------------------------	---------------------------------

- ^a Hipercolesterolemia (incluye colesterol elevado en sangre, hipercolesterolemia).
- ^b Hipertrigliceridemia (incluye triglicéridos elevados en sangre, hipertrigliceridemia).
- ^c Efectos en el estado de ánimo (incluye trastorno afectivo, afectabilidad, agresividad, agitación, enojo, ansiedad, trastorno bipolar I, depresión, síntomas de depresión, estado depresivo, estado eufórico, irritabilidad, manía, alteraciones del ánimo, cambios del estado de ánimo, ataque de pánico, cambio de personalidad, estrés).
- ^d Efectos psicóticos (incluye delirio, alucinaciones, alucinaciones auditivas, alucinaciones visuales, trastorno esquizofreniforme).
- ^e Efectos cognitivos (incluye eventos de trastornos del sistema nervioso en la clasificación SOC: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; también incluye eventos de trastornos psiquiátricos de la clasificación SOC: trastorno de déficit de atención/hiperactividad, estado de confusión, delirios, desorientación, trastorno de lectura). Dentro de estos efectos, se informaron los términos de los trastornos del sistema nervioso de la clasificación SOC más frecuentes que los términos de trastornos psiquiátricos de la SOC.
- ^f Neuropatía periférica (incluye sensación de quemazón, disestesia, hormigueo, alteraciones de la marcha, hipoestesia, disfunción motora, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio peroneo, alteración sensorial).
- ^g Efectos en el habla (incluye disartria, habla lenta, trastornos del habla).
- ^h Trastorno de la visión (incluye diplopia, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, deterioro visual, reducción de la agudeza visual, miodesopsia).
- ⁱ Neumonitis (incluye enfermedad pulmonar intersticial, opacidad pulmonar, neumonitis).
- ^j Edema (incluye edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica, hinchazón).
- ^k Fatiga (incluye astenia, fatiga).

Descripción de las reacciones adversas al medicamento seleccionadas

Hipercolesterolemia/Hipertrigliceridemia

En estudios clínicos de pacientes con CPCNP metastásico positivo para ALK o positivo para oncogén c-ros 1 (ROS1), las reacciones adversas al medicamento que aumentaron el colesterol o triglicéridos en el suero se reportaron en 81.1% y 67.2% de los pacientes respectivamente. Las reacciones adversas al medicamento de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia tanto leves como moderadas ocurrieron en 62.8% y 47.9% de los pacientes respectivamente. Ningún paciente discontinuó el tratamiento con lorlatinib a causa de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia (ver sección Dosis y vía de administración y precauciones generales). La mediana del tiempo hasta la aparición de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia fue de 15 días. La mediana de la duración de la hipercolesterolemia y de la hipertrigliceridemia fue de 451 y 427 días respectivamente.

Efectos en el sistema nervioso central

En estudios clínicos de pacientes con CPCNP metastásico positivo para ALK o positivo para oncogén c-ros 1 (ROS1), las reacciones adversas al medicamento en el SNC fueron principalmente efectos cognitivos (27.7%), efectos en el estado de ánimo (21.0%), efectos en el habla (8.2%) y efectos psicóticos (6.9%), y por lo general fueron de naturaleza leve, transitoria y reversible mediante el retraso de la dosis y/o la reducción de la dosis (ver secciones Dosis y vía de administración y Precauciones generales). El efecto cognitivo más frecuente de cualquier grado fue el deterioro de la memoria (11.3%), y las reacciones de Grado 3 o 4 más frecuentes fueron el trastorno cognitivo y el estado de confusión (0.8% y 1.7% respectivamente). El efecto en el estado de ánimo más frecuente de cualquier grado fue ansiedad (6.5%), y las reacciones más frecuentes de Grado 3 o 4 fueron irritabilidad y depresión (0.8% y 0.4%, respectivamente). El efecto sobre el habla de cualquier grado más frecuente fue disartria (4.0%) y las reacciones de Grado 3 o 4 fueron disartria, el habla lenta y trastornos del habla (0.2% cada uno). El efecto psicótico más frecuente de cualquier grado fue alucinación (2.9%) y las reacciones más comunes de Grado 3 o 4 fueron alucinaciones auditivas y alucinaciones visuales (0.2% cada una). La mediana del tiempo hasta la aparición de efectos cognitivos, sobre el estado de ánimo, el habla y efectos psicóticos fueron de 109, 43, 49 y 23 días, respectivamente. La mediana de la duración de los efectos cognitivos, sobre el estado de ánimo, el habla, y psicóticos fueron de 223, 143, 147 y 78 días, respectivamente.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Los datos *in vitro* indican que lorlatinib se metaboliza principalmente por CYP3A4 y por la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A4, con una contribución menor de CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 y UGT1A3.

Inhibidores de CYP3A

Itraconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A, administrado en una dosis única diaria de 200 mg por 5 días, incrementó la media del Área Bajo la Curva (ABC) en 42% y la $C_{máx}$ de una dosis única diaria oral de lorlatinib de 100 mg en 24% en voluntarios sanos. La administración concomitante de lorlatinib con inhibidores de CYP3A (p. ej., boceprevir, cobicistat, conivaptán, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telaprevir, troleandomicina, voriconazol, ritonavir, paritaprevir en combinación con ritonavir y ombitasvir y/o dasabuvir, y ritonavir en combinación ya sea con danoprevir, elvitegravir, indinavir, lopinavir, saquinavir o tipranavir) puede incrementar concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Productos de toronja también pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Se debe considerar un medicamento concomitante alternativo con menos potencial de inhibir el CYP3A. Si se debe administrar un fuerte inhibidor de CYP3A, se recomienda una reducción de la dosis de lorlatinib (ver sección Dosis y vía de administración).

Inductores de CYP3A

Rifampicina, un fuerte inductor de CYP3A, administrado en una dosis única diaria de 600 mg por 9 días, disminuyó la media del ABC de lorlatinib en 85% y la $C_{máx}$ en 76% para una dosis única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos; también se observaron aumentos en pruebas de función hepática (AST y ALT). La administración concomitante de lorlatinib con fuertes inductores de CYP3A (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína y hierba de San Juan) pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. El uso de un inductor fuerte de CYP3A con lorlatinib está contraindicado (ver secciones Contraindicaciones y Precauciones Generales). Se debe interrumpir la administración de todo inductor fuerte de CYP3A durante al menos 3 vidas medias plasmáticas del inductor fuerte de CYP3A antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib. No se observaron cambios clínicamente significativos en los resultados de las pruebas de función hepática después de la administración de la combinación de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib con el inductor moderado de CYP3A, modafinilo (400 mg una vez al día durante 19 días) en voluntarios sanos. El uso concomitante de modafinilo no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de lorlatinib.

Inhibidores de bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂ o antiácidos de acción local

El inhibidor de bomba de protones rabeprazol tuvo un efecto mínimo en la exposición plasmática de lorlatinib (Intervalo de Confianza [IC] de 90% para la proporción del ABC_{inf} , expresado como porcentaje: 97.6% - 104.3%). No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando se toma lorlatinib con inhibidores de bomba de protones, antagonistas del receptor H₂ o antiácidos de acción local.

Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas puedan verse alteradas por lorlatinib

Sustratos de CYP3A

Lorlatinib tiene un efecto neto de inducción en CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*. Lorlatinib 150 mg por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABC_{inf} en un 64% y la $C_{máx}$ en un 50% de la dosis oral única de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A). Por lo tanto, la administración concurrente de sustratos de CYP3A con índices terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros, anticonceptivos hormonales, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, debe ser evitada ya que la concentración de estos medicamentos puede ser reducida por lorlatinib.

Estudios in vitro de la inhibición y la inducción de otros CYP

Los estudios *in vitro* indicaron que es improbable que ocurran interacciones medicamentosas clínicas como resultado de la inhibición mediada por lorlatinib del metabolismo de los sustratos para CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y CYP2D6.

Los estudios *in vitro* indicaron que lorlatinib es un inhibidor de CYP2C9 y que activa el receptor X de pregnano (PXR, por sus siglas en inglés) humano, con el efecto neto *in vivo* de una inducción débil de CYP2C9. Los estudios *in vitro* también indicaron que lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo así como también un inductor de CYP3A, con el efecto neto *in vivo* de inducción. Los estudios *in vitro* también indicaron que lorlatinib es un inductor de CYP2B6 y que activa el receptor de androstano constitutivo (CAR, por sus siglas en inglés) humano y que, *in vivo*, lorlatinib es un inductor débil de CYP2B6. *In vitro*, lorlatinib tiene un potencial bajo para causar interacciones medicamentosas por inducción de CYP1A2.

El principal metabolito circulante de lorlatinib *in vitro*, mostró un potencial bajo para causar interacciones medicamentosas al inhibir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A, o al inducir CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A.

Estudios in vitro de inhibición de uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)

Los estudios *in vitro* indicaron que las interacciones medicamentosas clínicas como resultado de la inhibición mediada por lorlatinib del metabolismo de los sustratos para UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 y UGT2B15 son improbables de ocurrir. Los estudios *in vitro* indicaron que lorlatinib es un inhibidor de UGT1A1 y que activa el PXR, con el efecto neto *in vivo* de una inducción débil de UGT.

Los estudios *in vitro* indicaron que es improbable que ocurran interacciones medicamentosas clínicas como resultado de la inhibición por parte del principal metabolito circulante lorlatinib de los sustratos para UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 y UGT2B15.

Estudios in vitro con transportadores de medicamentos

Los estudios *in vitro* indicaron que las interacciones medicamentosas clínicas como resultado de la inhibición mediada por lorlatinib de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP [por sus siglas en inglés], sistémicamente), proteína de extrusión multifármaco y toxina (MATE, por sus siglas en inglés) 2K, transportador de aniones orgánicos (OAT, por sus siglas en inglés) 1 y transportador de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés) 2 son improbables de ocurrir. Los estudios *in vitro* indicaron que lorlatinib es un inhibidor de la glucoproteína P (P-gp, por sus siglas en inglés) y que activa el PXR, con el efecto neto *in vivo* de una inducción moderada. Lorlatinib puede tener el potencial de inhibir la BCRP (tracto GI), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3 en concentraciones clínicamente relevantes.

Los estudios *in vitro* indicaron que es improbable que ocurran interacciones medicamentosas clínicas como resultado de la inhibición del principal metabolito circulante de lorlatinib sobre los sustratos para P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 y MATE2K.

Estudios in vivo con transportadores de medicamentos

Un estudio de interacciones medicamentosas llevado a cabo en pacientes con CPCNP indicó que lorlatinib es un inductor moderado de la P-gp. Los sustratos de la P-gp con índice terapéutico estrecho (p. ej., digoxina) se deben usar con precaución cuando se combinen con lorlatinib debido a la posibilidad de que se produzcan concentraciones plasmáticas reducidas de estos sustratos.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Toxicidad por Dosis Repetidas

Las principales toxicidades observadas fueron inflamación en múltiples tejidos (con incrementos en glóbulos blancos) y cambios en el páncreas (con incrementos en amilasa y lipasa), sistema hepatobiliar (con incrementos en las enzimas hepáticas), sistema reproductivo masculino, sistema cardiovascular, riñones y tracto gastrointestinal, nervios periféricos y el SNC (potencial para deterioro funcional cognitivo) (aproximadamente 4.6 a 21 veces la exposición clínica humana de 100 mg basados en el ABC para todas las toxicidades). También se observaron cambios en la presión arterial y frecuencia cardíaca e incremento de los intervalos QRS y PR en animales después de una dosificación aguda (aproximadamente 2.6 veces la exposición clínica humana de 100 mg luego de una dosis única en base a la $C_{máx}$). Todos los hallazgos de los órganos objetivo a excepción de la hiperplasia del conducto hepatobiliar (aproximadamente 7.1 a 21 veces la exposición clínica humana de 100 mg en base al ABC) fueron de parcialmente a completamente reversibles.

Genotoxicidad

Lorlatinib no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames). Lorlatinib indujo micronúcleos a través de un mecanismo aneugénico en linfocitos humanos TK6 *in vitro* y en la médula ósea de ratas. La exposición de animales en el nivel de efecto no observado para la aneugenicidad fue de aproximadamente 16.5 veces la exposición clínica humana de 100 mg en base al ABC.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lorlatinib.

Toxicidad Reproductiva

Se observaron efectos en órganos reproductivos masculinos (testículos, epidídimo y próstata) en animales (aproximadamente 3.9 a 1.6 veces la exposición clínica humana de 100 mg en base al ABC). Los efectos en órganos reproductivos masculinos fueron total o parcialmente reversibles.

En estudios de toxicidad embriofetal, se observó un incremento de la embriofetalidad y disminución de la masa corporal fetal. Las anomalías morfológicas fetales incluyeron extremidades rotadas, polidactilia, gastrosquisis, malformaciones en los riñones, cabeza con forma de domo, paladar ojival y dilatación de los ventrículos cerebrales. Las dosis más bajas con efectos embriofetales en animales se correlacionan con 0.6 a 1.1 veces la exposición clínica humana de 100 mg, en base al ABC.

Fertilidad

Con base en los hallazgos de seguridad no clínicos, la fertilidad masculina se puede ver comprometida durante el tratamiento con LORBRENA®. Se desconoce si LORBRENA® tiene efectos sobre la fertilidad en mujeres. Los hombres deberían informarse sobre métodos para preservar la fertilidad antes del tratamiento.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Prueba de ALK

La detección del CPCNP positivo para ALK es necesaria para la selección de pacientes para el tratamiento con lorlatinib ya que estos son los únicos pacientes en los que se ha demostrado un beneficio. La evaluación del CPCNP positivo para ALK debe ser realizada por laboratorios que

hayan demostrado competencia en la tecnología específica que se utiliza. La realización inadecuada de la técnica utilizada puede dar lugar a resultados poco fiables de la prueba.

Dosificación recomendada

La dosis recomendada de LORBRENA® es de 100 mg por vía oral, una vez al día de manera continua. Continuar el tratamiento mientras el paciente obtenga beneficios clínicos a partir de la terapia.

LORBRENA® se puede tomar con o sin alimentos (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Se debe alentar a los pacientes a que tomen la dosis de lorlatinib aproximadamente a la misma hora cada día. Las tabletas se deben tragar enteras (no se deben masticar, triturar o dividir antes de tragarlas). No se debe ingerir ninguna tableta si estuviera rota, partida o con signos de no estar intacta.

Si el paciente pasa por alto una dosis de lorlatinib, debe tomarla apenas lo recuerde, a no ser que falten menos de 4 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada.

Modificaciones de la dosis

Puede requerirse la interrupción y/o la reducción de la dosis según la seguridad y la tolerabilidad individual. A continuación, se describen los niveles de reducción de dosis.

- Primera reducción de la dosis: 75 mg de LORBRENA® tomados vía oral, una vez al día.
- Segunda reducción de la dosis: 50 mg de LORBRENA® tomados vía oral, una vez al día.

Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con LORBRENA® si el paciente no puede tolerar una dosis única diaria por vía oral de 50 mg de LORBRENA®.

Las recomendaciones de modificación de dosis para toxicidades y para pacientes que desarrollen bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado, segundo grado, o completo se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6. Recomendación de Modificación de la Dosis de LORBRENA® para Reacciones Adversas al medicamento

Reacción Adversa al medicamento	Dosificación de LORBRENA®
Hipercolesterolemia o Hipertrigliceridemia	
<p>Hipercolesterolemia leve (colesterol entre LSN y 300 mg/dL o entre LSN y 7.75 mmol/L)</p> <p>Q</p> <p>Hipercolesterolemia moderada (colesterol entre 301 mg/dL y 400 mg/dL o entre 7.76 mmol/L y 10.34 mmol/L)</p>	<p>Iniciar o modificar una terapia de reducción de lípidos^a de acuerdo con la información para prescribir respectiva, continuar con la misma dosis de LORBRENA®.</p>
<p>Hipertrigliceridemia leve (triglicéridos entre 150 mg/dL y 300 mg/dL o 1.71 mmol/L y 3.42 mmol/L)</p> <p>Q</p> <p>Hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos entre 301 mg/dL y 500 mg/dL o 3.43 mmol/L y 5.7 mmol/L)</p>	
<p>Hipercolesterolemia severa (colesterol entre 401 mg/dL y 500 mg/dL o entre 10.35 mmol/L y 12.92 mmol/L)</p> <p>Q</p> <p>Hipertrigliceridemia severa (triglicéridos entre 501 mg/dL y 1000 mg/dL o entre 5.71 mmol/L y 11.4 mmol/L)</p>	<p>Iniciar una terapia de reducción de lípidos^a; si el paciente ya usa una terapia de reducción de lípidos, incrementar la dosis de esta terapia^a de acuerdo con la información para prescribir respectiva o cambiar a una nueva terapia de reducción de lípidos. Continuar con la misma dosis de LORBRENA® sin interrupción.</p>
<p>Hipercolesterolemia potencialmente mortal que pone en riesgo la vida (colesterol superior a 500 mg/dL o superior a 12.92 mmol/L)</p> <p>Q</p> <p>Hipertrigliceridemia potencialmente mortal que pone en riesgo la vida (triglicéridos superiores a 1000 mg/dL o superiores a 11.4 mmol/L)</p>	<p>Iniciar una terapia de reducción de lípidos^a o incrementar la dosis de esta terapia^a de acuerdo con la información para prescribir respectiva o cambiar a una nueva terapia de reducción de lípidos. Suspender el uso de LORBRENA® hasta la recuperación de hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia a niveles de severidad leve o moderada.</p> <p>Reiniciar la misma dosis de LORBRENA® y maximizar la terapia de reducción de lípidos^a de acuerdo con la información para prescribir respectiva.</p> <p>Si se repite la hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia severa a pesar de una terapia máxima de reducción de lípidos^a de acuerdo con la información para prescribir respectiva, reduzca la dosis de LORBRENA® en 1 nivel.</p>
Efectos en el sistema nervioso central (SNC)^{b, c}	
<p>Grado 2: Moderada</p> <p>Q</p>	<p>Interrumpir la dosis hasta que la toxicidad sea menor o igual a Grado 1. Luego reiniciar LORBRENA® con una reducción de la dosis de 1 nivel.</p>
<p>Grado 3: Severa</p>	
<p>Grado 4: Potencialmente mortal/indicación para intervención urgente</p>	<p>Interrumpir permanentemente LORBRENA®.</p>
Neumonitis	
<p>Grado 1: Leve</p> <p>Q</p>	<p>Interrumpir la administración de lorlatinib hasta que los síntomas regresen a un estado inicial y se debe considerar iniciar tratamiento con corticoesteroides. Reiniciar la administración de lorlatinib en 1 nivel de dosis reducido.</p>
<p>Grado 2: Moderada</p>	
<p>Grado 3: Severa</p>	<p>Interrumpir de manera permanente la administración de lorlatinib en caso de recurrencia o fracaso en la recuperación de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis después de 6 semanas de interrupción de lorlatinib y tratamiento con esteroides.</p>
<p>Grado 3: Severa</p>	<p>Interrumpir de manera permanente la administración de lorlatinib.</p>

Tabla 6. Recomendación de Modificación de la Dosis de LORBRENA® para Reacciones Adversas al medicamento

Reacción Adversa al medicamento	Dosificación de LORBRENA®
<p>Q</p> <p>Grado 4: Potencialmente mortal/indicación para intervención urgente</p>	
Prolongación del intervalo PR/Bloqueo auriculoventricular (AV)	
Bloqueo AV de primer grado: Asintomático	Continuar con la administración de lorlatinib con la misma dosis sin interrumpir. Considerar los efectos de los medicamentos concomitantes y evaluar y corregir los desequilibrios electrolíticos que puedan prolongar el intervalo PR. Monitorear de cerca los ECG/síntomas posiblemente relacionados con un bloqueo cardiaco.
Bloqueo AV de primer grado: Sintomático	Interrumpir la administración de lorlatinib. Considerar los efectos de los medicamentos concomitantes y evaluar y corregir los desequilibrios electrolíticos que puedan prolongar el intervalo PR. Monitorear de cerca el ECG/síntomas posiblemente relacionados con el bloqueo AV. Si los síntomas se resuelven, reiniciar la administración de lorlatinib en 1 nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Asintomático	Interrumpir la administración de lorlatinib. Considerar los efectos de los medicamentos concomitantes y evaluar y corregir los desequilibrios electrolíticos que puedan prolongar el intervalo PR. Monitorear de cerca el ECG/síntomas posiblemente relacionados con un bloqueo cardiaco. Si el siguiente ECG no muestra un bloqueo AV de segundo grado, reiniciar la administración de lorlatinib en 1 nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Sintomático	Interrumpir la administración de lorlatinib. Considerar los efectos de los medicamentos concomitantes y evaluar y corregir los desequilibrios electrolíticos que puedan prolongar el intervalo PR. Referir a observación y monitoreo cardiaco. Considerar la colocación de un marcapasos en caso de que el bloqueo AV sintomático persista. Si los síntomas y el bloqueo AV de segundo grado se resuelven o si los pacientes presentan reversión a un estado de bloqueo AV de primer grado asintomático, reiniciar la administración de lorlatinib en 1 nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV completo	Interrumpir la administración de lorlatinib. Considerar los efectos de los medicamentos concomitantes y evaluar y corregir los desequilibrios electrolíticos que puedan prolongar el intervalo PR. Referir a observación y monitoreo cardiaco. Se puede indicar la colocación de un marcapasos en caso de síntomas severos asociados a un bloqueo AV. En caso de que el bloqueo AV no se resuelva, se puede considerar la colocación de un marcapasos permanente. Si se realiza la colocación del marcapasos, reiniciar la administración de lorlatinib con la dosis completa. Si no se coloca el marcapasos, reiniciar la administración de lorlatinib en 1 nivel de dosis reducido solamente cuando los síntomas se resuelvan y el intervalo PR sea menor que 200 mseg.
Hipertensión	
Grado 3 (PAS mayor o igual a 160 mmHg o PAD mayor o igual a 100 mmHg; se indica intervención médica; más de un medicamento antihipertensivo, o terapia más intensiva que la indicada anteriormente)	<p>Suspenda LORBRENA® hasta que la hipertensión se haya recuperado a Grado 1 o menos (PAS menos de 140 mmHg y PAD menos de 90 mmHg), luego reanude LORBRENA® a la misma dosis.</p> <p>Si la hipertensión de Grado 3 reaparece, suspenda LORBRENA® hasta que se recupere a Grado 1 o menos y reanude con una dosis reducida.</p> <p>Si no se puede lograr un control adecuado de la hipertensión con un tratamiento médico óptimo, suspenda LORBRENA® de forma permanente.</p>
Grado 4 (consecuencias potencialmente mortales, se indica intervención urgente)	<p>Suspenda LORBRENA® hasta que se recupere a Grado 1 o menos y reanude con una dosis reducida o suspenda LORBRENA® de forma permanente.</p> <p>Si la hipertensión de Grado 4 reaparece, suspenda LORBRENA®</p>

Tabla 6. Recomendación de Modificación de la Dosis de LORBRENA® para Reacciones Adversas al medicamento

Reacción Adversa al medicamento	Dosificación de LORBRENA®
	de forma permanente.
Hiperglucemia	
Grado 3 <u>Q</u> Grado 4 (hiperglucemia persistente superior a 250 mg/dL a pesar de la terapia hipoglucemiante óptima)	Suspenda LORBRENA® hasta que la hiperglucemia esté adecuadamente controlada, luego reanude LORBRENA® con la siguiente dosis inferior. Si no se puede lograr un control hiperglucémico adecuado con un tratamiento médico óptimo, suspenda LORBRENA® de forma permanente.
Otras reacciones adversas al medicamento^c	
Grado 1 <u>Q</u> Grado 2	Considerar no modificar la dosis o reducirla en 1 nivel, según indicación clínica.
Mayor o igual a Grado 3	Interrumpir LORBRENA® hasta que los síntomas se reduzcan o igualen a Grado 2 o a valores iniciales. Luego reiniciar LORBRENA® con una reducción de la dosis de 1 nivel.

Abreviaturas: SNC = Sistema Nervioso Central, CTCAE = Criterio de Terminología Común para Eventos Adversos; PAD = presión arterial diastólica; PAS = presión arterial sistólica; ECG = electrocardiograma; HMG Coa = 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; LSN = Límite Superior Normal.

^a La terapia de reducción de lípidos puede incluir: Inhibidor de HMG CoA reductasa, ácido nicotínico, ácido fibrico o éster de ácidos grasos de omega 3.

^b Ejemplos de efectos en el SNC abarcan efectos psicóticos y cambios en la cognición, estado de ánimo, estado mental, o el habla (ver sección Precauciones Generales y Reacciones secundarias y adversas).

^c Las categorías de grado están basadas en las clasificaciones de CTCAE.

Inhibidores fuertes del citocromo P-450 (CYP)3A

El uso concurrente de LORBRENA® con inhibidores fuertes de CYP3A puede incrementar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Debe considerarse un medicamento concomitante alternativo con menos potencial para inhibir CYP3A (ver Interacciones medicamentosas y de otro género y Farmacocinética y farmacodinamia). Si un inhibidor fuerte de CYP3A debe administrarse de manera concomitante, la dosis inicial diaria de 100 mg de LORBRENA® debe reducirse a una dosis diaria de 75 mg. Si se suspende el uso de un inhibidor fuerte de CYP3A, debe retomarse la dosis de LORBRENA® utilizada previa al inicio del inhibidor fuerte de CYP3A y después de un periodo de reposo farmacológico de 3 a 5 veces la vida media del inhibidor CYP3A.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve. Se cuenta con información limitada de lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Por lo tanto, no se recomienda LORBRENA® en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada [tasa de filtración glomerular estimada absoluta (TFGe): ≥ 30 mL/min]. Se recomienda una dosis reducida de LORBRENA® en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe absoluta < 30 mL/min), p. ej., una dosis inicial de 75 mg por vía oral una vez al día (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Los datos limitados en la seguridad y eficacia de lorlatinib en pacientes de 65 años y mayores no sugieren que se requiera un ajuste en la dosificación de pacientes de edad avanzada (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de LORBRENA® en pacientes pediátricos.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

El tratamiento de la sobredosis con medicamentos consta de medidas generales de soporte. Considerando el efecto dependiente de la dosis sobre el intervalo PR, se recomienda realizar un monitoreo con ECG. No existe un antídoto para lorlatinib.

13. PRESENTACIONES

Frasco con 30 o 100 tabletas de 25 mg
Frasco con 30 o 100 tabletas de 100 mg

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Bibliografía exclusiva para el médico
No se deje al alcance de los niños
Su venta requiere receta médica
Consérvese el frasco bien cerrado.
No se use en el embarazo y la lactancia
No se use en menores de 18 años

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
y a la línea telefónica de Pfizer 800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reconocimiento de medicamento huérfano: **193300EL870115**

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	11-May-23
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	19-May-23
Médico que revisó :	Diana Jaimes
Fecha de revisión:	18-May-2023
Referencia:	CDSv6.0 (11Nov20)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en la secciones: 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, 12. Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y fertilidad, 13. Dosis y vía de administración, 17. Leyendas de protección