

TIGIFY
LORLATINIB
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de TIGIFY 25 mg contiene:

LORLATINIB 25 mg.

Excipientes: Celulosa Microcristalina 143.325 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 71.675 mg, Almidón Glicolato Sódico 7.500 mg, Estearato de Magnesio 2.500 mg, Opadry II 33G200010 Marrón (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 7.500 mg.

Cada comprimido recubierto de TIGIFY 100 mg contiene:

LORLATINIB 100 mg.

Excipientes: Celulosa Microcristalina 355.540 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 177.800 mg, Almidón Glicolato Sódico 20.000 mg, Estearato de Magnesio 13.330 mg, Opadry II 33G200003 Lavanda (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 20.000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, código ATC: L01XE44

INDICACIONES

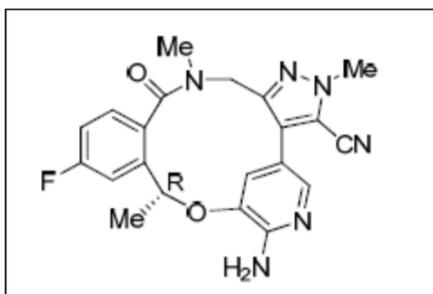
TIGIFY está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) avanzado, cuyos tumores son positivos para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés).

TIGIFY está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) avanzado, cuyos tumores son positivos para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés), que fueron previamente tratados con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa (TKI por sus siglas en inglés).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DESCRIPCIÓN

TIGIFY (lorlatinib) es un inhibidor de la quinasa para administración oral. La fórmula molecular es $C_{21}H_{19}FN_6O_2$ (forma anhidra) y tiene un peso molecular de 406,41 daltons. El nombre químico es (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-4,8-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11] benzoxadiazaciotetradecina-3-carbonitrilo.



Lorlatinib es un polvo blanco o blanquizco con un pKa de 4,92. La solubilidad de lorlatinib en un medio acuoso decae en el rango de pH de 2,55 a pH 8,02 de 32,38 mg/ml a 0,17 mg/ml. El log del coeficiente de distribución (octanol/agua) a un pH 9 es 2,45.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Lorlatinib es un inhibidor de la quinasa que tiene actividad *in vitro* contra las quinasas ALK y ROS1, como también contra las TYK1, FER, FPS, TRKA, TRKB, TRKC, FAK, FAK2 y ACK. Lorlatinib demostró tener actividad *in vitro* contra múltiples formas mutantes de la enzima ALK, incluso algunas mutaciones detectadas en tumores en el momento de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con crizotinib y otros inhibidores de la ALK.

En ratones a los que se les habían implantado por vía subcutánea tumores que tenían fusiones del gen EML4 con ALK variante 1 o mutaciones de la ALK, incluso las mutaciones G1202R e I1171T detectadas en los tumores en el momento de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con inhibidores de la ALK, la administración de lorlatinib tuvo actividad antitumoral. Lorlatinib también demostró tener actividad antitumoral y prolongó la supervivencia en ratones que tenían implantes intracraneales de líneas de células de tumores impulsados por la ALK EML4. La actividad antitumoral general de lorlatinib en modelos *in vivo* fue dependiente de la dosis y se correlacionó con la inhibición de la fosforilación.

Farmacodinamia

Relación entre la exposición y la respuesta

Sobre la base de los datos del Estudio B7461001, se observaron relaciones entre la exposición y la respuesta para la hipercolesterolemia de grado 3 o 4 y para cualquier reacción adversa de grado 3 o 4 con exposiciones en estado estacionario alcanzadas con la dosis recomendada, con mayor probabilidad de recurrencia de reacciones adversas con una mayor exposición al lorlatinib.

Electrofisiología cardíaca

En 295 pacientes tratados con TIGIFY con la posología recomendada de 100 mg una vez al día a los que se les realizó un ECG en el Estudio B7461001, el cambio medio máximo respecto del nivel inicial para el intervalo PR fue de 16,4 ms (intervalo de confianza [IC] del 90% bilateral 19,4 ms). Entre los 284 pacientes con un intervalo PR < 200 ms al inicio, 14% tuvo una prolongación del intervalo PR de ≥ 200 ms después de iniciar el tratamiento con TIGIFY. La prolongación del intervalo PR se produjo de manera dependiente de la dosis. Se observó bloqueo auriculoventricular en 1% de los pacientes.

En 275 pacientes que recibieron TIGIFY con la posología recomendada en la parte destinada a estimar la actividad en el Estudio B7461001, no se detectaron incrementos medios importantes respecto del nivel inicial en el intervalo QTcF (es decir, > 20 ms).

Farmacocinética

La concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de lorlatinib en estado estacionario aumenta de manera proporcional y el ABC aumentó apenas un poco menos que de manera proporcional en todo el rango de dosis de 10 mg a 200 mg por vía oral una vez al día (0,1 a 2 veces la dosis recomendada). Con la posología recomendada, la $C_{m\acute{a}x}$ media (% del coeficiente de variación [CV]) fue 577 ng/ml (42%) y el ABC_{0-24h} fue 5650 n·h/ml (39%) en los pacientes con cáncer. El clearance oral de lorlatinib aumentó en estado estacionario comparado con la dosis única, lo que indica una autoinducción.

Absorción

La mediana de la $T_{m\acute{a}x}$ de lorlatinib fue 1,2 horas (0,5 a 4 horas) después de la administración de una dosis única oral de 100 mg y 2 horas (0,5 a 23 horas) después de la administración de 100 mg por vía oral una vez al día en estado estacionario.

La biodisponibilidad absoluta es 81% (IC del 90% - 75,7%; 86,2%) después de la administración oral, comparada con la administración intravenosa.

Efecto de los alimentos

La administración de TIGIFY con una comida con alto contenido de grasas y calorías (aproximadamente 1000 calorías, distribuidas en 150 calorías de origen proteico, 250 calorías de carbohidratos y 500 a 600 calorías de grasas) no tiene un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de lorlatinib.

Distribución

In vitro, lorlatinib se unió en un 66% a las proteínas plasmáticas en una concentración de 2,4 μ M. La relación sangre a plasma fue de 0,99. El volumen de distribución (V_{ss}) medio (CV%) en estado estable fue 305 l (28%) tras la administración de una dosis intravenosa única.

Eliminación

La semivida plasmática promedio ($t_{1/2}$) de lorlatinib fue de 24 horas (40%) después de una dosis oral única de 100 mg de TIGIFY. El clearance oral medio (CL/F) fue de 11 l/h (35%) después de una dosis oral única de 100 mg y aumentó a 18 l/h (39%) en estado estable, lo que indica una autoinducción.

Metabolismo

In vitro, lorlatinib se metaboliza, principalmente a través del CYP3A4 y de la enzima UGT1A4, con un aporte menor del CYP2C8, CYP2C19 CYP3A5 y la UGT1A3.

En plasma, un metabolito ácido benzoico (M8) de lorlatinib, que es el resultado de la descomposición oxidativa de los enlaces amida y éter aromático, representó el 21% de la radioactividad circulante en un estudio de equilibrio de masas [^{14}C]. El metabolito de la descomposición oxidativa, M8, es farmacológicamente inactivo.

Excreción

Tras la administración de una dosis oral única de 100 g de lorlatinib marcado radioactivamente, 48% de la radioactividad se recuperó en la orina (< 1% como fármaco intacto) y 41% se recuperó en las heces (alrededor de 9% como fármaco intacto).

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de lorlatinib en función de la edad (19 a 85 años), el sexo, la raza/grupo étnico, el peso corporal, el deterioro renal leve o moderado (CLcr30 a 89 ml/min estimado mediante el método de Cockcroft-Gault), el deterioro hepático leve (bilirrubina total \leq LSN y AST > LSN o bilirrubina total > 1 a $1,5 \times$ LSN y cualquier nivel de AST), o fenotipos de metabolizador para el CYP3A5 y el CYP2C19. Se desconoce el efecto de deterioro hepático grave (bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ LSN y cualquier AST) en la farmacocinética de lorlatinib [ver *Uso en poblaciones específicas*].

Pacientes con deterioro renal grave

Tras la administración de una dosis oral única de 100 mg de TIGIFY, el ABC_{inf} de lorlatinib aumentó en un 42% en sujetos con deterioro renal grave (CLcr 15 a < 30 ml/min, estimado el método de Cockcroft Gault) en comparación con sujetos con función renal normal (CLcr ≥ 90 mL/min, estimado por el método de Cockcroft Gault). No se ha estudiado la farmacocinética de lorlatinib en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requieren hemodiálisis.

Estudios de interacción medicamentosa

Estudios clínicos y enfoques basados en modelos

Efecto de los inductores del CYP3A sobre lorlatinib

La rifampicina (un inductor fuerte del CYP3A que también activa el PXR), a 600 mg una vez al día durante 8 días (Días 1 a 8) coadministrada con una dosis única oral de 100 mg de TIGIFY el Día 8, redujo el ABC_{inf} media de lorlatinib un 85% y la $\text{C}_{\text{máx}}$ en un 76%. Se produjeron aumentos de grado 2 a 4 de la ALT y la AST dentro de los 3 días. Se observaron aumentos de grado 4 de la ALT o la AST en el 50%, aumentos de grado 3 de la ALT o la AST en 33% y aumentos de grado 2 de la ALT o la AST en 8% de los sujetos. La ALT y la AST volvieron a los límites normales dentro del término de 7 a 34 días (mediana 15 días). [ver *Interacciones*].

Efecto de inductores moderados de CYP3A sobre Lorlatinib

Modafinilo (un inductor moderado de CYP3A) disminuyó el ABC_{inf} en un 23% y disminuyó la C_{max} en un 22% de una dosis oral única de 100 mg de TIGIFY (ver *Interacciones*).

Efecto de los inhibidores fuertes del CYP3A sobre lorlatinib

Itraconazol, un inhibidor fuerte del CYP3A, aumentó el ABC_{inf} un 42% y aumentó la $\text{C}_{\text{máx}}$ un 24% de una única dosis oral de 100 mg de TIGIFY [ver *Interacciones*].

Efecto de lorlatinib sobre los sustratos del CYP3A

TIGIFY, con un régimen de 150 mg por vía oral una vez al día durante 15 días, redujo el ABC_{inf} un 64% y la $\text{C}_{\text{máx}}$ un 50% de una única dosis oral de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) [ver *Interacciones*].

Efecto del fluconazol sobre el lorlatinib:

Se prevé que el fluconazol aumente el ABC_{tau} y la $\text{C}_{\text{máx}}$ del lorlatinib en estado estacionario en un 59% y un 28%, respectivamente, después de la administración oral concomitante de 100 mg de TIGIFY una vez al día y 200 mg de fluconazol una vez al día (ver *Interacciones*).

Efecto de inhibidores moderados de CYP3A sobre lorlatinib

No se predice ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de lorlatinib en estado estacionario cuando se usa concomitantemente con verapamilo o eritromicina.

Efecto de Lorlatinib sobre los sustratos de CYP2B6: TIGIFY 100 mg por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABC_{inf} en un 25% y la $C_{máx}$ en un 27%, de una dosis única de 100 mg de bupropión (un sustrato sensible de CYP2B6).

Efecto de Lorlatinib sobre los sustratos de CYP2C9: TIGIFY 100 mg por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABC_{inf} en un 43% y la $C_{máx}$ en un 15%, de una dosis única de 100 mg de tolbutamida por vía oral (un sustrato sensible de CYP2C9).

Efecto de Lorlatinib sobre los sustratos de UGT1A: TIGIFY 100 mg por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABC_{inf} en un 45% y la $C_{máx}$ en un 28%, de una dosis única de 100 mg de acetaminofeno (un sustrato de UGT1A).

Efecto de Lorlatinib sobre los sustratos de P-gp: TIGIFY 100 mg por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABC_{inf} en un 67% y la $C_{máx}$ en un 63%, de una dosis oral única de 60 mg de fexofenadina (un sustrato de P-gp) (ver Interacciones), lo que sugiere la inducción de la actividad de P-gp.

Efecto de los agentes antiácidos sobre lorlatinib

El uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones, rabeprazol, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de lorlatinib.

Estudios in vitro

Efecto de lorlatinib sobre las enzimas CYP

El lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo y también inductor del CYP3A y que activa el PXR, cuyo efecto neto *in vivo* es la inducción. Lorlatinib induce el CYP2B6 y activa el receptor constitutivo de androstano (CAR) humano. Lorlatinib y el principal metabolito circulante, M8, no inhiben los CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o el CYP2D6. El M8 no inhibe el CYP3A.

El M8 no induce los CYP1A2, CYP2B6 o el CYP3A.

Efectos de lorlatinib en la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT)

Lorlatinib y el M8 no inhiben las UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ni UGTB15.

Efecto de lorlatinib sobre los transportadores

Estudios *in vitro* indican que el lorlatinib es un inhibidor de la glucoproteína P (P-gp) y además activa el PXR (potencial para inducir a la P-gp), con el efecto consecuente *in vivo*, siendo la inducción. Los estudios *in vitro* también indican que el lorlatinib inhibe el transportador de cationes orgánicos (OCT)1, el transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)1, y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) en el intestino. Lorlatinib no inhibe el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3, OAT1, OCT2, MATE2K ni la BCRP. El M8 no inhibe la P-gp, la BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, AT3, OCT1, OCT2, MATE1 ni MATE2K.

TOXICOLOGÍA PRECLINICA

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis con lorlatinib. Lorlatinib fue aneugénico en un ensayo *in vitro* en células linfoblastoides TK6 humanas y positivo para la formación de micronúcleos *in vivo* en la médula ósea de ratas. Lorlatinib no fue mutágeno en un ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) *in vitro*.

No se llevaron a cabo estudios específicos de fertilidad con lorlatinib. Las observaciones en los órganos reproductores masculinos surgieron en estudios de toxicidad de dosis repetidas e incluyeron menor peso de testículos, epidídimo y próstata, degeneración/atrofia de los túbulos testiculares, atrofia prostática y/o inflamación del epidídimo con 15 mg/kg/día y 7 mg/kg/día en ratas y perros, respectivamente (aproximadamente, 8 y 2 veces, respectivamente, la exposición humana con la dosis recomendada de 100 mg sobre la base del ABC). Los efectos sobre los órganos reproductores masculinos fueron reversibles.

Toxicología y/o farmacología en animales

Se produjeron distensión abdominal, erupción cutánea y aumento del colesterol y los triglicéridos en animales. Estas observaciones estuvieron acompañadas de hiperplasia y dilatación de los conductos biliares en el hígado y atrofia acinar del páncreas en ratas con la dosis de 15 mg/kg/día y en perros con la dosis de 2 mg/kg/día (aproximadamente 8 y 0,5 veces, respectivamente, la exposición humana con la dosis recomendada de 100 mg sobre la base del ABC). Todos los efectos fueron reversibles dentro del período de recuperación.

ESTUDIOS CLÍNICOS

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

La eficacia de TIGIFY para el tratamiento de pacientes con CPCNP positivo para ALK que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica se estableció en un estudio multicéntrico abierto, aleatorizado, controlado con activos (estudio B7461006; NCT03052608). Se requería que los pacientes tuvieran un estado funcional ECOG de 0-2 y CPCNP positivo para ALK según lo identificado por el ensayo VENTANA ALK (D5F3) CDx. Fueron elegibles pacientes neurológicamente estables con metástasis en el SNC asintomáticas tratadas o no tratadas, incluidas metástasis leptomeníngeas. Se requirió que los pacientes hubieran terminado la radioterapia, al menos 2 semanas (para radiación estereotáctica o parcial) o 4 semanas (para irradiación total del cerebro) antes de la aleatorización. Se excluyeron los pacientes con afecciones psiquiátricas agudas o crónicas graves, incluidas ideas o conductas suicidas recientes (durante el último año) o activas.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir TIGIFY 100 mg 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 (asiático frente a no asiático) y la presencia o ausencia de metástasis en el SNC al inicio del estudio. El tratamiento en ambos grupos se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. La principal variable de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según lo determinado por la Revisión Central Independiente Ciega (BICR) de acuerdo con los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) versión 1.1 (v1.1). Las variables de resultado de eficacia adicionales fueron la supervivencia general (SG) y los datos relacionados con la evaluación del tumor por BICR, incluida la tasa de respuesta general (ORR) y la duración de la respuesta (DOR). En pacientes con metástasis en el SNC mensurables al inicio del estudio, las variables de resultado adicionales fueron la tasa de respuesta general intracraneal (IC-ORR) y la duración de la respuesta intracraneal (IC-DOR) por BICR.

Un total de 296 pacientes fueron asignados al azar a TIGIFY (n=149) o crizotinib (n=147). Las características demográficas de la población general del estudio fueron: mediana de edad de 59 años (rango: 26 a 90 años), edad \geq 65 años (35%), 59% mujeres, 49% caucásicos, 44% asiáticos y 0,3% afro. El estado funcional ECOG al inicio del estudio fue de 0 o 1 en el 96% de los pacientes. La mayoría de los pacientes tenían adenocarcinoma (95%) y nunca fumaron (59%). Las metástasis del SNC estaban presentes en el 26% (n=78) de los pacientes: de estos, 30 pacientes tenían lesiones mensurables del SNC.

Los resultados de eficacia del estudio B7461006 evaluados por BICR se resumen en la Tabla 1 y la Figura 1. Los resultados demostraron una mejora significativa en la SLP para el grupo de TIGIFY sobre el grupo de crizotinib. Al momento del punto de corte de datos, los datos de SG no estaban completos.

Tabla 1 Resultados de eficacia en el estudio B7461006 (CROWN)

Parámetro de Eficacia	TIGIFY N=149	Crizotinib N=147
Supervivencia libre de Progresión		
Número de eventos, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Progresión de la enfermedad, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
Muerte, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Mediana, meses (IC 95%) ^a	NE (NE, NE)	9,3 (7,6; 11,1)
Cociente de riesgo (IC 95%) ^b	0.28 (0.19, 0.41)	
Valor - p [*]	<0.0001	
Tasa de respuesta global		
Tasa de respuesta global (IC 95%) ^c	76% (68, 83)	58% (49, 66)
Respuesta completa	3%	0%
Respuesta parcial	73%	58%
Duración de la respuesta		
Número de pacientes que respondieron, n	113	85
Mediana, meses (Rango)	NE (0.9, 31.3)	11 (1.1, 27.5)
Duración de la respuesta \geq 6 meses, n (%)	101 (89%)	53 (62%)
Duración de la respuesta \geq 12 meses, n (%)	79 (70%)	23 (27%)
Duración de la respuesta \geq 18 meses, n (%)	34 (30%)	9 (11%)

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

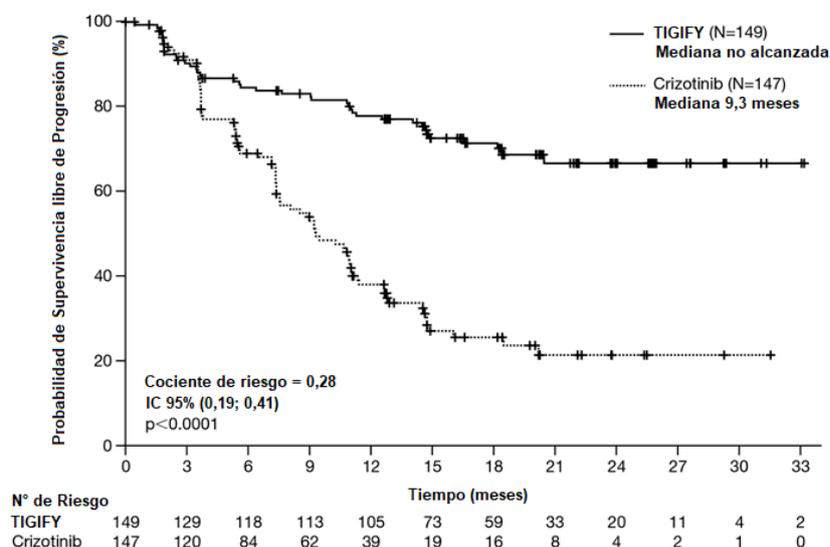
* Valor p basado en una prueba de rango logarítmico estratificada unilateral.

^a Basado en el método de Brookmeyer y Crowley.

^b Cociente de riesgos basada en el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

^c Usar método exacto basado en distribución binomial.

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión por BICR en el estudio B7461006 (CROWN)



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 del estudio según lo evaluado por BICR.

Tabla 2: Tasa de respuesta intracraneal en pacientes con lesiones intracraneales medibles en CROWN

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

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

^a Utilizando método exacto basado en distribución binomial.

CPCNP metastásico positivo para ALK previamente tratado con un inhibidor de la quinasa ALK

Se demostró la eficacia de TIGIFY en un subgrupo de pacientes con CPCNP metastásico positivo para ALK previamente tratados con uno o más inhibidores de la quinasa ALK que se enrolaron en un estudio no aleatorizado, de búsqueda de dosis, múltiples cohortes y multicéntrico para estimar la actividad (Estudio 7461001; NCT01970865). Los pacientes incluidos en este subgrupo debían tener enfermedad metastásica, con al menos 1 lesión de referencia mensurable de acuerdo con los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos RECIST v.1.1, estado funcional del ECOG de 0 a 2, y reorganización documentada de la ALK en el tejido tumoral determinada mediante un ensayo de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o inmunohistoquímica (ICH), y debían recibir 100 mg de TIGIFY por vía oral una vez al día. Fueron elegibles los pacientes con metástasis asintomáticas en el SNC, incluso los pacientes que tomaban una dosis estable o decreciente de esteroide dentro de las 2 semanas previas al ingreso al estudio. Se excluyó a los pacientes con enfermedades psiquiátricas graves, agudas o crónicas, tales como ideación o conducta suicida. Además, para los pacientes con CPCNP metastásico positivo para ALK, se especificó el grado y el tipo del tratamiento previo de cada cohorte en particular (ver la Tabla 3). Las principales medidas del resultado fueron la tasa de respuesta global (ORR) y la ORR intracraneal de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 evaluada por un comité de Revisión Central Independiente [Independent Central Review (ICR)]. Se combinaron los datos de todos los subgrupos enumerados en la Tabla 3. Otras medidas del resultado de la eficacia fueron la duración de la respuesta (DOR) y la DOR intracraneal.

Se enroló a un total de 215 pacientes en los subgrupos de la Tabla 3. La distribución de los pacientes por tipo y grado del tratamiento previo se incluye en la Tabla 3. Las características demográficas de los 215 pacientes fueron: 59% mujeres, 51% de raza blanca, 34% de raza asiática, y la mediana de edad fue de 53 años (29 a 85 años), con un 18% de pacientes ≥ 65 años. El estado funcional del ECOG al inicio fue 0 o 1 en 96% de los pacientes. Todos los pacientes tenían

enfermedad metastásica y 95% tenían adenocarcinoma. Un 69% de los pacientes tenían metástasis cerebrales identificadas mediante ICR; de estos, 60% habían recibido previamente radiación en el cerebro y 60% (n=89) tenían enfermedad mensurable según la ICR.

Tabla 3 Grado del tratamiento previo en el subgrupo de pacientes con CPCNP metastásico positivo para ALK previamente tratados en el Estudio B7461001

Grado del tratamiento previo	Cantidad de pacientes
Crizotinib previo sin quimioterapia previa ^a	29
Crizotinib previo y 1-2 líneas de quimioterapia previas ^a	35
Inhibidor de la ALK previo (no crizotinib), con o sin quimioterapia previa ^a	28
Dos inhibidores de la ALK previos, con o sin quimioterapia previa ^a	75
Tres inhibidores de la ALK previos, con o sin quimioterapia previa ^a	48
Total	215

Abreviaturas: ALK=quinasa de linfoma anaplásico; CPCNP = cáncer de pulmón no de células pequeñas

^a Quimioterapia administrada para la enfermedad metastásica

Los resultados de la eficacia del Estudio B7461001 se resumen en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4 Resultados de la eficacia del Estudio B7461001

Parámetro de la eficacia	Global (N=215)
Tasa de respuesta global^a (CI del 95%)^b	48% (42, 55)
Respuesta completa	4%
Respuesta parcial	44%
Duración de la respuesta	
Mediana, meses ^c (IC del 95%)	12,5 (8,4, 23,7)

Abreviaturas: CI= Intervalo de confianza; N=cantidad de pacientes

^a Por Revisión Central Independiente;

^b Usando el método exacto en base a la distribución binomial

^c Estimado según el método de Kaplan Meier

En la Tabla 5 se resumen una evaluación de la ORR intracraneal y la duración de la respuesta en las metástasis en el SNC del subgrupo de 89 pacientes del Estudio B7461001 con lesiones iniciales en el SNC medibles de acuerdo con los criterios RECIST v1.1. De estos, 56 (63%) pacientes recibieron radiación previa en el cerebro, incluso 42 pacientes (47%) que completaron la radioterapia en el cerebro al menos 6 meses antes de comenzar el tratamiento con TIGIFY.

Tabla 5 Tasa de respuesta intracraneal en pacientes con lesiones intracraneales mensurables en el Estudio B7461001

Parámetro de la eficacia	Intracraneal (N=89)
Tasa de respuesta global^a (CI del 95%)^b	60% (49, 70)
Respuesta completa	21%
Respuesta parcial	38%
Duración de la respuesta	
Mediana, meses ^c (IC del 95%)	19,5 (12, 4, NR)

Abreviaturas: CI= Intervalo de confianza; N=cantidad de pacientes; NR=No alcanzada

^a Por Revisión Central Independiente;

^b Usando el método exacto en base a la distribución binomial

^c Estimado según el método de Kaplan Meier

En los análisis exploratorios que se llevaron a cabo en subgrupos definidos en función del tratamiento previo, las tasas de respuesta a TIGIFY fueron:

- ORR = 39% (IC del 95%: 30, 48) en 119 pacientes que recibieron crizotinib y, al menos, otro inhibidor de la ALK, con o sin quimioterapia previa
- ORR = 31% (IC del 95%: 9, 61) en 13 pacientes que recibieron alectinib como único inhibidor de la ALK, con o sin quimioterapia previa
- ORR = 46% (IC del 95%: 19, 75) en 13 pacientes que recibieron ceritinib como único inhibidor de la ALK, con o sin quimioterapia previa

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Selección de los pacientes

Se deben seleccionar los pacientes para el tratamiento del CPCNP metastásico con TIGIFY, en base a la presencia de una especie de tumor positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) (ver Indicaciones y Estudios Clínicos).

Dosis recomendada

La dosis recomendada de TIGIFY es de 100 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable [ver *Farmacología clínica*].

Los comprimidos se deben ingerir enteros. No se los debe masticar, triturar ni partir. No ingiera los comprimidos si están rotos, quebrados o, en definitiva, si no están intactos.

Tome TIGIFY todos los días a la misma hora. Si olvida una dosis, tome la dosis que no tomó, a menos que deba tomar la siguiente dosis dentro de las 4 horas siguientes. No tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis que no tomó. No tome una dosis adicional si vomita después de tomar TIGIFY, pero continúe con la siguiente dosis programada.

Modificaciones de la dosis a causa de reacciones adversas

Las reducciones de la dosis que se recomiendan son:

- Primera reducción de la dosis: TIGIFY 75 mg por vía oral una vez al día
- Segunda reducción de la dosis: TIGIFY 50 mg por vía oral una vez al día

TIGIFY debe discontinuarse permanentemente en aquellos pacientes que no pueden tolerar la dosis de 50 mg por vía oral una vez al día.

En la Tabla 6 se observan las modificaciones de la posología de TIGIFY a causa de reacciones adversas.

Tabla 6 Modificaciones recomendadas de la posología de TIGIFY a causa de reacciones adversas

Reacción adversa ^a	Modificaciones de la posología
Efectos sobre el sistema nervioso central [ver <i>Advertencias y precauciones</i>]	
Grado 1	Continuar con la misma dosis o suspender la dosis hasta la recuperación al nivel inicial. Reanudar TIGIFY con la misma dosis o con una dosis reducida.
Grado 2 o Grado 3	Suspender la dosis hasta la recuperación de Grado 0 o 1. Reanudar TIGIFY con una dosis reducida.
Grado 4	Discontinuar permanentemente TIGIFY
Hiperlipidemia [ver <i>Advertencias y precauciones</i>]	
Hipercolesterolemia Grado 4 o Hipertrigliceridemia Grado 4	Suspender TIGIFY hasta la recuperación de la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia a Grado 2 o inferior. Reanudar TIGIFY con la misma dosis. En caso de recurrencia de la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia graves, reanudar TIGIFY con una dosis reducida.
Bloqueo auriculoventricular (AV) [ver <i>Advertencias y precauciones</i>]	
Bloqueo AV de segundo grado	Suspender TIGIFY hasta que el intervalo PR sea inferior a 200 ms. Reanudar TIGIFY con una dosis reducida.
Primera ocurrencia de bloqueo AV	Suspender TIGIFY hasta <ul style="list-style-type: none"> • que se coloque un marcapasos o • que el intervalo PR sea inferior a 200 ms Si se coloca un marcapasos, reanudar TIGIFY con la misma dosis. Si no se coloca un marcapasos, reanudar TIGIFY con una dosis reducida.
Bloqueo AV completo recurrente	Colocar un marcapasos o discontinuar TIGIFY en forma permanente.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis [ver <i>Advertencias y precauciones</i>]	
EPI/neumonitis de cualquier grado relacionada con la enfermedad	Discontinuar TIGIFY en forma permanente.
Hipertensión (ver <i>Advertencias y Precauciones</i>)	
Grado 3 (PAS mayor o igual a 160 mmHg o PAD mayor o igual a 100 mmHg; intervención médica indicada; más de un fármaco antihipertensivo o terapia más intensiva que la indicada anteriormente)	Suspenda TIGIFY hasta que la hipertensión se haya recuperado a Grado 1 o menos (PAS menor de 140 mmHg y PAD menor de 90 mmHg), luego reanude TIGIFY a la misma dosis.

	<p>Si la hipertensión de Grado 3 reaparece, suspenda TIGIFY hasta la recuperación 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 permanentemente TIGIFY.</p>
Grado 4 (consecuencias potencialmente mortales, se indica una intervención urgente)	<p>Suspenda TIGIFY hasta la recuperación a Grado 1 o menos, y reanude con una dosis reducida o suspenda permanentemente TIGIFY.</p> <p>Si la hipertensión de Grado 4 reaparece, suspenda permanentemente TIGIFY.</p>
Hiperglucemia (ver Advertencias y Precauciones)	
Grado 3 (más de 250 mg/dL) a pesar de la terapia anti-hiper glucémica óptima <u>O</u> Grado 4	<p>Suspenda TIGIFY hasta que la hiper glucemia esté adecuadamente controlada, luego reanude TIGIFY con la siguiente dosis más baja.</p> <p>Si no se puede lograr un control hiper glucémico adecuado con un tratamiento médico óptimo, suspenda permanentemente TIGIFY.</p>
Otras reacciones adversas	
Grado 1 <u>o</u> grado 2	Continuar TIGIFY con la misma dosis o con una dosis reducida.
Grado 3 <u>o</u> grado 4	Suspender TIGIFY hasta que se resuelvan los síntomas hasta menor o igual al Grado 2 o nivel inicial. Reanudar TIGIFY a dosis reducida

Abreviatura: AV = auriculoventricular; PAS = Presión arterial sistólica; PAD = Presión arterial diastólica.

^a Grado basado en los Criterios Terminológicos comunes para Eventos Adversos [*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*] del Instituto Nacional del Cáncer [*National Cancer Institute (NCI)*] versión 4.03

Uso concomitante de inductores fuertes o moderados de la subfamilia CYP3A

TIGIFY está contraindicado en pacientes que tomen inductores fuertes del CYP3A. Se deben discontinuar los inductores del CYP3A durante 3 semividas plasmáticas del inductor fuerte del CYP3A antes de iniciar el tratamiento con TIGIFY. Se debe evitar el uso concomitante de TIGIFY con inductores moderados del CYP3A [ver *Advertencias y precauciones, Farmacología clínica*].

Modificación de la posología en caso de tratamiento con inhibidores fuertes del CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante de TIGIFY con inhibidores fuertes del CYP3A. Si no se puede evitar el uso concomitante con un inhibidor fuerte del CYP3A, se debe reducir la dosis inicial de TIGIFY de 100 mg por vía oral una vez al día a 75 mg por vía oral una vez al día.

A los pacientes a los que se les redujo la dosis a 75 mg por vía oral una vez al día debido a las reacciones adversas y que comiencen un tratamiento con un inhibidor fuerte del CYP3A, se les debe reducir la dosis de TIGIFY a 50 mg por vía oral una vez al día.

Si se suspende el uso concomitante el inhibidor fuerte del CYP3A, se debe aumentar la dosis de TIGIFY (después de 3 semividas plasmáticas del inhibidor fuerte del CYP3A) a la dosis que se tomaba antes de iniciar el inhibidor fuerte [ver *Farmacología clínica*].

Modificación de la posología en caso de tratamiento con fluconazol

Evite el uso concomitante de TIGIFY con fluconazol (ver *Farmacología Clínica*). Si el uso concomitante es inevitable, reduzca la dosis inicial de TIGIFY de 100 mg por vía oral una vez al día a 75 mg por vía oral una vez al día (ver *Interacciones y Farmacología Clínica*).

Modificación de la posología para deterioro renal grave

Se debe reducir la dosis recomendada de TIGIFY para los pacientes con deterioro renal grave (clearance de creatinina [CLcr] de 15 a < 30 ml/min, estimado mediante el método de Cockcroft-Gault), de 100 mg a 75 mg por vía oral una vez al día (ver *Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica*).

CONTRAINDICACIONES

TIGIFY está contraindicado en pacientes que toman inductores fuertes del CYP3A debido al potencial de que se produzca hepatotoxicidad seria [ver *Advertencias y Precauciones*]

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de hepatotoxicidad seria con el uso concomitante de inductores fuertes del CYP3A

Se produjo hepatotoxicidad grave en 10 de 12 sujetos sanos que recibieron una dosis única de TIGIFY con múltiples dosis diarias de rifampicina, un inductor fuerte del CYP3A. Se observaron incrementos de grado 4 de la alanina aminotransferasa (ALT) o la aspartato aminotransferasa (AST) en 50% de los sujetos, incrementos de grado 3 de la ALT o la AST en 33% de los sujetos e incrementos de grado 2 de la ALT o la AST en 8% de los sujetos. Los incrementos de la ALT o la AST se produjeron dentro de los 3 días y volvieron a los límites normales después de una mediana de 15 días (7 a 34 días); la mediana del tiempo hasta la recuperación fue de 18 días en los sujetos con incrementos de grado 3 o 4 de la ALT o la AST y de 7 días en los sujetos con incrementos de grado 2 de la ALT o la AST.

TIGIFY está contraindicado en pacientes que toman inductores fuertes del CYP3A. Se deben discontinuar los inductores del CYP3A durante 3 semividas plasmáticas del inductor fuerte del CYP3A antes de iniciar el tratamiento con TIGIFY (ver Contraindicaciones e Interacciones).

Efectos sobre el sistema nervioso central

Se puede producir un amplio espectro de efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) en los pacientes que toman TIGIFY. Entre ellos, pueden observarse convulsiones, alucinaciones y alteraciones de la función cognitiva, del estado de ánimo (incluso ideación suicida), del habla, del estado mental y del sueño. En general, se observaron efectos sobre el SNC en 52% de los 476 pacientes que recibieron 100 mg de TIGIFY una vez al día en los estudios clínicos (ver *Reacciones adversas*). Se produjeron efectos cognitivos en 28% de los 476 pacientes; 2,9% de estos eventos fueron graves (grado 3 o 4). Se produjeron efectos sobre el estado de ánimo en 21% de los pacientes; 1,7% de estos eventos fueron graves. Se produjeron efectos sobre el habla en 11% de los pacientes; 0,6% de estos eventos fueron graves. Se produjeron alucinaciones en 7% de los pacientes; 0,6% de estos eventos fueron graves. Se produjeron alteraciones del estado mental en 1,3% de los pacientes; 1,1% de estos eventos fueron graves. Se produjeron convulsiones en 1,9% de los pacientes, a veces en conjunción con otros hallazgos neurológicos. Se produjeron trastornos del sueño en 12% de los pacientes. La mediana hasta la primera manifestación de cualquier efecto sobre el SNC fue 1,4 meses (1 día a 3,4 años). En general, 2,1% de los pacientes requirió la discontinuación permanente de TIGIFY a causa de un efecto sobre el SNC, 10% requirió la discontinuación temporaria y 8% requirió una reducción de la dosis.

Se debe suspender y reanudar la administración con la misma dosis o con una dosis reducida o discontinuar en forma permanente TIGIFY en función de la gravedad [ver *Posología y Forma de administración*].

Hiperlipidemia

Se pueden producir aumentos del colesterol y los triglicéridos séricos en los pacientes tratados con TIGIFY [ver *Reacciones adversas*]. Se produjeron aumentos de grado 3 y 4 del colesterol total en 18% y aumentos de grado 3 o 4 de los triglicéridos en 19% de los 476 pacientes que recibieron TIGIFY 100 mg una vez al día. La mediana del tiempo hasta la manifestación fue 15 días tanto para la hipercolesterolemia como para la hipertrigliceridemia. Aproximadamente, 4% y 7% de los pacientes requirió la discontinuación temporal y 1% y 3% requirió una reducción de la dosis de TIGIFY a causa del incremento del colesterol y de los triglicéridos durante el Estudio B7461001 y el Estudio B7461006, respectivamente. Ochenta y tres por ciento de los pacientes debió comenzar a tomar medicamentos hipolipemiantes, con una mediana de tiempo hasta el comienzo de esa medicación de 17 días.

Se debe iniciar o aumentar la dosis de agentes hipolipemiantes en los pacientes con hiperlipidemia. Se deben monitorear el colesterol y los triglicéridos séricos antes de iniciar el tratamiento con TIGIFY, 1 y 2 meses después de iniciar el tratamiento con TIGIFY y, posteriormente, en forma periódica. En la primera ocurrencia, se debe suspender y reanudar con la misma dosis; en caso de recurrencia, se debe reanudar con la misma dosis o con una dosis reducida de TIGIFY en función de la gravedad [ver *Posología y Forma de administración*].

Bloqueo auriculoventricular

Se pueden producir una prolongación del intervalo PR y bloqueo auriculoventricular (AV) en los pacientes tratados con TIGIFY [ver *Reacciones adversas, Farmacología clínica*]. En 476 pacientes tratados con una dosis de 100 mg de TIGIFY por vía oral una vez al día y a quienes se les había realizado un electrocardiograma (ECG) al inicio, 1,9% tuvo bloqueo AV y 0,2% tuvo un bloqueo AV de grado 3 y se le tuvo que colocar un marcapasos.

Se debe monitorear el ECG antes de iniciar el tratamiento con TIGIFY y, posteriormente, en forma periódica. Asimismo, se debe suspender y reanudar con una dosis reducida o con la misma dosis en los pacientes a los que se les coloque un marcapasos. Se debe discontinuar el tratamiento en forma permanente en caso de recurrencia en pacientes que tengan marcapasos [ver *Posología y Forma de administración*].

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Con el tratamiento con TIGIFY pueden aparecer reacciones adversas pulmonares, tales como enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis, con riesgo de muerte. Se produjo EPI/neumonitis en 1,9% de los pacientes tratados con

100 mg de TIGIFY una vez al día, incluso EPI/neumonitis grado 3 o 4 en 0,6% de los pacientes. Cuatro pacientes (0,8%) discontinuaron TIGIFY a causa de la EPI/neumonitis.

Se debe investigar de inmediato a cualquier paciente que presente empeoramiento de los síntomas respiratorios, que pueden ser indicativos de EPI/neumonitis (p.ej., disnea, tos y fiebre), para intentar detectar la presencia de EPI/neumonitis. Se debe suspender de inmediato el tratamiento con TIGIFY en los pacientes con sospecha de EPI/neumonitis. Se debe discontinuar permanentemente la administración de TIGIFY para el tratamiento de EPI/neumonitis relacionadas con el tratamiento, cualquiera sea su gravedad [ver *Posología y Forma de administración*].

Hipertensión

Se puede producir hipertensión en pacientes que reciben TIGIFY (ver Reacciones Adversas). Se produjo hipertensión en el 13% de los pacientes que recibieron 100 mg de TIGIFY una vez al día, incluyendo hipertensión de Grado 3 o 4 en el 6% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta el inicio de la hipertensión fue de 6,4 meses (1 día a 2,8 años) y el 2,3% de los pacientes interrumpieron temporalmente TIGIFY a causa de la hipertensión.

Controle la presión arterial antes de iniciar TIGIFY. Controle la presión arterial después de 2 semanas y al menos una vez al mes durante el tratamiento con TIGIFY. Suspenda y reanude con una dosis reducida o suspenda permanentemente TIGIFY según la gravedad (ver *Posología y Forma de Administración*).

Hiperglucemia

Se puede producir hiperglucemia en pacientes que reciben TIGIFY (ver Reacciones Adversas). Se produjo hiperglucemia en el 9% de los pacientes que recibieron 100 mg de TIGIFY, incluyendo hiperglucemia de grado 3 o 4 en el 3,2% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta el inicio de la hiperglucemia fue de 4,8 meses (1 día a 2,9 años) y el 0,8% de los pacientes interrumpieron temporalmente TIGIFY por hiperglucemia.

Evalúe la glucosa sérica en ayunas antes de iniciar TIGIFY y controle periódicamente a partir de entonces. Suspenda y reanude con una dosis reducida o suspenda permanentemente TIGIFY según la gravedad (ver *Posología y Forma de Administración*).

Toxicidad embrifetal

Sobre la base de las conclusiones de los estudios en animales y su mecanismo de acción, TIGIFY puede causar daño fetal si se lo administra a una mujer embarazada. La administración de lorlatinib por sonda nasogástrica a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis produjo malformaciones, aumento de las pérdidas posteriores a la implantación y aborto con concentraciones maternas iguales o inferiores a la exposición humana con la dosis recomendada de 100 mg una vez al día sobre la base del área bajo la curva (ABC).

Se les debe advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Se les debe advertir a las mujeres con capacidad de concebir que usen un método anticonceptivo no hormonal eficaz, ya que TIGIFY puede hacer que los anticonceptivos hormonales pierdan su eficacia, durante el tratamiento con TIGIFY y, al menos, durante los 6 meses posteriores a la última dosis. Se les debe advertir a los hombres que tengan parejas de sexo femenino con capacidad de concebir que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con TIGIFY y durante los 3 meses posteriores a la última dosis [ver *Interacciones, Uso en poblaciones específicas, Toxicología preclínica*].

INTERACCIONES

Efecto de otros fármacos sobre TIGIFY

Inductores fuertes del CYP3A

El uso concomitante de TIGIFY con un inductor fuerte del CYP3A redujo las concentraciones plasmáticas del lorlatinib, y esto puede reducir la eficacia de TIGIFY.

Se produjo hepatotoxicidad grave en sujetos sanos que recibieron TIGIFY con rifampicina, un inductor fuerte del CYP3A. En 12 sujetos sanos que recibieron una dosis única de 100 mg de TIGIFY con múltiples dosis diarias de rifampicina, se produjeron aumentos de la ALT o la AST de grado 3 o 4 en 83% de los sujetos y aumentos de la ALT o la AST de grado 2 en 8%. Un mecanismo posible de la hepatotoxicidad es por medio de la activación del receptor X de pregnano (PXR) que realizan TIGIFY y rifampicina, ambos agonistas del PXR. Se desconoce este riesgo de hepatotoxicidad con el uso concomitante de TIGIFY e inductores moderados del CYP3A que también sean agonistas del PXR.

TIGIFY está contraindicado en pacientes que toman inductores moderados del CYP3A. Se deben discontinuar los inductores fuertes del CYP3A durante 3 semividas plasmáticas del inductor fuerte del CYP3A antes de iniciar el tratamiento con TIGIFY.

Inductores CYP3A moderados

El uso concomitante de TIGIFY con un inductor moderado de CYP3A disminuyó las concentraciones plasmáticas de lorlatinib, lo que puede disminuir la eficacia de TIGIFY (ver *Farmacología Clínica*). Evite el uso concomitante de

inductores moderados de CYP3A con TIGIFY. Si el uso concomitante es inevitable, aumente la dosis de TIGIFY (ver Posología y Forma de Administración).

Inhibidores fuertes del CYP3A

El uso concomitante con un inhibidor fuerte del CYP3A aumentó las concentraciones plasmáticas de lorlatinib (ver Farmacología Clínica), y esto puede aumentar la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas de TIGIFY. Se debe evitar el uso concomitante de TIGIFY con un inhibidor fuerte del CYP3A. Si el uso concomitante es inevitable, se debe reducir la dosis de TIGIFY de la manera recomendada (ver *Posología y Forma de Administración*).

Fluconazol

El uso concomitante de TIGIFY con fluconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib (ver Farmacología Clínica), lo que puede aumentar la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas de TIGIFY. Evite el uso concomitante de TIGIFY con fluconazol. Si no se puede evitar el uso concomitante, reduzca la dosis de TIGIFY (ver Posología y Forma de Administración).

Efecto de TIGIFY sobre otros fármacos

Sustratos del CYP3A

El uso concomitante de TIGIFY reduce la concentración de los sustratos del CP3A (ver *Farmacología clínica*), y esto puede reducir la eficacia de estos sustratos. TIGIFY se considera un inductor moderado del CYP3A. Se debe evitar el uso concomitante de TIGIFY con sustratos del CYP3A, para los cuales cualquier cambio mínimo en la concentración puede dar origen a fallas terapéuticas serias. Si el uso concomitante es inevitable, se debe aumentar la dosis del sustrato del CYP3A de acuerdo con el prospecto aprobado del producto.

Sustratos de glicoproteína P (P-gp)

El uso concomitante de TIGIFY disminuye la concentración de sustratos de P-gp (ver Farmacología clínica), lo que puede reducir la eficacia de estos sustratos. TIGIFY se considera un inductor moderado de P-gp. Evite el uso concomitante de TIGIFY con sustratos de P-gp para los cuales los cambios mínimos de concentración pueden conducir a fallas terapéuticas graves. Si el uso concomitante es inevitable, aumente la dosis del sustrato P-gp de acuerdo con el prospecto aprobado del producto.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del riesgo

Sobre la base de las conclusiones de los estudios en animales y su mecanismo de acción [ver *Farmacología clínica*], TIGIFY puede causar daño embrifetal si se lo administra a una mujer embarazada. No se dispone de datos sobre la administración de TIGIFY a mujeres embarazadas. La administración de lorlatinib por sonda nasogástrica a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis produjo malformaciones, aumento de las pérdidas posteriores a la implantación y aborto con concentraciones maternas iguales o inferiores a la exposición humana con la dosis recomendada de 100 mg una vez al día sobre la base del área bajo la curva (ABC). Se les debe advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo de base estimado de desarrollar defectos congénitos importantes y aborto espontáneo durante el embarazo reconocido clínicamente es de 2 a 4% y de 15 a 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

Se llevaron a cabo estudios preliminares sobre desarrollo embrifetal para investigar la administración de lorlatinib durante el período de organogénesis en ratas y conejos. En los conejos, la administración de lorlatinib produjo aborto y pérdida total de la preñez con dosis de 15 mg/kg (aproximadamente, 3 veces la exposición humana con la dosis recomendada de 100 mg) o más. Con una dosis de 4 mg/kg (aproximadamente, 0,6 veces la exposición humana con la dosis recomendada de 100 mg), las toxicidades incluyeron aumento de las pérdidas posteriores a la implantación y malformaciones, tales como extremidades rotadas, malformación renal, cabeza en forma de huevo, paladar de arco alto, y dilatación de los ventrículos cerebrales. En las ratas, la administración de lorlatinib produjo la pérdida total de embarazos con dosis de 4 mg/kg (aproximadamente, 5 veces la exposición humana con la dosis recomendada de 100 mg) o más. Con una dosis de 1 mg/kg (aproximadamente, igual a la exposición humana con la dosis recomendada de 100 mg), hubo un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación, menor peso corporal fetal y malformaciones, tales como gastrosquisis, extremidades rotadas, dedos supernumerarios y anomalías vasculares.

Lactancia

Resumen del riesgo

No hay datos sobre la presencia de lorlatinib o de sus metabolitos en la leche humana o animal ni sobre sus efectos en el lactante o en la producción de leche. Debido al potencial de que produzca reacciones adversas serias en los lactantes, se les debe advertir a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con TIGIFY ni durante los 7 días posteriores a la última dosis.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Pruebas de embarazo

Se debe verificar que las mujeres con potencial reproductivo no estén embarazadas antes de iniciar el tratamiento con TIGIFY [ver *Uso en poblaciones específicas*].

Anticoncepción

TIGIFY puede causar daño embriofetal si se lo administra a una mujer embarazada [ver *Uso en poblaciones específicas*].

Mujeres

Se les debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo no hormonal eficaz durante el tratamiento con TIGIFY y durante al menos, 6 meses después de la última dosis. Se les debe advertir a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo no hormonal ya que TIGIFY puede hacer que los anticonceptivos hormonales pierdan su eficacia [ver *Interacciones*].

Hombres

Sobre la base de las observaciones sobre genotoxicidad, se les debe advertir a los hombres que tengan parejas de sexo femenino con potencial reproductivo que deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con TIGIFY y, al menos, durante los 3 meses posteriores a la última dosis [ver *Toxicología preclínica*]

Infertilidad

Hombres

Sobre la base de las conclusiones de los estudios animales, TIGIFY puede deteriorar temporalmente la fertilidad masculina [ver *Toxicología preclínica*].

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

De los pacientes del estudio B461001 (N=295) y del Estudio B7461006 (N=149) tratados con 100 mg de TIGIFY por vía oral una vez al día, 18% y 40% de los pacientes tenían 65 años de edad o más respectivamente. No se observaron diferencias de importancia clínica en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes más jóvenes.

Deterioro de la función hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con deterioro leve de la función hepática (bilirrubina total \leq el límite superior del intervalo normal [LSN] con niveles de AST $>$ LSN o de bilirrubina total $>$ 1 a $1,5 \times$ LSN con cualquier nivel de AST). No se estableció la dosis recomendada de TIGIFY para pacientes con deterioro moderado o grave de la función hepática [ver *Farmacología clínica*].

Deterioro de la función renal

Reducir la dosis cuando se administra TIGIFY a los pacientes con deterioro renal grave (clearance de creatinina [CLcr] de 15 a $<$ 30 ml/min, estimado mediante el método de Cockcroft-Gault) (ver Posología y Forma de Administración y Farmacología Clínica).

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con deterioro leve o moderado de la función renal (CLcr de 30 a 89 ml/min estimado mediante el método de Cockcroft-Gault). [ver *Farmacología clínica*].

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas están descritas en otras secciones del prospecto:

- Riesgo de hepatotoxicidad seria con el uso de inductores fuertes del CYP3A (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Efectos sobre el sistema nervioso central (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Hiperlipidemia (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Bloqueo auriculoventricular (ver *Advertencias y Precauciones*)

- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Hipertensión (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Hiperglucemia (ver *Advertencias y Precauciones*)

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variables, las tasas de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica.

La población de seguridad combinada descrita en la sección Advertencias y Precauciones refleja la exposición a TIGIFY en 476 pacientes que recibieron 100 mg de TIGIFY una vez al día en el Estudio B7461001 (N = 327) y el Estudio B7461006 (N = 149). De los 476 pacientes que recibieron TIGIFY, el 75% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 61% estuvo expuesto durante más de 1 año. En esta población de seguridad combinada, las reacciones adversas más frecuentes en $\geq 20\%$ de los 476 pacientes que recibieron TIGIFY fueron edema (56%), neuropatía periférica (44%), aumento de peso (31%), efectos cognitivos (28%), fatiga (27%), disnea (27%), artralgia (24%), diarrea (23%), efectos del estado de ánimo (21%) y tos (21%). Las anomalías de laboratorio de grado 3-4 más frecuentes en $\geq 20\%$ de los 476 pacientes que recibieron TIGIFY fueron hipercolesterolemia (21%) e hipertrigliceridemia (21%).

CPCNP metastásico positivo para ALK no tratado previamente (Estudio CROWN)

La seguridad de TIGIFY se evaluó en 149 pacientes con CPCNP positivo para ALK en un ensayo aleatorizado, abierto, controlado activamente para el tratamiento de pacientes con CPCNP positivo para ALK, localmente avanzado o metastásico que no habían recibido tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada (ver Estudios clínicos). La mediana de duración de la exposición a TIGIFY fue de 16,7 meses (4 días a 34,3 meses) y el 76% recibió TIGIFY durante al menos 12 meses.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 34% de los pacientes tratados con TIGIFY; las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia fueron neumonía (4,7%), disnea (2,7%), insuficiencia respiratoria (2,7%), efectos cognitivos (2,0%) y pirexia (2,0%). Las reacciones adversas mortales ocurrieron en el 3,4% de los pacientes tratados con TIGIFY e incluyeron neumonía (0,7%), insuficiencia respiratoria (0,7%), insuficiencia cardíaca aguda (0,7%), embolia pulmonar (0,7%) y muerte súbita (0,7%).

La interrupción permanente de TIGIFY debido a reacciones adversas se produjo en el 6,7% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que llevó a la suspensión permanente de TIGIFY fueron los efectos cognitivos (1,3%). Se produjeron reacciones adversas que provocaron interrupciones de la dosis en el 49% de los pacientes tratados con TIGIFY. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a interrupciones de la dosis de TIGIFY fueron hipertrigliceridemia (7%), edema (5%), neumonía (4,7%), efectos cognitivos (4,0%), efectos sobre el estado de ánimo (4,0%) e hipercolesterolemia (3,4%). En el 21% de los pacientes tratados con TIGIFY se produjeron reacciones adversas que dieron lugar a reducciones de la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a reducciones de dosis fueron edema (5%), hipertrigliceridemia (4,0%) y neuropatía periférica (3,4%).

Las tablas 7 y 8 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio más frecuentes, respectivamente, en los pacientes tratados con TIGIFY en el estudio B7461006.

Tabla 7: Reacciones adversas ($\geq 10\%$ para todos los grados CTCAE del NCI o $\geq 2\%$ para los grados 3-4) en pacientes tratados con TIGIFY en el estudio B7461006*

Reacción Adversa	TIGIFY N=149		Crizotinib N=142	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Psiquiátricos				
Efectos sobre el estado de ánimo ^a	16	2	5	0
Sistema Nervioso				
Neuropatía periférica ^b	34	2	15	0.7
Efectos cognitivos ^c	21	2	6	0
Cefalea	17	0	18	0.7
Mareos	11	0	14	0
Efectos del sueño ^d	11	1.3	10	0
Respiratorio				
Disnea	20	2.7	16	2.1
Tos	16	0	18	0
Insuficiencia respiratoria	2.7	2	0	0
Trastornos vasculares				
Hipertensión	18	10	2.1	0

Ocular Trastornos de la visión ^e	18	0	39	0.7
Gastrointestinal				
Diarrea	21	1.3	52	0.7
Náusea	15	0.7	52	2.1
Constipación	17	0	30	0.7
Vómitos	13	0.7	39	1.4
Músculo esquelético y tejido conectivo				
Artralgia	19	0.7	11	0
Mialgia ^f	15	0.7	7	0
Dolor en la espalda baja	15	0.7	11	0
Dolor en las extremidades	17	0	8	0
General				
Edema ^g	56	4	40	1.4
Aumento de peso	38	17	13	2.1
Fatiga ^h	19	1.3	32	2.8
Pirexia	17	1.3	13	1.4
Dolor en el pecho	11	1.3	14	0.7
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ⁱ	11	0.7	7.7	1.4
Neumonía	7.4	2	8.5	3.5
Bronquitis	6.7	2	2.1	0
Piel				
Erupción ^j	11	0	8.5	0

* Las reacciones adversas se clasificaron utilizando NCI CTCAE versión 4.03.

Abreviaturas: NCI CTCAE = Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer; SOC = Sistema de clasificación de órganos.

^a Efectos sobre el estado de ánimo (que incluyen trastorno afectivo, labilidad afectiva, agitación, ira, ansiedad, trastorno bipolar I, estado de ánimo deprimido, depresión, síntomas depresivos, estado de ánimo eufórico, autolesión intencional, irritabilidad, alteración del estado de ánimo, cambios de humor, estrés).

^b Neuropatía periférica (incluyendo disestesia, alteración de la marcha, hipoestesia, disfunción motora, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica).

^c Efectos cognitivos (incluidos eventos del SOC sobre Trastornos del sistema nervioso: amnesia, trastorno cognitivo, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; y también incluidos eventos del SOC sobre Trastornos psiquiátricos: estado de confusión, delirio, desorientación).

^d Efectos del sueño (incluidos insomnio, pesadillas, trastornos del sueño, sonambulismo).

^e Trastorno de la visión (que incluye diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, agudeza visual reducida, discapacidad visual, flotadores vítreos).

^f Mialgia (incluido dolor musculoesquelético, mialgia).

^g Edema (incluyendo edema, edema periférico, edema palpebral, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema periorbitario, edema periférico, hinchazón).

^h Fatiga (incluyendo astenia, fatiga).

ⁱ Infección del tracto respiratorio superior (incluida la infección del tracto respiratorio superior).

^j Erupción (incluyendo dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción).

Otras reacciones adversas clínicamente significativas que se produjeron con una incidencia entre el 1% y el 10% fueron efectos del habla (6,7%) y efectos psicóticos (3,4%).

Tabla 8 Anormalidades de laboratorio que empeoran desde el inicio en > 20% de los pacientes en el estudio B7461006

Anormalidad de laboratorio	TIGIFY N=149		Crizotinib =142	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Química				
Hipertigliceridemia ^{a,A}	95	22	27	0
Hipercolesterolemia ^{a,A}	91	19	12	0
Aumento de la creatinina ^{a,A}	81	0.7	99	2.1
Aumento del GGT ^{a,A}	52	6	41	6
Aumento del AST ^{a,A}	48	2	75	3.5
Hiperglucemia ^{a,A}	48	7	27	2.1
Aumento del ALT ^{a,A}	44	2.7	75	4.3

Anormalidad de laboratorio	TIGIFY N=149		Crizotinib =142	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todo los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Aumento del CPK ^{a,A}	39	2	64	5
Hipoalbuminemia ^{a,A}	36	0.7	61	6
Aumento de la lipasa ^{a,A}	28	7	34	5
Aumento de la fosfatasa alcalina ^{a,A}	23	0	50	0.7
Hiperpotasemia ^{a,A}	21	1.3	27	2.1
Aumento de la amilasa ^{b,A}	20	1.4	32	1.4
Hematología				
Anemia ^{a,A}	48	2	38	2.8
PTT activado ^{c,B}	25	0	14	0
Linfopenia ^{a,A}	23	2.7	43	6
Trombocitopenia ^{a,A}	23	0	7	0.7

* Calificaciones usando NCI CTCAE versión 4.03.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; CPK = creatina fosfoquinasa; GGT = gamma glutamil transferasa; NCI CTCAE = Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer; PTT = tiempo de tromboplastina parcial.

N = número de pacientes que tenían al menos uno, en la evaluación del estudio para el parámetro de interés.

^a N = 149 (TIGIFY).

^A N = 141 (crizotinib).

^b N = 148 (TIGIFY).

^B N = 135 (crizotinib).

^c N = 138 (TIGIFY).

CPCNP metastásico positivo para ALK previamente tratado

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a TIGIFY en 295 pacientes con CPCNP metastásico positivo para ALK o positivo para ROS1 que recibieron 100 mg de TIGIFY por vía oral una vez al día en el Estudio B7461001, un estudio de cohorte no comparativo (ver Estudios Clínicos). La mediana de la duración de la exposición a TIGIFY fue de 12,5 meses (1 día a 35 meses) y 52% recibieron TIGIFY durante ≥ 12 meses. Las características de los pacientes fueron una mediana de edad de 53 años (19 a 85 años), edad ≥ 65 años (18%), sexo femenino (58%), raza blanca (49%), asiáticos (37%) y estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este de 0 o 1 (96%).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron edema, neuropatía periférica, efectos cognitivos, disnea, fatiga, aumento de peso, artralgia, efectos sobre el estado de ánimo y diarrea. Del empeoramiento de los valores de laboratorio que ocurren en $\geq 20\%$ de los pacientes las anomalías de laboratorio más frecuentes fueron hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, anemia, hiperglucemia, aumento de la AST, hipoalbuminemia, aumento de la ALT, aumento de la lipasa y aumento de la fosfatasa alcalina.

Se produjeron reacciones adversas serias en 32% de los 295 pacientes. Las reacciones adversas serias notificadas con mayor frecuencia fueron neumonía (3,4%), disnea (2,7%), pirexia (2%), alteraciones del estado mental (1,4%) e insuficiencia respiratoria (1,4%). Se registraron reacciones adversas mortales en 2,7% de los pacientes, e incluyeron neumonía (0,7%), infarto de miocardio (0,7%), edema pulmonar agudo (0,3%), embolia (0,3%), oclusión de las arterias periféricas (0,3%) y disnea (0,3%). El 8% de los pacientes debieron discontinuar permanentemente TIGIFY a causa de las reacciones adversas.

Las reacciones adversas más frecuentes que dieron origen a la discontinuación permanente fueron insuficiencia respiratoria (1,4%), disnea (0,7%), infarto de miocardio (0,7%), efectos cognitivos (0,7%) y efectos sobre el estado de ánimo (0,7%). Aproximadamente 48% de los pacientes debió interrumpir la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron origen a interrupciones de la dosis fueron edema (7%), hipertrigliceridemia (6%), neuropatía periférica (5%), efectos cognitivos (4,4%), aumento de la lipasa (3,7%), hipercolesterolemia (3,4%), efectos sobre el estado de ánimo (3,1%), disnea (2,7%), neumonía (2,7%) e hipertensión (2,0%). Aproximadamente 24% de los pacientes requirieron al menos 1 reducción de la dosis a causa de las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron origen a reducciones de la dosis fueron edema (6%), neuropatía periférica (4,7%), efectos cognitivos (4,1%) y efectos sobre el estado de ánimo (3,1%).

En las tablas 9 y 10 se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio más frecuentes, respectivamente, en los pacientes tratados con TIGIFY en el Estudio B7461001.

Tabla 9 Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes del estudio B7461001*

Reacción adversa	TIGIFY (N=295)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Psiquiátricas Efectos sobre el estado de ánimo ^a	23	1,7
Sistema nervioso Neuropatía periférica ^b	47	2,7
Efectos cognitivos ^c	27	2,0
Cefalea	18	0,7
Mareos	16	0,7
Efectos sobre el habla ^d	12	0,3
Efectos sobre el sueño ^e	10	0
Respiratorias Disnea	27	5,4
Tos	18	0
Oculares Trastornos de la visión ^f	15	0,3
Gastrointestinales Diarrea	22	0,7
Náuseas	18	0,7
Estreñimiento	15	0
Vómitos	12	1
Osteomusculares y tejido conjuntivo Artralgia	23	0,7
Mialgia ^g	17	0
Dolor de espalda	13	0,7
Dolor de extremidades	13	0,3
Generales Edema ^h	57	3,1
Fatiga ⁱ	26	0,3
Aumento de peso	24	4,4
Pirexia	12	0,7
Infecciones Infección respiratoria alta ^j	12	0
Piel Erupción ^k	14	0,3

* Las reacciones adversas se calificaron usando los CTCAE del NCI versión 4.03

Abreviaturas: CTCAE del NCI: Criterios Terminológicos comunes para Eventos Adversos [*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)] del Instituto Nacional del Cáncer [*National Cancer Institute* (NCI)]; SOC: Clase de sistema orgánico

^a Efectos sobre el estado de ánimo (tales como trastornos afectivos, labilidad afectiva, agresión, agitación, ansiedad, depresión anímica, depresión, euforia, irritabilidad, manía, alteración del estado de ánimo, cambios de estado de ánimo, cambios de personalidad, estrés, ideación suicida)

^b Neuropatía periférica (incluso sensación de ardor, síndrome del túnel carpiano, disestesia, hormigueo, trastornos para caminar, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía sensorial periférica, alteraciones sensoriales)

^c Efectos cognitivos (incluso eventos provocados por trastornos del SOC sistema nervioso: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental y también eventos del SOC trastornos psiquiátricos; déficit de atención/trastorno de hiperactividad, estado confusional, delirio, desorientación, trastorno de la lectura.

^d Efectos sobre el habla (incluso afasia, disartria, habla lenta, trastorno del habla)

^e Efectos sobre el sueño (incluso sueños anormales, insomnio, pesadillas, alteraciones del sueño, hablar dormido, sonambulismo)

^f Trastornos de la visión (incluso ceguera, diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, reducción de la agudeza visual, deterioro de la visión, moscas volantes)

^g Mialgia (incluso dolor osteomuscular, mialgia)

^h Edema (incluso edema, edema periférico, edema de párpados, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema periorbital, inflamación periférica, inflamación)

ⁱ Fatiga (incluso astenia, fatiga)

^j Infección respiratoria alta (incluso infección respiratoria alta por hongos, infección respiratoria alta, infección respiratoria alta viral)

^k Erupción (incluso dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción).

Otras reacciones adversas clínicamente significativas que se registraron con una incidencia entre 1% y 10% fueron alucinaciones (7%).

Tabla 10 Empeoramiento de los valores de laboratorio que se observaron en $\geq 20\%$ de los pacientes del estudio B7461001*

Anormalidad de laboratorio	TIGIFY	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Bioquímica		
Hipercolesterolemia ^a	96	18
Hipertrigliceridemia ^a	90	18
Hiperglucemia ^b	52	5
Aumento de la AST ^a	37	2,1
Hipoalbuminemia ^c	33	1,0
Aumento de la ALT ^a	28	2,1
Aumento de la lipasa ^d	24	10
Aumento de la fosfatasa alcalina ^a	24	1,0
Aumento de la amilasa ^e	22	3,9
Hipofosfatemia ^a	21	4,8
Hiperpotasemia ^b	21	1,0
Hipomagnesemia ^a	21	0
Hematología		
Anemia ^b	52	4,8
Trombocitopenia ^b	23	0,3
Linfopenia	22	3,4

* Los grados se basan en los CTCAE del NCI, versión 4.03

Abreviaturas: ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa; CTCAE del NCI= Criterios Terminológicos comunes para Eventos Adversos [*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)] del Instituto Nacional del Cáncer [*National Cancer Institute* (NCI)].

N=cantidad de pacientes que tuvieron, al menos, una evaluación de un parámetro de interés durante el estudio.

^aN=292

^bN=293

^cN=291

^dN=290

^eN=284

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anamt.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIS

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

PRESENTACIONES

TIGIFY 25 mg se presenta en envases que contienen con 30 comprimidos recubiertos

TIGIFY 100 mg se presenta en envases que contienen con 30 comprimidos recubiertos

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura entre 20°C y 25 °C. Se permiten oscilaciones entre 15°C y 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.190

Elaboración y acondicionamiento primario: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Mooswaldallee 1, Freiburg, Alemania

Acondicionamiento secundario: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Procedencia: Bélgica

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono 0800-266-7902

Fecha última revisión:

LPD: 04 MAR 2021