

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lorviqua 25 mg comprimidos recubiertos con película  
Lorviqua 100 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Lorviqua 25 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de lorlatinib.

#### *Excipiente con efecto conocido*

Cada comprimido recubierto con película contiene 1,58 mg de lactosa monohidrato.

### Lorviqua 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lorlatinib.

#### *Excipiente con efecto conocido*

Cada comprimido recubierto con película contiene 4,20 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

### Lorviqua 25 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de liberación inmediata de color rosa claro y redondo (8 mm), con “Pfizer” grabado en una cara y “25” y “LLN” en la otra.

### Lorviqua 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de liberación inmediata de color rosa oscuro y ovalado (8,5 × 17 mm), con “Pfizer” grabado en una cara y “LLN 100” en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Lorviqua en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir:

- alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK; o
- crizotinib y al menos otro TKI ALK.

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con lorlatinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

### Posología

La dosis recomendada es de 100 mg de lorlatinib por vía oral una vez al día.

#### *Duración del tratamiento*

Se recomienda que el tratamiento con lorlatinib continúe mientras el paciente obtenga un beneficio clínico del tratamiento sin que se presente una toxicidad inaceptable.

#### *Dosis retrasadas u olvidadas*

Si se olvida una dosis de Lorviqua, el paciente deberá tomarla en cuanto se acuerde, a menos 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 una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

#### *Modificaciones de dosis*

Es posible que se requiera la interrupción o la reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Los niveles de reducción de la dosis de lorlatinib se resumen a continuación:

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

Lorlatinib se debe suspender de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 50 mg por vía oral una vez al día.

Las recomendaciones de modificación de dosis para toxicidades y para pacientes que presenten bloqueo auriculoventricular (AV) se proporcionan en la tabla 1.

**Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis de lorlatinib debido a reacciones adversas**

Reacción adversa <sup>a</sup>	Pauta posológica de lorlatinib
<b>Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia</b>	
Hipercolesterolemia leve (colesterol entre el LSN y 300 mg/dl o entre el LSN y 7,75 mmol/l)	Inicie o modifique el tratamiento hipolipemiente <sup>b</sup> según la ficha técnica correspondiente; continúe el tratamiento con lorlatinib a la misma dosis.
<u>Q</u>	
Hipercolesterolemia moderada (colesterol entre 301 y 400 mg/dl o entre 7,76 y 10,34 mmol/l)	
<u>Q</u>	
Hipertrigliceridemia leve (triglicéridos entre 150 y 300 mg/dl o 1,71 y 3,42 mmol/l)	
<u>Q</u>	
Hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos entre 301 y 500 mg/dl o 3,43 y 5,7 mmol/l)	

**Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis de lorlatinib debido a reacciones adversas**

<b>Reacción adversa<sup>a</sup></b>	<b>Pauta posológica de lorlatinib</b>
<p>Hipercolesterolemia grave (colesterol entre 401 y 500 mg/dl o entre 10,35 y 12,92 mmol/l)</p> <p><u>Q</u></p> <p>Hipertrigliceridemia grave (triglicéridos entre 501 y 1.000 mg/dl o 5,71 y 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup>; si el paciente ya recibe tratamiento hipolipemiante, aumente la dosis de este tratamiento<sup>b</sup> según la ficha técnica correspondiente; o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup>. Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción.</p>
<p>Hipercolesterolemia potencialmente mortal (colesterol superior a 500 mg/dl o superior a 12,92 mmol/l)</p> <p><u>Q</u></p> <p>Hipertrigliceridemia potencialmente mortal (triglicéridos superiores a 1.000 mg/dl o superiores a 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup> o aumente la dosis de dicho tratamiento<sup>b</sup> según la ficha técnica correspondiente o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup>. Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia alcancen un grado de gravedad moderado o leve.</p> <p>Reinicie el tratamiento con la misma dosis de lorlatinib mientras maximiza el tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup> según la ficha técnica correspondiente.</p> <p>Si vuelven a aparecer hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia graves a pesar del mayor tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup> según la ficha técnica correspondiente, reduzca lorlatinib en un nivel de dosis.</p>
<b>Efectos sobre el sistema nervioso central (incluidos efectos psicóticos y cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo, el estado mental o el habla)</b>	
<p>Grado 2: Moderado</p> <p><u>Q</u></p> <p>Grado 3: Grave</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la toxicidad sea menor o igual al grado 1. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.</p>
<b>Aumento de amilasa/lipasa</b>	
<p>Grado 3: Grave</p> <p><u>Q</u></p> <p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la lipasa y la amilasa vuelvan a los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<b>Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis</b>	
<p>Grado 1: Leve</p> <p><u>Q</u></p> <p>Grado 2: Moderado</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que los síntomas vuelvan a los valores iniciales y considere la posibilidad de iniciar el tratamiento con corticosteroides. Reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p> <p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib si la EPI/neumonitis reaparece o no mejora después de 6 semanas de tratamiento con lorlatinib y esteroides.</p>

**Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis de lorlatinib debido a reacciones adversas**

Reacción adversa <sup>a</sup>	Pauta posológica de lorlatinib
Grado 3: Grave  <u>Q</u>  Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada	Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.
<b>Prolongación del intervalo PR/bloqueo auriculoventricular (AV)</b>	
Bloqueo AV de primer grado: Asintomático	Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitorice cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV.
Bloqueo AV de primer grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitorice cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el AV. Si los síntomas se resuelven, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Asintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitorice cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si el siguiente ECG no muestra bloqueo AV de segundo grado, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. Si el bloqueo AV sintomático persiste, considere la colocación de un marcapasos. Si los síntomas y el bloqueo AV de segundo grado se resuelven o si los pacientes vuelven a un bloqueo AV de primer grado asintomático, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV completo	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. La colocación de un marcapasos puede estar indicada para el tratamiento de los síntomas graves asociados al bloqueo AV. Si el bloqueo AV no se resuelve, se puede considerar la colocación de un marcapasos de forma permanente.  Si se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a la dosis completa. Si no se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido únicamente cuando los síntomas se resuelvan y el intervalo PR sea inferior a 200 ms.

**Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis de lorlatinib debido a reacciones adversas**

Reacción adversa <sup>a</sup>	Pauta posológica de lorlatinib
<b>Otras reacciones adversas</b>	
Grado 1: Leve <u>Q</u>	No modifique la dosis o considere la reducción a un nivel de dosis, según se indique clínicamente.
Grado 2: Moderado	
Mayor o igual al grado 3: Grave	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que se resuelvan los síntomas a menos de/o igual al grado 2 o los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.

Abreviaturas: CTCAE = criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos;

ECG = electrocardiograma; HMG CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; NCI = Instituto Nacional del Cáncer de EEUU; LSN = límite superior de la normalidad.

<sup>a</sup> Las categorías de los grados se basan en las clasificaciones del CTCAE del NCI.

<sup>b</sup> El tratamiento hipolipemiente puede incluir: inhibidor de la HMG CoA reductasa, ácido nicotínico, derivados del ácido fibríco o ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3.

#### *Inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4/5*

El uso concomitante de lorlatinib con medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A4/5 y productos con zumo de pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5 (ver sección 4.5). Si se debe administrar de forma conjunta un inhibidor potente del CYP3A4/5, la dosis inicial de lorlatinib de 100 mg una vez al día se debe reducir a una dosis diaria de 75 mg (ver las secciones 4.5 y 5.2). Si se suspende el uso concomitante del inhibidor potente del CYP3A4/5, se debe reanudar el tratamiento con lorlatinib a la dosis utilizada antes del inicio del tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4/5 y tras un periodo de reposo farmacológico de 3 a 5 semividas del inhibidor potente del CYP3A4/5.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)*

Debido a los datos limitados en esta población, no se puede hacer una recomendación posológica para pacientes de 65 años y mayores (ver sección 5.2).

##### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal normal e insuficiencia renal leve o moderada [tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) absoluta: ≥30 ml/min]. Se recomienda una dosis reducida de lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe absoluta <30 ml/min), por ejemplo, una dosis inicial de 75 mg una vez al día por vía oral (ver sección 5.2). No se dispone de información para pacientes en diálisis renal.

##### *Insuficiencia hepática*

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de información sobre lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 5.2).

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lorlatinib en pacientes pediátricos menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Lorviqua se administra por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que tomen su dosis de lorlatinib aproximadamente a la misma hora cada día con o sin alimentos (ver sección 5.2). Los comprimidos se deben tragar enteros (no se deben masticar, triturar ni partir antes de tragarlos). No se debe tomar ningún comprimido roto, agrietado o que no esté intacto.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a lorlatinib o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5 (ver las secciones 4.4 y 4.5).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Hiperlipidemia

El uso de lorlatinib se ha relacionado con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos séricos (ver sección 4.8). La mediana de tiempo hasta la aparición de aumento grave de los niveles de colesterol y triglicéridos séricos es de 201 días (rango de 42 a 518 días) y 127 días (rango de 15 a 358 días), respectivamente. Se deben monitorizar los niveles de colesterol y triglicéridos séricos antes del inicio del tratamiento con lorlatinib; 2, 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento con lorlatinib y regularmente a partir de entonces. Inicie o aumente la dosis de los hipolipemiantes, si está indicado (ver sección 4.2).

#### Efectos sobre el sistema nervioso central

Se han observado efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) en pacientes en tratamiento con lorlatinib, incluidos efectos psicóticos y cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo, el estado mental o el habla (ver sección 4.8). Es posible que se requiera la modificación o la interrupción de la dosis en aquellos pacientes que presenten efectos sobre el SNC (ver sección 4.2).

#### Bloqueo auriculoventricular

Lorlatinib se estudió en una población de pacientes que excluyó a aquellos con bloqueo AV de segundo o tercer grado (a menos que presentaran electroestimulación) o con cualquier bloqueo AV con intervalo PR >220 ms. Se ha notificado prolongación del intervalo PR y bloqueo AV en pacientes tratados con lorlatinib (ver sección 5.2). Monitorice el electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib y mensualmente a partir de entonces, especialmente en pacientes con afecciones que predispongan a la aparición de acontecimientos cardíacos clínicamente significativos. Puede ser necesaria una modificación de la dosis en aquellos pacientes que presentan bloqueo AV (ver sección 4.2).

#### Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Se ha notificado una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes tratados con lorlatinib que tenían una evaluación al inicio del estudio y al menos una evaluación de seguimiento de la FEVI. Según los datos de los estudios clínicos disponibles, no es posible determinar una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y lorlatinib. En pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con afecciones que pueden afectar a la FEVI, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI al inicio y durante el tratamiento. En pacientes que presenten signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI.

#### Aumento de los niveles de lipasa y amilasa

Se han producido aumentos de los niveles de lipasa y/o amilasa en pacientes que recibían lorlatinib (ver sección 4.8). La mediana de tiempo hasta la aparición del aumento de los niveles de lipasa y amilasa sérica es de 70 días (rango de 7 a 696 días) y 41 días (rango de 7 a 489 días), respectivamente.

Se debe considerar el riesgo de pancreatitis en pacientes que reciben lorlatinib debido a una hipertrigliceridemia concomitante y/o un posible mecanismo intrínseco. Los pacientes deben ser controlados para detectar aumentos de los niveles de lipasa y amilasa antes del inicio del tratamiento con lorlatinib y posteriormente, de forma regular, según se indique clínicamente (ver sección 4.2).

#### Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han producido reacciones adversas pulmonares graves o potencialmente mortales compatibles con EPI/neumonitis con lorlatinib (ver sección 4.8). Se debe evaluar inmediatamente a cualquier paciente que presente un empeoramiento de los síntomas respiratorios indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos y fiebre) para detectar EPI/neumonitis. El tratamiento con lorlatinib se debe interrumpir y/o suspender permanentemente según la gravedad (ver sección 4.2).

#### Interacciones farmacológicas

En un estudio realizado en voluntarios sanos, el uso concomitante de lorlatinib y rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, se relacionó con aumentos de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) sin aumento de los niveles de bilirrubina total y fosfatasa alcalina (ver sección 4.5). El uso concomitante de un inductor potente del CYP3A4/5 está contraindicado (ver las secciones 4.3 y 4.5). 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 del CYP3A4/5, modafinilo (ver sección 4.5).

Se debe evitar la administración simultánea de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos (ver sección 4.5).

#### Fertilidad y embarazo

Durante el tratamiento con lorlatinib y durante al menos 14 semanas tras la dosis final, los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un preservativo, y los pacientes varones con parejas embarazadas deben usar preservativos (ver sección 4.6). La fertilidad masculina puede verse comprometida con el tratamiento con lorlatinib (ver sección 5.3). Los hombres deben solicitar asesoramiento sobre la preservación efectiva de su fertilidad antes del tratamiento. A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con lorlatinib. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para las mujeres durante el tratamiento con lorlatinib, puesto que lorlatinib puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales (ver las secciones 4.5 y 4.6). Si el uso de un método anticonceptivo hormonal es inevitable, entonces se debe usar un preservativo en combinación con el método hormonal. Se debe continuar el uso de anticonceptivos efectivos durante al menos 35 días tras finalizar el tratamiento (ver sección 4.6). Se desconoce si lorlatinib afecta a la fertilidad femenina.

#### Intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Sodio en dietas

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 25 mg o 100 mg. Se debe informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento se considera esencialmente "exento de sodio".



## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

### Interacciones farmacocinéticas

Los datos *in vitro* indican que lorlatinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y la uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT)1A4, y en menor medida por el CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 y la UGT1A3.

#### *Efecto de otros medicamentos sobre lorlatinib*

### Inductores del CYP3A4/5

La rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, administrada a dosis orales de 600 mg una vez al día durante 12 días, redujo el área bajo la curva ( $AUC_{inf}$ , por sus siglas en inglés) media de lorlatinib en un 85% y la  $C_{máx}$  en un 76% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos; también se observaron aumentos en la AST y la ALT. La administración concomitante de lorlatinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína y la hierba de San Juan) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. El uso de un inductor potente del CYP3A4/5 con lorlatinib está contraindicado (ver las secciones 4.3 y 4.4). No se observaron cambios clínicamente significativos en los resultados de las pruebas de función hepática después de la administración de una combinación de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib con el inductor moderado del CYP3A4/5, 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 del CYP3A4/5

Itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, administrado a dosis orales de 200 mg una vez al día durante 5 días, aumentó el  $AUC_{inf}$  media de lorlatinib en un 42% y la  $C_{máx}$  en un 24% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos. La administración concomitante de lorlatinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, boceprevir, cobicistat, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, troleandomicina, voriconazol, ritonavir y paritaprevir en combinación con ritonavir y ombitasvir y/o dasabuvir, y ritonavir en combinación con elvitegravir, indinavir, lopinavir o tipranavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Los productos con pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib y deben evitarse. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda reducir la dosis de lorlatinib (ver sección 4.2).

#### *Efecto de lorlatinib sobre otros medicamentos*

### Sustratos del CYP3A4/5

Los estudios *in vitro* indicaron que lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo, así como un inductor del CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg administrado por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{máx}$  de una dosis oral única de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) en un 61% y un 50%, respectivamente; por lo tanto, lorlatinib es un inductor moderado del CYP3A. Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos (ver sección 4.4).

### Sustratos del CYP2B6

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{máx}$  de una dosis oral única de 100 mg de bupropión (un sustrato combinado del CYP2B6 y CYP3A4) en un 49,5% y un 53%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2B6, y no es necesario

ajustar la dosis cuando se usa lorlatinib en combinación con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2B6.

#### Sustratos del CYP2C9

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de una dosis oral única de 500 mg de tolbutamida (un sustrato sensible del CYP2C9) en un 43% y un 15%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2C9, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2C9. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por el CYP2C9 (por ejemplo, anticoagulantes cumarínicos).

#### Sustratos de la UGT

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de una dosis oral única de 500 mg de acetaminofeno (también conocido como paracetamol) (un sustrato de la UGT, SULT y el CYP1A2, 2A6, 2D6 y 3A4) en un 45% y un 28%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil de la UGT, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por la UGT. Sin embargo, se debe controlar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por la UGT.

#### Sustratos de la glucoproteína P

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de una dosis oral única de 60 mg de fexofenadina (un sustrato sensible de la glucoproteína P [P-gp]) en un 67% y un 63%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor moderado de la P-gp. Los medicamentos que son sustratos de la P-gp con margen terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, dabigatrán etexilato) se deben usar con precaución en combinación con lorlatinib debido a la probabilidad de reducir las concentraciones plasmáticas de estos sustratos.

#### Estudios *in vitro* de inhibición e inducción de otras enzimas CYP

*In vitro*, lorlatinib tiene un bajo potencial de causar interacciones farmacológicas por inducción del CYP1A2.

#### Estudios *in vitro* con transportadores de fármacos diferentes a la P-gp

Los estudios *in vitro* indicaron que lorlatinib puede tener el potencial de inhibir la BCRP (tracto gastrointestinal), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3 a concentraciones clínicamente relevantes. Lorlatinib se debe utilizar con precaución en combinación con sustratos de la BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3, ya que no se pueden descartar cambios clínicamente relevantes en la exposición plasmática de estos sustratos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en varones y mujeres

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con lorlatinib. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para las mujeres durante el tratamiento con lorlatinib, puesto que lorlatinib puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales (ver las secciones 4.4 y 4.5). Si el uso de un método anticonceptivo hormonal es inevitable, entonces se debe usar un preservativo en combinación con el método hormonal. Se debe continuar el uso de anticonceptivos efectivos durante al menos 35 días tras finalizar el tratamiento.

Durante el tratamiento con lorlatinib y durante al menos 14 semanas tras la dosis final, los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un preservativo, y los pacientes varones con parejas embarazadas deben usar preservativos.

### Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad embriofetal (ver sección 5.3). No hay datos relativos al uso de lorlatinib en mujeres embarazadas. Lorlatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

No se recomienda utilizar lorlatinib durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

### Lactancia

Se desconoce si lorlatinib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Lorlatinib no debe utilizarse durante la lactancia. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con lorlatinib y durante los 7 días siguientes tras recibir la dosis final.

### Fertilidad

Según los hallazgos de seguridad no clínicos, la fertilidad masculina puede verse comprometida con el tratamiento con lorlatinib (ver sección 5.3). Se desconoce si lorlatinib afecta a la fertilidad femenina. Los hombres deben solicitar asesoramiento para la preservación efectiva de su fertilidad antes del tratamiento.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de lorlatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas ya que los pacientes pueden experimentar efectos sobre el SNC (ver sección 4.8).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron hipercolesterolemia (84,4%), hipertrigliceridemia (67,1%), edema (54,6%), neuropatía periférica (47,8%), efectos cognitivos (28,8%), cansancio (28,1%), aumento de peso (26,4%), artralgia (24,7%), efectos sobre el estado de ánimo (22,7%) y diarrea (22,7%).

Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas se produjeron en el 23,4% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la reducción de la dosis fueron edema y neuropatía periférica. La interrupción permanente del tratamiento relacionada con reacciones adversas se produjo en el 3,1% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a interrupciones permanentes fueron los efectos cognitivos y los efectos psicóticos.

### Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas que se produjeron en 295 pacientes adultos tratados con 100 mg de lorlatinib una vez al día con CPNM avanzado del estudio A.

Las reacciones adversas enumeradas en la tabla 2 se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por categorías de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes

( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) o muy raras ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 2. Reacciones adversas**

Sistema de clasificación de órganos y reacción adversa	Categoría de frecuencia	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Anemia	Muy frecuentes	15,9	5,1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Hipercolesterolemia <sup>a</sup> Hipertrigliceridemia <sup>b</sup>	Muy frecuentes Muy frecuentes	84,4 67,1	16,6 16,6
Trastornos psiquiátricos Efectos sobre el estado de ánimo <sup>c</sup> Efectos psicóticos <sup>d</sup> Cambios en el estado mental	Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes	22,7 7,8 2,0	1,7 1,0 1,7
Trastornos del sistema nervioso Efectos cognitivos <sup>e</sup> Neuropatía periférica <sup>f</sup> Cefalea Efectos sobre el habla <sup>g</sup>	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes	28,8 47,8 18,0 9,8	2,0 2,7 0,7 0,3
Trastornos oculares Trastorno de la visión <sup>h</sup>	Muy frecuentes	15,3	0,3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Neumonitis <sup>i</sup>	Frecuentes	1,4	1,0
Trastornos gastrointestinales Diarrea Náuseas Estreñimiento	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes	22,7 18,3 15,9	1,0 0,7 0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Erupción <sup>j</sup>	Muy frecuentes	14,2	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Artralgia Mialgia <sup>k</sup>	Muy frecuentes Muy frecuentes	24,7 19,3	0,7 0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Edema <sup>l</sup> Cansancio <sup>m</sup>	Muy frecuentes Muy frecuentes	54,6 28,1	2,4 0,7
Exploraciones complementarias Aumento de peso Lipasa elevada Amilasa elevada Prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Poco frecuentes	26,4 13,9 10,2 0,7	5,4 8,8 3,1 0

Las reacciones adversas que representan el mismo concepto médico o afección fueron agrupadas y se notificaron como una única reacción adversa en la tabla anterior. Los términos realmente notificados en los estudios y que contribuyen a la reacción adversa relevante se indican entre paréntesis, tal y como se detalla a continuación.

<sup>a</sup> Hipercolesterolemia (incluye colesterol sanguíneo elevado, hipercolesterolemia).

<sup>b</sup> Hipertrigliceridemia (incluye triglicéridos sanguíneos elevados, hipertrigliceridemia).

- <sup>c</sup> Efectos sobre el estado de ánimo (incluye trastorno afectivo, inestabilidad afectiva, agresividad, nerviosismo, ansiedad, estado de ánimo deprimido, depresión, estado de ánimo eufórico, irritabilidad, manía, estado de ánimo alterado, cambios de humor, cambio de personalidad, estrés).
- <sup>d</sup> Efectos psicóticos (incluye alucinaciones auditivas, alucinaciones, alucinaciones visuales).
- <sup>e</sup> Efectos cognitivos (incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos del sistema nervioso según el sistema de clasificación de órganos: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; y también incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos: trastorno por déficit de atención/hiperactividad, estado confusional, delirio, desorientación, trastorno de la lectura). Dentro de estos efectos, los términos encuadrados en trastornos del sistema nervioso se notificaron con más frecuencia que los términos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos.
- <sup>f</sup> Neuropatía periférica (incluye sensación de ardor, síndrome del túnel carpiano, disestesia, hormigueo, alteración de la marcha, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio peroneo, alteración sensorial).
- <sup>g</sup> Efectos sobre el habla (disartria, bradilalia, trastorno del habla).
- <sup>h</sup> Trastorno de la visión (incluye diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, deficiencia visual, moscas volantes).
- <sup>i</sup> Neumonitis (incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis).
- <sup>j</sup> Erupción (incluye dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción).
- <sup>k</sup> Mialgia (incluye dolor musculoesquelético, mialgia).
- <sup>l</sup> Edema (incluye edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica, hinchazón).
- <sup>m</sup> Cansancio (incluye astenia, cansancio).

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia*

Las reacciones adversas de aumento de los niveles de colesterol o triglicéridos séricos se notificaron en el 84,4% y el 67,1% de los pacientes, respectivamente. De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia en el 67,8% y el 50,5% de los pacientes, respectivamente (ver sección 4.4). La mediana del tiempo hasta el inicio de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 15 días (rango de 1 a 399 días). La mediana de la duración de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 381 y 405 días, respectivamente.

#### *Efectos sobre el sistema nervioso central*

Las reacciones adversas del SNC fueron principalmente efectos cognitivos (28,8%), efectos sobre el estado de ánimo (22,7%), efectos sobre el habla (9,8%) y efectos psicóticos (7,8%), y fueron generalmente leves, transitorios y reversibles espontáneamente al retrasar la dosis y/o reducir la dosis (ver las secciones 4.2 y 4.4). El efecto cognitivo de cualquier grado más frecuente fue el deterioro de la memoria (11,5%), y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron el efecto cognitivo y el estado confusional (0,7% en ambos casos). El efecto sobre el estado de ánimo de cualquier grado más frecuente fue la irritabilidad (6,1%), que también fue la reacción de grado 3 o 4 más frecuente (1,0%). El efecto sobre el habla de cualquier grado más frecuente fue la disartria (4,1%), y la reacción de grado 3 o 4 más frecuente fue la bradilalia (0,3%). El efecto psicótico de cualquier grado más frecuente fueron alucinaciones (3,7%) y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron alucinaciones, alucinaciones auditivas y alucinaciones visuales (0,3% en cada caso). La mediana del tiempo hasta el inicio de los efectos cognitivos, los efectos sobre el estado de ánimo, el habla y los efectos psicóticos fue de 92, 44, 42 y 23 días, respectivamente. La mediana de la duración de los efectos cognitivos, del estado de ánimo, del habla y de los efectos psicóticos fue de 224, 83, 106 y 74 días, respectivamente.

### 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 notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

El tratamiento de la sobredosis con el medicamento consiste en medidas generales de apoyo. Dado el efecto dependiente de la dosis en el intervalo PR, se recomienda monitorizar el ECG. No existe ningún antídoto para lorlatinib.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01XE44

#### Mecanismo de acción

Lorlatinib es un inhibidor competitivo de la adenosina trifosfato (ATP) selectivo de las tirosinas quinasas ALK y oncogén c-ros 1 (ROS1).

En los estudios no clínicos, lorlatinib fue un inhibidor de las actividades catalíticas de la ALK no mutada y de quinasas mutantes de la ALK clínicamente relevantes en análisis con enzimas recombinantes y en células aisladas. Lorlatinib demostró una actividad antitumoral notable en ratones portadores de xenoinjertos tumorales que expresaban fusiones de la proteína 4 asociada al microtúbulo de equinodermo (EML4) con la variante 1 de la ALK (v1), incluidas las mutaciones de la ALK L1196M, G1269A, G1202R e I1171T. Se sabe que dos de estos mutantes de la ALK, G1202R e I1171T, confieren resistencia a alectinib, brigatinib, ceritinib y crizotinib. Lorlatinib también fue capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Lorlatinib demostró actividad en ratones con implantes ortotópicos de tumores cerebrales EML4-ALK o EML4-ALK<sup>L1196M</sup>.

#### Eficacia clínica

El uso de lorlatinib en el tratamiento del CPNM avanzado ALK positivo tras el tratamiento con al menos un TKI ALK de segunda generación se investigó en el estudio A, un estudio en fase 1/2 multicéntrico de un solo grupo. Se incluyeron un total de 139 pacientes con CPNM avanzado ALK positivo tras el tratamiento con al menos un TKI ALK de segunda generación en la fase 2 del estudio. Los pacientes recibieron lorlatinib por vía oral a la dosis recomendada de 100 mg una vez al día de manera continua.

La variable principal de eficacia en la fase 2 del estudio fue la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés), incluida la intracraneal (IC)-ORR, según la revisión central independiente (ICR, por sus siglas en inglés) y de acuerdo a los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos modificados (versión 1.1 RECIST modificada). Las variables secundarias incluyeron la duración de la respuesta (DOR, por sus siglas en inglés), IC-DOR, el tiempo hasta la respuesta tumoral (TTR, por sus siglas en inglés) y la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés).

Los datos demográficos de los 139 pacientes con CPNM avanzado ALK positivo tras el tratamiento con al menos un TKI ALK de segunda generación fueron un 56% mujeres, un 48% blancos, un 38% asiáticos y la edad media fue de 53 años (rango: de 29 a 83 años) con un 16% de los pacientes  $\geq 65$  años de edad. El estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (ECOG, por sus siglas en inglés) al inicio del estudio fue 0 o 1 en el 96% de los pacientes. Las metástasis cerebrales estaban presentes al inicio del estudio en el 67% de los pacientes. De los 139 pacientes, el 20% recibió un TKI ALK previo, excepto crizotinib, el 47% recibió dos TKI ALK previos y el 33% recibió tres o más TKI ALK previos.

Los principales resultados de eficacia del estudio A se incluyen en las tablas 3 y 4.

**Tabla 3. Resultados de eficacia global en el estudio A según el tratamiento previo**

Variable de eficacia	Un TKI ALK <sup>a</sup> previo con o sin quimioterapia previa (n = 28)	Dos o más TKI ALK previos con o sin quimioterapia previa (n = 111)
Tasa de respuesta objetiva <sup>b</sup> (IC del 95%)	42,9% (24,5 - 62,8)	39,6% (30,5 - 49,4)
Respuesta completa, n	1	2
Respuesta parcial, n	11	42
Duración de la respuesta Mediana, meses (IC del 95%)	5,6 (4,2 - NA)	9,9 (5,7 - 24,4)
Supervivencia libre de progresión Mediana, meses (IC del 95%)	5,5 (2,9 - 8,2)	6,9 (5,4 - 9,5)

Abreviaturas: ALK = quinasa del linfoma anaplásico; IC = intervalo de confianza; ICR = revisión central independiente; N/n = número de pacientes; NA = no alcanzado; TKI = inhibidor de tirosina quinasa.

<sup>a</sup> Alectinib, brigatinib o ceritinib.

<sup>b</sup> Según la ICR.

**Tabla 4. Resultados de eficacia intracraneal\* en el estudio A según el tratamiento previo**

Variable de eficacia	Un TKI ALK <sup>a</sup> previo con o sin quimioterapia previa (n = 9)	Dos o más TKI ALK previos con o sin quimioterapia previa (n = 48)
Tasa de respuesta objetiva <sup>b</sup> (IC del 95%)	66,7% (29,9 - 92,5)	52,1% (37,2 - 66,7)
Respuesta completa, n	2	10
Respuesta parcial, n	4	15
Duración de la respuesta intracraneal Mediana, meses (IC del 95%)	NA (4,1 - NA)	12,4 (6,0 - NA)

Abreviaturas: ALK = quinasa del linfoma anaplásico; IC = intervalo de confianza; ICR = revisión central independiente; N/n = número de pacientes; NA = no alcanzado; TKI = inhibidor de tirosina quinasa.

\* En pacientes con al menos una metástasis cerebral cuantificable al inicio del estudio.

<sup>a</sup> Alectinib, brigatinib o ceritinib.

<sup>b</sup> Según la ICR.

En la población de eficacia global de 139 pacientes, 56 pacientes tuvieron una respuesta objetiva confirmada por la ICR y una mediana de la TTR de 1,4 meses (rango: de 1,2 a 16,6 meses). La ORR para los asiáticos fue del 49,1% (IC del 95%: 35,1 - 63,2) y del 31,5% para los no asiáticos (IC del 95%: 21,1 - 43,4). Entre los 31 pacientes con una respuesta tumoral IC y al menos una metástasis cerebral cuantificable al inicio del estudio confirmadas por ICR, la media de la IC-TTR fue de 1,4 meses (rango: de 1,2 a 16,2 meses). El IC de la ORR fue del 54,5% para los asiáticos (IC del 95%: 32,2 - 75,6) y del 46,4% para los no asiáticos (IC del 95%: 27,5 - 66,1).

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con lorlatinib en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer de pulmón (cáncer de células pequeñas y cáncer no microcítico) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de lorlatinib se alcanzan rápidamente con una mediana de  $T_{máx}$  de 1,2 horas tras una dosis única de 100 mg y de 2,0 horas tras la administración múltiple de 100 mg una vez al día.

Tras la administración oral de comprimidos de lorlatinib, la biodisponibilidad absoluta media es del 80,8% (IC del 90%: 75,7 - 86,2) en comparación con la administración intravenosa.

La administración de lorlatinib con una comida alta en grasas y alta en calorías dio como resultado una exposición un 5% mayor en comparación con la administración en ayunas. Lorlatinib se puede administrar con o sin alimentos.

A una dosis de 100 mg una vez al día, la media geométrica de la concentración plasmática máxima (% del coeficiente de variación [CV]) fue de 577 (42) ng/ml y el  $AUC_{24}$  fue de 5.650 (39) ng·h/ml en pacientes con cáncer. La media geométrica (% CV) del aclaramiento oral fue de 17,7 (39) l/h.

### Distribución

La unión *in vitro* de lorlatinib a las proteínas plasmáticas humanas es del 66% con una unión moderada a la albúmina o a la  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida.

### Biotransformación

En los seres humanos, las principales vías metabólicas de lorlatinib son la oxidación y la glucuronidación. Los datos *in vitro* indican que lorlatinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y la UGT1A4, con una contribución menor del CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 y la UGT1A3.

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

### Eliminación

La semivida plasmática de lorlatinib después de una dosis única de 100 mg fue de 23,6 horas. Tras la administración oral de una dosis de 100 mg de lorlatinib radiomarcada, se recuperó una media del 47,7% de la radioactividad en orina y el 40,9% de la radioactividad se recuperó en heces, con una recuperación media total global del 88,6%.

Lorlatinib inalterado fue el principal componente en el plasma y las heces en seres humanos, lo que representa el 44% y el 9,1% de la radioactividad total, respectivamente. Menos del 1% de lorlatinib inalterado se detectó en la orina.

Además, lorlatinib es un inductor a través del receptor X de pregnano (PXR) humano y el receptor constitutivo de androstano (CAR) humano.

### Linealidad/No linealidad

A una dosis única, la exposición sistémica a lorlatinib ( $AUC_{inf}$  y  $C_{máx}$ ) aumentó en función de la dosis



en un rango de dosis de 10 a 200 mg. Se dispone de pocos datos en el rango de dosis de 10 a 200 mg; sin embargo, no se observó desviación de la linealidad en el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{máx}$  tras una dosis única.

Tras la administración de dosis múltiples una vez al día, la  $C_{máx}$  de lorlatinib aumentó proporcionalmente a la dosis mientras que el  $AUC_T$  aumentó de una forma casi proporcional (ligeramente menor) en el rango de dosis de 10 a 200 mg una vez al día.

Además, las exposiciones plasmáticas de lorlatinib en el estado estacionario son inferiores a las esperadas a partir de la farmacocinética de dosis única, lo que indica un efecto de autoinducción dependiente del tiempo neto.

### Insuficiencia hepática

Dado que lorlatinib se metaboliza en el hígado, es probable que la insuficiencia hepática aumente las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Los estudios clínicos que se llevaron a cabo excluyeron a pacientes con AST o ALT  $>2,5 \times LSN$ , o si padecían una neoplasia maligna subyacente,  $>5,0 \times LSN$  o con bilirrubina total  $>1,5 \times LSN$ . Los análisis farmacocinéticos poblacionales han demostrado que la exposición a lorlatinib no se alteró clínicamente de manera significativa en pacientes con insuficiencia hepática leve ( $n = 50$ ). No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de información en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

### Insuficiencia renal

Menos del 1% de la dosis administrada se detecta como lorlatinib inalterado en la orina. Los análisis farmacocinéticos poblacionales han demostrado que la exposición a lorlatinib no se alteró clínicamente de manera significativa en pacientes con insuficiencia renal leve ( $n = 103$ ) o moderada ( $n = 41$ ) ( $CLcr \geq 30$  ml/min). Según los resultados de un estudio en pacientes con insuficiencia renal, no se recomienda ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada [TFGe ajustado a variables de la ecuación de modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD, por sus siglas en inglés) donde la  $TFGe$  (en ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>)  $\times$  área de superficie corporal medida/ $1,73 \geq 30$  ml/min]. En este estudio, el  $AUC_{inf}$  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  $\geq 90$  ml/min). Se recomienda una dosis reducida de lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave, por ejemplo, una dosis inicial de 75 mg una vez al día por vía oral (ver sección 4.2). No se dispone de información para pacientes en diálisis renal.

### Edad, sexo, raza, peso corporal y fenotipo

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con CPNM avanzado y voluntarios sanos indican que no existen efectos clínicamente relevantes de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal y los fenotipos para el CYP3A5 y el CYP2C19.

### Electrofisiología cardíaca

En el estudio A, 2 pacientes (0,7%) tuvieron valores de QTc con la corrección de Fridericia (QTcF) absolutos  $>500$  ms, y 5 pacientes (1,8%) tuvieron un cambio en el QTcF desde el inicio del estudio  $>60$  ms.

Además, se evaluó el efecto de una dosis oral única de lorlatinib (50 mg, 75 mg y 100 mg) con y sin 200 mg de itraconazol una vez al día en un estudio cruzado de 2 direcciones en 16 voluntarios sanos. No se observaron incrementos en la media del QTc a las concentraciones medias observadas de lorlatinib en este estudio.

En 295 pacientes que recibieron lorlatinib a la dosis recomendada de 100 mg una vez al día y a los que se les realizó un ECG en el estudio A, el estudio con lorlatinib excluyó a aquellos con un intervalo QTc  $> 470$  ms. En la población de estudio, el cambio medio máximo desde el inicio del estudio para el intervalo PR fue de 16,4 ms (límite superior del IC bilateral del 90% 19,4 ms) (ver las secciones 4.2,

4.4 y 4.8). De ellos, 7 pacientes tenían un intervalo PR inicial >200 ms. Entre los 284 pacientes con intervalo PR <200 ms, el 14% tuvo una prolongación del intervalo PR  $\geq$ 200 ms después de comenzar el tratamiento con lorlatinib. La prolongación del intervalo PR se produjo de una manera dependiente de la concentración. Se produjo bloqueo auriculoventricular en el 1,0% de los pacientes.

Para aquellos pacientes que presentan prolongación del intervalo PR, puede ser necesaria una modificación de la dosis (ver sección 4.2).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Toxicidad a dosis repetidas

Las principales toxicidades observadas fueron inflamación en múltiples tejidos (piel y cuello uterino de ratas y pulmón, tráquea, piel, ganglios linfáticos y/o la cavidad oral incluyendo el hueso mandibular de perros, relacionada con aumentos en los glóbulos blancos, fibrinógeno y/o globulina y disminuciones en la albúmina) y cambios en el páncreas (con aumentos de amilasa y lipasa), sistema hepatobiliar (con aumentos de enzimas hepáticas), sistema reproductivo masculino, sistema cardiovascular, riñones y tracto gastrointestinal, nervios periféricos y sistema nervioso central (con potencial para deterioro cognitivo funcional) a una dosis equivalente a la exposición clínica en humanos a la posología recomendada. También se observaron cambios en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, y el complejo QRS y el intervalo PR en animales después de una dosis alta (aproximadamente 2,6 veces la exposición clínica en humanos a 100 mg tras una dosis única según la  $C_{m\acute{a}x}$ ). Todos los hallazgos en el órgano diana con la excepción de la hiperplasia del conducto biliar hepático fueron parcial o totalmente reversibles.

#### Genotoxicidad

Lorlatinib no es mutagénico pero es aneugénico *in vitro* e *in vivo* sin efecto observado para la aneugenicidad a aproximadamente 16,5 veces la exposición clínica en humanos a 100 mg según el AUC.

#### Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lorlatinib.

#### Toxicidad para la reproducción

Se observó degeneración de los túbulos seminíferos y/o atrofia en los testículos, así como cambios en el epidídimo (inflamación y/o vacuolación) en ratas y perros. En la próstata, se observó atrofia glandular de mínima a leve en perros a una dosis equivalente a la exposición clínica en humanos a la posología recomendada. Los efectos sobre los órganos reproductivos masculinos fueron parcial o totalmente reversibles.

En los estudios de toxicidad embriofetal realizados en ratas y conejos, respectivamente, se observó aumento de la embrioletalidad así como bajo peso fetal y malformaciones fetales. Las anomalías morfológicas fetales incluyeron miembros rotados, dedos supernumerarios, gastrosquisis, riñones malformados, cabeza abombada, paladar ojival y dilatación de los ventrículos cerebrales. La exposición a las dosis más bajas con efectos embriofetales en animales fue equivalente a la exposición clínica en humanos a 100 mg, según el AUC.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina  
Hidrogenofosfato de calcio  
Almidón glicolato sódico  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento con película

Hipromelosa  
Lactosa monohidrato  
Macrogol  
Triacetina  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro negro (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de OPA/Al/PVC reforzados con lámina de aluminio con 10 comprimidos recubiertos con película.

#### Lorviqua 25 mg comprimidos recubiertos con película

Cada envase contiene 90 comprimidos recubiertos con película en 9 blísteres o 120 comprimidos recubiertos con película en 12 blísteres.

#### Lorviqua 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada envase contiene 30 comprimidos recubiertos con película en 3 blísteres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1355/001  
EU/1/19/1355/002  
EU/1/19/1355/003

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 06/mayo/2019  
Fecha de la última renovación: 03/abril/2020

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Alemania

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

## **E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14(7) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
Con el fin de confirmar la eficacia y seguridad de lorlatinib en el tratamiento de pacientes con CPNM ALK positivo, el TAC debe presentar el informe del estudio clínico de fase III, estudio CROWN (1006), que compara lorlatinib frente a crizotinib en el tratamiento en primera línea del CPNM avanzado ALK positivo. El informe del estudio clínico se debe presentar antes de:	31 diciembre 2021
Con el fin de confirmar la eficacia de lorlatinib en pacientes que han progresado tras alectinib o ceritinib como primer tratamiento TKI ALK, el TAC debe llevar a cabo un estudio prospectivo de un único brazo para investigar pacientes en esta misma situación. El informe del estudio clínico se debe presentar antes de:	30 junio 2024

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**



## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lorviqua 25 mg comprimidos recubiertos con película  
lorlatinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de lorlatinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

90 comprimidos recubiertos con película  
120 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1355/001	120 comprimidos recubiertos con película
EU/1/19/1355/003	90 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Lorviqua 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lorviqua 25 mg comprimidos  
lorlatinib

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer (como logotipo del TAC)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lorviqua 100 mg comprimidos recubiertos con película  
lorlatinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lorlatinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1355/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Lorviqua 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lorviqua 100 mg comprimidos  
lorlatinib

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer (como logotipo del TAC)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**



## Prospecto: información para el usuario

### Lorviqua 25 mg comprimidos recubiertos con película Lorviqua 100 mg comprimidos recubiertos con película lorlatinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Lorviqua y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lorviqua
3. Cómo tomar Lorviqua
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lorviqua
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Lorviqua y para qué se utiliza

##### Qué es Lorviqua

Lorviqua contiene el principio activo lorlatinib, un medicamento que se utiliza para el tratamiento de adultos en fases avanzadas de un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Lorviqua pertenece al grupo de medicamentos que inhiben una enzima llamada quinasa del linfoma anaplásico (ALK). Lorviqua solo se administra a pacientes que tienen una alteración en el gen ALK, ver la sección **Cómo actúa Lorviqua** a continuación.

##### Para qué se utiliza Lorviqua

Se le puede recetar Lorviqua si

- se le ha tratado previamente con un medicamento llamado alectinib o ceritinib, ambos inhibidores de ALK; o
- se le ha tratado previamente con crizotinib seguido de otro inhibidor de ALK.

##### Cómo actúa Lorviqua

Lorviqua inhibe un tipo de enzima llamada tirosina quinasa y provoca la muerte de células cancerosas en pacientes con alteraciones en el gen de la ALK. Lorviqua solo se administra a pacientes cuya enfermedad se debe a una alteración en el gen de la tirosina quinasa ALK.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa Lorviqua o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lorviqua

##### No tome Lorviqua

- Si es alérgico a lorlatinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en

la sección 6).

- Si está tomando alguno de estos medicamentos:
  - rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis)
  - carbamazepina, fenitoína (utilizados para tratar la epilepsia)
  - enzalutamida (utilizada para tratar el cáncer de próstata)
  - mitotano (utilizado para tratar el cáncer de las glándulas suprarrenales)
  - medicamentos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, una planta medicinal).

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Lorviqua:

- si tiene niveles altos de colesterol o triglicéridos en la sangre
- si tiene niveles altos de las enzimas conocidas como amilasa o lipasa en la sangre o una afección como, por ejemplo, pancreatitis que puede aumentar los niveles de estas enzimas
- si tiene problemas de corazón como, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, frecuencia cardíaca lenta, o si los resultados del electrocardiograma (ECG) muestran que tiene una anomalía en la actividad eléctrica de su corazón conocida como intervalo PR prolongado o bloqueo AV
- si tiene tos, dolor en el pecho, dificultad para respirar o empeoramiento de los síntomas respiratorios o alguna vez ha tenido una enfermedad pulmonar llamada neumonía.

Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Lorviqua.

Informe a su médico inmediatamente si aparecen:

- problemas en el corazón. Informe a su médico inmediatamente sobre cambios en el ritmo cardíaco (rápido o lento), aturdimiento, desmayos, mareos o dificultad para respirar. Estos síntomas pueden ser signos de problemas de corazón. Su médico puede controlar los problemas con su corazón durante el tratamiento con Lorviqua. Si los resultados son anómalos, su médico puede decidir reducir la dosis de Lorviqua o suspender el tratamiento
- problemas del habla, dificultad para hablar, incluido el habla arrastrada o lenta. Su médico puede seguir investigando y decidir reducir la dosis de Lorviqua o suspender el tratamiento
- cambios en el estado mental, problemas en el ánimo o la memoria como, por ejemplo, cambios en su estado de ánimo (como depresión, euforia y cambios de humor), irritabilidad, agresividad, nerviosismo, ansiedad o un cambio en su personalidad, y episodios de confusión o pérdida de contacto con la realidad, como creer ver o escuchar cosas que no son reales. Su médico puede seguir investigando y decidir reducir la dosis de Lorviqua o suspender el tratamiento
- dolor en la espalda o el abdomen (barriga), coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia), náuseas o vómitos. Estos síntomas pueden ser signos de pancreatitis. Su médico puede seguir investigando y decidir reducir la dosis de Lorviqua
- tos, dolor en el pecho o un empeoramiento de los síntomas respiratorios existentes. Su médico puede seguir investigando y tratarlo con otros medicamentos como antibióticos y esteroides. Su médico puede decidir reducir la dosis de Lorviqua o suspender el tratamiento.

Su médico puede realizarle pruebas adicionales y decidir reducir la dosis de Lorviqua o suspender el tratamiento si:

- aparecen problemas de hígado. Informe a su médico inmediatamente si se siente más cansado de lo habitual, su piel y el blanco de sus ojos se vuelven amarillos, su orina se vuelve oscura o marrón (del color del té), tiene náuseas, vómitos o disminuye su apetito, tiene dolor en el lado derecho del estómago, tiene picor o aparecen hematomas con más facilidad que de costumbre. Su médico puede hacerle análisis de sangre para controlar su función hepática
- tiene problemas de riñón.

Para obtener más información, consulte **Posibles efectos adversos** en la sección 4.

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento solo está indicado en adultos y no se debe administrar a niños ni adolescentes.

## **Pruebas y controles**

Se le realizarán análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento y durante el mismo. Estas pruebas son para verificar el nivel de colesterol, triglicéridos y enzimas amilasa o lipasa en sangre antes de comenzar el tratamiento con Lorviqua, y de forma regular durante el tratamiento.

## **Otros medicamentos y Lorviqua**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidas las plantas medicinales y los medicamentos obtenidos sin receta médica. Esto se debe a que Lorviqua puede afectar al modo en que actúan otros medicamentos. Asimismo, determinados medicamentos pueden afectar al modo en que actúa Lorviqua.

No debe tomar Lorviqua con ciertos medicamentos. Éstos se enumeran en el apartado **No tome Lorviqua**, al principio de la sección 2.

En particular, informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- boceprevir: un medicamento utilizado para tratar la hepatitis C.
- bupropión: un medicamento utilizado para tratar la depresión o para ayudar a la gente a dejar de fumar.
- dihidroergotamina, ergotamina: medicamentos utilizados para tratar dolores de cabeza.
- efavirenz, cobicistat, ritonavir, paritaprevir en combinación con ritonavir y ombitasvir y/o dasabuvir, y ritonavir en combinación con elvitegravir, indinavir, lopinavir o tipranavir, medicamentos utilizados para tratar el SIDA/VIH.
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol: medicamentos utilizados para tratar infecciones por hongos. Asimismo, troleandomicina, un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de infecciones bacterianas.
- quinidina: un medicamento utilizado para tratar latidos cardíacos irregulares y otros problemas cardíacos.
- pimozida: un medicamento utilizado para tratar problemas de salud mental.
- alfentanilo y fentanilo: medicamentos utilizados para tratar el dolor agudo.
- ciclosporina, sirolimus y tacrolimus: medicamentos utilizados en el trasplante de órganos para evitar el rechazo.

## **Toma de Lorviqua con alimentos y bebidas**

No debe beber zumo de pomelo o comer pomelo mientras esté en tratamiento con Lorviqua, ya que puede alterar la cantidad de Lorviqua en su cuerpo.

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

### **- Anticoncepción – información para mujeres**

No debe quedarse embarazada mientras esté tomando este medicamento. Si puede quedarse embarazada, debe usar anticonceptivos altamente efectivos (por ejemplo, anticonceptivos de doble barrera como el preservativo y el diafragma) durante el tratamiento y durante al menos 5 semanas tras suspender el tratamiento. Lorlatinib puede reducir la eficacia de los métodos anticonceptivos hormonales (por ejemplo, la píldora anticonceptiva); por tanto, los anticonceptivos hormonales no se pueden considerar altamente efectivos. Si el uso de anticonceptivos hormonales es inevitable, se deben usar en combinación con un preservativo. Consulte a su médico sobre los métodos anticonceptivos apropiados para usted y su pareja.

### **- Anticoncepción – información para hombres**

No debe tener hijos durante el tratamiento con Lorviqua, ya que este medicamento podría ser perjudicial para el bebé. Si hay alguna posibilidad de que pueda engendrar un hijo mientras está tomando este medicamento, debe usar un preservativo durante el tratamiento y durante al menos 14 semanas después de finalizar el tratamiento. Consulte a su médico sobre los métodos anticonceptivos apropiados para usted y su pareja.

### **- Embarazo**

- No tome Lorviqua si está embarazada, ya que podría ser perjudicial para su bebé.

- Si su pareja está en tratamiento con Lorviqua, debe utilizar un preservativo durante el tratamiento y durante al menos 14 semanas después de finalizar el tratamiento.
  - Si se queda embarazada mientras está tomando el medicamento o durante las 3 semanas posteriores a la última dosis, informe a su médico inmediatamente.
- **Lactancia**  
No dé el pecho mientras esté tomando este medicamento ni durante los 7 días siguientes a la última dosis. Se desconoce si Lorviqua puede pasar a la leche materna y, por lo tanto, podría ser perjudicial para su bebé.
  - **Fertilidad**  
Lorviqua puede afectar a la fertilidad masculina. Consulte a su médico acerca de la preservación de la fertilidad antes de empezar a tomar Lorviqua.

### **Conducción y uso de máquinas**

Tenga especial cuidado cuando conduzca o utilice máquinas mientras esté tomando Lorviqua debido a los efectos sobre el estado mental.

### **Lorviqua contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que tiene intolerancia a ciertos azúcares, contacte con él antes de tomar este medicamento.

### **Lorviqua contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 25 mg o 100 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar Lorviqua**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

- La dosis recomendada es un comprimido de 100 mg por vía oral una vez al día.
- Tome la dosis aproximadamente a la misma hora todos los días.
- Puede tomar los comprimidos con alimentos o entre comidas evitando siempre el pomelo y el zumo de pomelo.
- Trague los comprimidos enteros y no los triture, mastique ni disuelva.
- Su médico puede reducir la dosis, suspender el tratamiento por un breve periodo de tiempo o suspenderlo completamente si usted no se encuentra bien.

### **Si vomita después de tomar Lorviqua**

Si vomita después de tomar una dosis de Lorviqua, no tome una dosis extra, simplemente tome su próxima dosis a la hora habitual.

### **Si toma más Lorviqua del que debe**

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, informe a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente. Puede requerir atención médica.

### **Si olvidó tomar Lorviqua**

La forma de proceder si olvida tomar un comprimido depende de cuánto tiempo falta hasta su próxima dosis.

- Si faltan 4 horas o más para su próxima dosis, tome el comprimido que ha olvidado en cuanto se acuerde. Luego tome el siguiente comprimido a la hora habitual.
- Si faltan menos de 4 horas para su próxima dosis, no tome el comprimido que ha olvidado. Luego tome el siguiente comprimido a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Lorviqua**

Es importante tomar Lorviqua todos los días, durante el tiempo que su médico se lo pida. Si no puede

tomar el medicamento como se lo ha recetado su médico, o si siente que ya no lo necesita, hable con su médico inmediatamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves.

**Informe a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos** (consulte también la sección 2 **Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lorviqua**). Su médico puede reducir la dosis, suspender el tratamiento por un breve periodo de tiempo o suspenderlo completamente:

- tos, dificultad para respirar, dolor en el pecho o empeoramiento de los problemas respiratorios
- pulso lento (50 latidos por minuto o menos), cansancio, mareos, desmayo o pérdida del conocimiento
- dolor abdominal (barriga), dolor de espalda, náuseas, vómitos, picor o coloración amarillenta de la piel y los ojos
- cambios en el estado mental; cambios en la cognición, incluyendo confusión, pérdida de memoria, reducción en la capacidad de concentración; cambios en el estado de ánimo, incluyendo irritabilidad y cambios de humor; cambios en el habla, incluyendo dificultad para hablar, como el habla arrastrada o lenta; o pérdida de contacto con la realidad, como creer ver o escuchar cosas que no son reales.

Otros efectos adversos de Lorviqua pueden incluir:

*Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*

- aumento del colesterol y los triglicéridos (grasas en la sangre que se detectan en los análisis de sangre)
- hinchazón de una extremidad o la piel
- problemas en los ojos, como dificultad para ver con uno o ambos ojos, visión doble o destellos de luz
- problemas en los nervios en los brazos y las piernas, como dolor, entumecimiento, sensaciones inusuales como ardor u hormigueo, dificultad para caminar, o dificultad para realizar las actividades habituales de la vida cotidiana, como escribir
- aumento del nivel de las enzimas conocidas como lipasa y/o amilasa en sangre, que se detectan en los análisis de sangre
- disminución del número de glóbulos rojos, que se conoce como anemia, que se detecta en los análisis de sangre
- diarrea
- estreñimiento
- dolor en las articulaciones
- aumento de peso
- dolor de cabeza
- erupción
- dolor muscular

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#).

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Lorviqua**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y el envase después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa que el envase está dañado o tiene signos de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Lorviqua**

- El principio activo es lorlatinib.  
Lorviqua 25 mg: cada comprimido recubierto con película (comprimido) contiene 25 mg de lorlatinib.  
Lorviqua 100 mg: cada comprimido recubierto con película (comprimido) contiene 100 mg de lorlatinib.
- Los demás componentes son:  
Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio.  
Recubrimiento con película: hipromelosa, lactosa monohidrato, macrogol, triacetina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro negro (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

Ver **Lorviqua contiene lactosa** y **Lorviqua contiene sodio** en la sección 2.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Lorviqua 25 mg se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película de color rosa claro y redondos, con “Pfizer” grabado en una cara y “25” y “LLN” en la otra.

Lorviqua 25 mg se presenta en blísteres de 10 comprimidos, que están disponibles en envases de 90 comprimidos (9 blísteres) o 120 comprimidos (12 blísteres).

Lorviqua 100 mg se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película de color rosa oscuro y ovalados, con “Pfizer” grabado en una cara y “LLN 100” en la otra.

Lorviqua 100 mg se presenta en blísteres de 10 comprimidos, que están disponibles en envases de 30 comprimidos (3 blísteres).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

**Responsable de la fabricación**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**Belgique/België/Belgien**

Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: + 370 52 51 4000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел: + 359 2 970 4333

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: + 420 283 004 111

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36-1-488-37-00

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0)30 550055 51000

**Nederland**

Pfizer BV  
Tel: + 31 (0)10 406 43 01

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: + 372 666 7500

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: + 47 67 52 61 00

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ: + 30 210 6785 800

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: + 34 91 490 99 00

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 335 61 00

**France**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: + 351 21 423 5500

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+ 44 (0)1304 616161

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: + 39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: + 357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: + 371 670 35 775

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Fecha de la última revisión de este prospecto:** {MM/AAAA}.

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.