



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Lorbrena<sup>®</sup> Comprimidos recubiertos 25 mg  
Lorbrena<sup>®</sup> Comprimidos recubiertos 100 mg  
(lorlatinib)

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lorbrena<sup>®</sup>

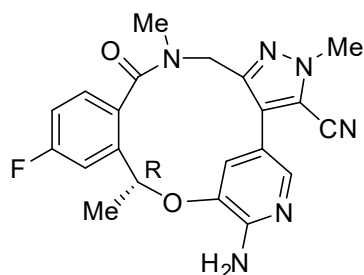
### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene 25 mg de lorlatinib.

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene 100 mg de lorlatinib.

Para conocer la lista completa de excipientes, consulte la Sección 6.1.

#### Estructura



### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto

25 mg: Comprimido recubierto redondo, color marrón claro con grabado "Pfizer" por un lado y "25" y "LLN" por el otro lado.

100 mg: Comprimido recubierto ovalado, color lavanda con grabado "Pfizer" por un lado y "100 LLN" por el otro lado.



## 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Lorbrena<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico positivo para cinasa de linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés) detectado por un test apropiado.

### 4.2. Posología y método de administración

#### Selección de pacientes

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento de NSCLC metastásico con Lorbrena<sup>®</sup> según la presencia de ALK positivo en muestras de tumorales, detectado por un test apropiado.

#### Dosificación recomendada

La dosis recomendada de Lorbrena<sup>®</sup> es 100 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable [consulte Propiedades farmacocinéticas (5.2)]

Trague los comprimidos enteros. No mastique, triture ni parta los comprimidos. No ingiera comprimidos rotos, agrietados o que no estén intactos.

Tome Lorbrena<sup>®</sup> a la misma hora todos los días. Si olvida tomar una dosis, tome la dosis olvidada, a menos que falten menos de 4 horas para la siguiente dosis. No tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar una dosis olvidada.

En caso de vómito después de la ingesta de Lorbrena<sup>®</sup>, no tome una dosis adicional, pero continúe con la próxima dosis programada.

#### Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas

Las reducciones de la dosis recomendada son las siguientes:

- Primera reducción de la dosis: Lorbrena<sup>®</sup> 75 mg por vía oral una vez al día
- Segunda reducción de la dosis: Lorbrena<sup>®</sup> 50 mg por vía oral una vez al día

Interrumpa la administración de Lorbrena<sup>®</sup> de manera permanente en pacientes incapaces de tolerar 50 mg por vía oral una vez al día.

Las modificaciones de las dosis de Lorbrena<sup>®</sup> por reacciones adversas se proveen en la Tabla 1.

**Tabla 1**      **Modificaciones de la dosis recomendada de Lorbrena® por reacciones adversas**

| <b>Reacción adversa<sup>a</sup></b>  | <b>Modificaciones de la dosis</b>  |
|--|--|
| <b>Efectos en el sistema nervioso central</b> [ <i>consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)</i> ]            |  |
| Grado 1  | Continúe con la misma dosis o suspenda la dosis hasta la recuperación a valores iniciales. Reanude la administración de Lorbrena® a la misma dosis o a una dosis reducida.   |
| Grado 2 <u>O</u> Grado 3   | Suspenda la dosis hasta el retorno al Grado 0 o 1. Reanude la administración de Lorbrena® a una dosis reducida.  |
| Grado 4  | Suspenda la administración de Lorbrena® de manera permanente.  |
| <b>Hiperlipidemia</b> [ <i>consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)</i> ]                                    |  |
| Hipercolesterolemia de Grado 4 <u>O</u> hipertrigliceridemia de Grado 4  | Suspenda la administración de Lorbrena® hasta la recuperación de la hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia a un grado ≤Grado 2. Reanude la administración de Lorbrena® a la misma dosis.<br><br>En caso de recurrencia de hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia severa, reanude la administración de Lorbrena® a una dosis reducida.  |
| <b>Bloqueo auriculoventricular (AV)</b> [ <i>consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)</i> ]                  |  |
| Bloqueo AV de segundo grado  | Suspenda la administración de Lorbrena® hasta que el intervalo PR sea <200 ms. Reanude la administración de Lorbrena® a una dosis reducida.  |
| Primera incidencia de bloqueo AV completo  | Suspenda la administración de Lorbrena® hasta <ul style="list-style-type: none"> <li>• la colocación de un marcapasos <u>O</u></li> <li>• la disminución del intervalo PR a &lt;200 ms.</li> </ul> Si se coloca un marcapasos, reanude la administración de Lorbrena® a la misma dosis.<br><br>Si no se coloca un marcapasos, reanude la administración de Lorbrena® a una dosis reducida. |
| Bloqueo AV completo recurrente   | Coloque un marcapasos o interrumpa la administración de Lorbrena® de manera permanente.  |
| <b>Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis</b> [ <i>consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)</i> ] |  |

**Tabla 1 Modificaciones de la dosis recomendada de Lorbrena® por reacciones adversas**

| <b>Reacción adversa<sup>a</sup></b>   | <b>Modificaciones de la dosis</b>   |
|---|---|
| EPI/neumonitis de cualquier grado relacionada con el tratamiento  | Suspenda la administración de Lorbrena® de manera permanente.   |
| <b>Hipertensión</b> [ <i>consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)</i> ]   |   |
| Grado 3 (PAS mayor o igual a 160 mmHg o PAD mayor o igual a 100 mmHg; indicación de intervención médica; uno o más fármacos antihipertensivos, o terapia más intensiva que la indicada anteriormente) | <p>Suspenda la administración de Lorbrena® hasta que la hipertensión se ha recuperado hasta grado 1 o menor (PAS menor a 140 mmHg y PAD menor a 90 mmHG). Luego, reanude Lorbrena® a la misma dosis.</p> <p>Si vuelve a ocurrir una hipertensión de grado 3, suspenda Lorebrena® hasta recuperación a Grado 1 o menor, y reanude a una dosis reducida.</p> <p>Si no se logra un control adecuado de la hipertensión con un manejo médico óptimo, discontinue Lorbrena® permanentemente.</p> |
| Grado 4 (consecuencias potencialmente mortales, indicación de intervención urgente)   | <p>Suspenda la administración de Lorbrena® hasta que se haya recuperado hasta grado 1 o menor y reinicie la administración con una dosis menor o suspenda permanentemente la administración de Lorbrena®</p> <p>Si la hipertensión de grado 4 reaparece, suspenda permanentemente la administración de Lorbrena®.</p>   |
| <b>Hiperglucemia</b> [ <i>consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)</i> ]  |   |
| Grado 3 (mayor a 250 mg/dL) a pesar de terapia óptima antihiperglucémico Grado 4  | <p>Suspenda Lorbrena® hasta que la hiperglucemia sea controlada adecuadamente. Luego, reanude Lorbrena® a la siguiente dosis menor.</p> <p>Si no se logra un control hiperglucémico adecuado con un manejo médico óptimo, discontinue Lorbrena® permanentemente.</p>  |

**Tabla 1 Modificaciones de la dosis recomendada de Lorbrena® por reacciones adversas**

| Reacción adversa <sup>a</sup>    | Modificaciones de la dosis   |
|----------------------------------|--|
| <b>Otras reacciones adversas</b> |  |
| Grado 1 <u>O</u> Grado 2         | Continúe la administración de Lorbrena® a la misma dosis o a una dosis reducida.   |
| Grado 3 <u>O</u> Grado 4         | Suspenda la administración de Lorbrena® hasta que los síntomas se resuelvan a un grado ≤Grado 2 o regresen a los valores iniciales. Reanude la administración de Lorbrena® a una dosis reducida. |

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

<sup>a</sup> Grado basado en los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), versión 4.03.

#### *Administración concomitante de inductores fuertes del CYP3A*

Lorbrena® está contraindicado en pacientes que toman inductores fuertes de CYP3A. Suspenda la administración de inductores fuertes de CYP3A durante 3 vidas medias plasmáticas del inductor fuerte de CYP3A antes de iniciar la administración de Lorbrena® [*consulte Contraindicaciones (4.3), Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4), Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (4.5) y Propiedades farmacocinéticas (5.2)*].

#### *Administración concomitante de inductores moderados de CYP3A*

Evite la administración concomitante de Lorbrena® con inductores moderados de CYP3A. Si el uso de inductores moderados de CYP3A es inevitable, aumente la dosis de Lorbrena® a 125 mg una vez al día [*consulte Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (4.5) y Propiedades farmacocinéticas (5.2)*].

#### *Modificación de la dosis por inhibidores fuertes de CYP3A*

Evite la administración concomitante de Lorbrena® con inhibidores fuertes de CYP3A. Si resulta inevitable la administración concomitante con inhibidores fuertes de CYP3A, reduzca la dosis inicial de Lorbrena® de 100 mg a 75 mg por vía oral una vez al día.

Para pacientes a quienes se les redujo la dosis a 75 mg por vía oral una vez al día por reacciones adversas y que iniciaron la ingesta de un inhibidor fuerte de CYP3A, reduzca la dosis de Lorbrena® a 50 mg por vía oral una vez al día.

Si se interrumpe la administración concomitante de un inhibidor fuerte de CYP3A, aumente la dosis de Lorbrena® (después de 3 vidas medias plasmáticas del inhibidor fuerte de CYP3A) a la dosis administrada antes del inicio de la ingesta del inhibidor fuerte [*consulte Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (4.5) y Propiedades farmacocinéticas (5.2)*].



#### *Modificación de la dosis para fluconazol*

Evite el uso concomitante de Lorbrena<sup>®</sup> con fluconazol [*consulte Propiedades farmacocinéticas (5.2)*]. Si el uso concomitante de Lorbrena<sup>®</sup> es inevitable, reduzca la inicial de 100 mg por vía oral una vez al día a 75 mg por vía oral una vez al día [*consulte Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (4.5) y Propiedades farmacocinéticas (5.2)*].

#### *Modificación de la dosis para deterioro hepático*

No se recomiendan ajustes de la dosis para pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total  $\leq$  límite superior normal [LSN] y AST  $>$  LSN o bilirrubina total  $>1$  a  $1,5 \times$  LSN con cualquier AST). No se ha establecido la dosis recomendada de Lorbrena<sup>®</sup> para pacientes con deterioro hepático moderado (bilirrubina total  $\geq 1,5$  a  $3,0 \times$  LSN con cualquier AST) o severo (bilirrubina total  $>3,0 \times$  LSN con cualquier AST) [*consulte Propiedades farmacocinéticas (5.2)*].

#### *Modificación de la dosis para deterioro renal*

No se recomiendan ajustes de dosis para los pacientes con deterioro renal leve o moderado (depuración de creatinina [ $CL_{cr}$ ]: de 30 mL a 89 mL/min estimada por la ecuación de Cockcroft-Gault)[*consulte Propiedades farmacocinéticas (5.2)*].

Disminuya la dosis recomendada de Lorbrena<sup>®</sup> para pacientes con deterioro renal severo (Depuración de creatinina  $Cl_{cr}$  15 a  $< 30$  mL/min, estimado por Cockcroft-Gault) de 100 mg a 75 mg por vía oral una vez al día [*consulte Propiedades farmacocinéticas (5.2)*].

#### *Uso geriátrico*

De los pacientes en el Estudio B7461001 (N=295) y del Estudio B7461006 (N=149) que recibieron Lorbrena<sup>®</sup> 100 mg por vía oral una vez al día, el 18% y el 40%, respectivamente, tenían 65 años o más. No se observaron diferencias de importancia clínica en la seguridad o la eficacia en pacientes mayores y menores de 65 años.

#### *Uso pediátrico*

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del Lorbrena<sup>®</sup> en pacientes pediátricos.

### **4.3. Contraindicaciones**

Lorbrena<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes que toman inductores fuertes de CYP3A debido al potencial de hepatotoxicidad seria [*consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)*].

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso**



## Riesgo de hepatotoxicidad seria con la administración concomitante de inductores fuertes de CYP3A

La hepatotoxicidad severa ocurrió en 10 de 12 sujetos sanos que recibían una dosis única de Lorbrena<sup>®</sup> junto con dosis múltiples diarias de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A. Las elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) de Grado 4 ocurrieron en el 50% de los sujetos; las elevaciones de ALT o AST de Grado 3, en el 33%; y las elevaciones de ALT o AST de Grado 2, en el 8%. Las elevaciones de ALT o AST ocurrieron en el plazo de 3 días y regresaron a los límites normales después de una mediana de 15 días (de 7 a 34 días); el tiempo mediano hasta la recuperación fue de 18 días en sujetos con elevaciones de ALT o AST de Grado 3 o 4, y de 7 días en sujetos con elevaciones de ALT o AST de Grado 2 [*consulte Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (4.5)*].

Lorbrena<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes que toman inductores fuertes de CYP3A. Suspenda la administración de inductores fuertes de CYP3A durante 3 vidas medias plasmáticas del inductor fuerte de CYP3A antes de iniciar la administración de Lorbrena<sup>®</sup> [*consulte Contraindicaciones (4.3), Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (4.5)*].

## Efectos en el sistema nervioso central

Existe un amplio espectro de efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) que pueden ocurrir en pacientes que reciben Lorbrena<sup>®</sup>. Estos incluyen convulsiones, efectos psicóticos y cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo (incluida la ideación suicida), el habla, el estado mental y el sueño. En general, los efectos sobre el SNC ocurrieron en el 52% de los 476 pacientes que recibieron Lorbrena<sup>®</sup> 100 mg una vez al día en los ensayos clínicos [*consulte Reacciones adversas (4.8)*]. Los efectos cognitivos ocurrieron en el 28% de los 476 pacientes que recibieron Lorbrena<sup>®</sup>; el 2,9% de estos eventos fueron severos (Grado 3 o 4). Los efectos sobre el estado de ánimo ocurrieron en el 21% de los pacientes; el 1,7% de estos eventos fueron severos. Los efectos sobre el habla ocurrieron en el 11% de los pacientes; el 0,6% de estos eventos fueron severos. Los efectos psicóticos ocurrieron en el 7% de los pacientes; el 0,6% de estos eventos fueron severos. Los cambios en el estado mental ocurrieron en el 1,3% de los pacientes; el 1,1% de estos eventos fueron severos. Las convulsiones ocurrieron en el 1,9% de los pacientes, en ocasiones junto con otros hallazgos neurológicos. Los efectos sobre el sueño ocurrieron en el 12% de los pacientes. El tiempo mediano hasta la primera aparición de cualquier efecto sobre el SNC fue de 1,4 meses (1 día hasta 3,4 años). En general, el 2,1% de los pacientes requirieron la interrupción permanente de la administración de Lorbrena<sup>®</sup> por un efecto sobre el SNC; el 10% requirieron la interrupción temporal, y el 8% requirieron la reducción de la dosis.

Suspenda la administración de Lorbrena<sup>®</sup> y reanúdela a la misma dosis o a una dosis reducida, o interrúmpala de manera permanente con base en la severidad [*consulte Posología y método de administración (4.2)*].

## Hiperlipidemia



Los pacientes que reciben Lorbrena<sup>®</sup> podrían experimentar elevaciones en el colesterol sérico y los triglicéridos [*consulte Reacciones adversas (4.8)*]. De los 476 pacientes que recibieron Lorbrena<sup>®</sup> 100 mg una vez al día, el 18% experimentaron elevaciones en el colesterol total de Grado 3 o 4, y el 19% experimentaron elevaciones en los triglicéridos de Grado 3 o 4. El tiempo mediano hasta la aparición fue de 15 días tanto para la hipercolesterolemia como para la hipertrigliceridemia. Aproximadamente el 4% y el 7% de los pacientes tuvieron que suspender la ingesta de manera temporal, y el 1% y el 3% de los pacientes tuvieron que reducir la dosis de Lorbrena<sup>®</sup> por elevaciones en el colesterol y los triglicéridos en el estudio B7461001 y el estudio B7461006, respectivamente. El 83% de los pacientes requirieron el inicio del tratamiento con hipolipemiantes, y el tiempo mediano hasta el inicio de dicho tratamiento fue de 17 días.

Inicie la administración o aumente la dosis de agentes hipolipemiantes en pacientes con hiperlipidemia. Controle el colesterol sérico y los triglicéridos antes de iniciar el tratamiento con Lorbrena<sup>®</sup>, 1 y 2 meses después de iniciar dicho tratamiento, y de manera periódica a partir de allí. Suspenda la administración de Lorbrena<sup>®</sup> y reanúdela a la misma dosis para la primera incidencia; reanúdela a la misma dosis o a una dosis reducida para la incidencia basada en la severidad [*consulte Posología y método de administración (4.2)*].

#### Bloqueo auriculoventricular

En pacientes que reciben Lorbrena<sup>®</sup>, se han informado eventos de prolongación del intervalo PR y bloqueo auriculoventricular (AV) [*consulte Reacciones adversas (4.8), Propiedades farmacodinámicas (5.1)*]. De los 476 pacientes que recibieron Lorbrena<sup>®</sup> 100 mg una vez al día y a quienes se les realizó un electrocardiograma inicial (ECG), el 1,9% experimentó bloqueo AV, y el 0,2% experimentó bloqueo AV de Grado 3 y se sometió a la colocación de un marcapasos.

Controle el electrocardiograma (ECG) antes de iniciar la administración de lorlatinib y de manera periódica a partir de allí. Detenga la administración y reanúdela a la misma dosis o a una dosis reducida en pacientes a quienes se les haya colocado un marcapasos. Suspenda la administración de manera permanente por la recurrencia en pacientes sin marcapasos [*consulte Posología y método de administración (4.2)*].

#### Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Con la administración de Lorbrena<sup>®</sup>, podrían ocurrir reacciones adversas pulmonares severas o potencialmente mortales coherentes con la enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis. De los pacientes que recibieron Lorbrena<sup>®</sup> 100 mg una vez al día; el 1,9% desarrolló EPI/neumonitis, incluida la EPI/neumonitis de Grado 3 o 4, que ocurrió en el 0,6% de los pacientes. Cuatro pacientes (0,8%) suspendieron la ingesta de Lorbrena<sup>®</sup> por EPI/neumonitis.

Investigue de inmediato para determinar la presencia de EPI/neumonitis en cualquier paciente que se presente con un empeoramiento de los síntomas respiratorios que indique EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos y fiebre). Suspenda inmediatamente la administración de Lorbrena<sup>®</sup> en pacientes con sospecha de EPI/neumonitis. Suspenda la administración de Lorbrena<sup>®</sup> de manera permanente por





EPI/neumonitis de cualquier severidad relacionada con el tratamiento [*consulte Posología y método de administración (4.2)*].

### Hipertensión

Hipertensión puede ocurrir en pacientes que se tratan con Lorbrena<sup>®</sup> [*consulte Reacciones adversas (4.8)*]. Hipertensión ocurrió en 13% de los pacientes que recibieron 100 mg de Lorbrena<sup>®</sup> una vez al día, incluyendo de Grado 3 o 4 en 6% de los pacientes. La mediana de tiempo al inicio de la hipertensión fue de 6,4 meses (desde 1 día a 2,8 a años), y 2,3% de los pacientes discontinuaron temporalmente Lorbrena<sup>®</sup> por la hipertensión.

Se debe controlar la presión sanguínea antes del inicio del tratamiento con Lorbrena<sup>®</sup>. Monitorear presión sanguínea luego de dos semanas y al menos una vez al mes durante el tratamiento con Lorbrena<sup>®</sup>. Suspender y reanudar a una dosis reducida o discontinuar permanentemente basado en la severidad [*consulte Posología y método de administración (4.2)*].

### Hiperglucemia

Hiperglucemia puede ocurrir en pacientes que se tratan con Lorbrena<sup>®</sup> [*consulte Reacciones adversas (4.8)*]. Hiperglucemia ocurrió en un 9% de los pacientes que recibieron 100 mg de Lorbrena<sup>®</sup>, incluyendo Grados 3 o 4 en 3,2% de los pacientes. La mediana de tiempo al inicio de la hiperglucemia fue 4,8 meses (desde 1 día a 2,9 años), y 0,8% de los pacientes discontinuaron temporalmente Lorbrena<sup>®</sup> por la hiperglucemia.

Evaluar la glucosa sérica en ayuna antes del inicio del tratamiento con Lorbrena<sup>®</sup> y monitorear periódicamente. Suspender y reanudar a una dosis reducida o discontinuar permanentemente basado en la severidad [*consulte Posología y método de administración (4.2)*].

### Toxicidad embriofetal

En función de los hallazgos en estudios en animales y su mecanismo de acción, se considera que Lorbrena<sup>®</sup> puede dañar al feto si se administra a una mujer embarazada. La administración de lorlatinib por sonda nasogástrica a ratas y conejas preñadas durante el periodo de organogénesis tuvo como resultado malformaciones, aumento de la pérdida postimplante y aborto a exposiciones maternas equivalentes o inferiores a la exposición humana a la dosis recomendada de 100 mg una vez al día con base en el área bajo la curva (ABC).

Se debe asesorar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Recomiende a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos no hormonales eficaces, debido a que Lorbrena<sup>®</sup> puede anular la eficacia de los métodos anticonceptivos hormonales, durante el tratamiento con Lorbrena<sup>®</sup> y durante al menos 6 meses después de la dosis final. Recomiende a los hombres que tengan parejas femeninas con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Lorbrena<sup>®</sup> y durante 3 meses después de la dosis final [*consulte Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (4.5), Fertilidad, embarazo y lactancia (4.6), Datos preclínicos de seguridad (5.3)*].



## 4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

### Efectos de otros medicamentos en Lorbrena®

#### Inductores fuertes de CYP3A

La administración concomitante de Lorbrena® con un inductor fuerte de CYP3A disminuyó las concentraciones plasmáticas de lorlatinib [*consulte Propiedades farmacocinéticas (5.2)*], lo cual, a su vez, podría disminuir la eficacia de Lorbrena®.

La hepatotoxicidad severa ocurrió en sujetos sanos que recibían Lorbrena® junto con rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A. En 12 sujetos sanos que recibían una dosis única de 100 mg de Lorbrena® junto con dosis diarias múltiples de rifampicina, ocurrieron aumentos en ALT o AST de Grado 3 o 4 en el 83% de los sujetos y aumentos en ALT o AST de Grado 2 en el 8%. Un posible mecanismo para la hepatotoxicidad es a través de la activación del receptor X de pregnano (PXR) por Lorbrena® y rifampicina, ambos agonistas de PXR.

Lorbrena® está contraindicado en pacientes que toman inductores fuertes de CYP3A [*consulte Contraindicaciones (4.3)*]. Suspenda la administración de inductores fuertes de CYP3A durante 3 vidas medias plasmáticas del inductor fuerte de CYP3A antes de iniciar la administración de Lorbrena® [*consulte Posología y método de administración (4.2)*].

#### Inductores moderados de CYP3A

Uso concomitante de Lorbrena® con un inductor moderado de CYP3A disminuyó las concentraciones de lorlatinib, lo cual, a su vez, puede reducir la eficacia de Lorbrena® [*consulte Propiedades farmacocinéticas (5.2)*]. Evite la administración concomitante de Lorbrena® con inductores moderados de CYP3A. Si no se puede evitar la administración concomitante con inductores moderados de CYP3A, aumente la dosis de Lorbrena® y, controle los valores de AST, ALT y bilirrubina según las recomendaciones [*consulte Posología y método de administración (4.2)* y *Propiedades farmacocinéticas (5.2)*].

#### Inhibidores fuertes de CYP3A

La administración concomitante con un inhibidor fuerte de CYP3A aumentó las concentraciones plasmáticas de lorlatinib [*consulte Propiedades farmacocinéticas (5.2)*], lo cual, a su vez, podría aumentar la incidencia y la severidad de las reacciones adversas de Lorbrena®. Evite la administración concomitante de Lorbrena® con un inhibidor fuerte de CYP3A. Si no se puede evitar la administración concomitante, reduzca la dosis de Lorbrena® según las recomendaciones [*consulte Posología y método de administración (4.2)* y *Propiedades farmacocinéticas (5.2)*].

#### Fluconazol

La administración concomitante de Lorbrena® con fluconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib [*consulte Propiedades farmacocinéticas (5.2)*], lo cual puede aumentar la incidencia y severidad de las reacciones adversas a Lorbrena®. Evite la administración



concomitante de Lorbrena<sup>®</sup> con fluconazol. Si no se puede evitar la administración concomitante, reduzca la dosis de Lorbrena<sup>®</sup> [*consulte Posología y método de administración (4.2)*].

#### Efectos de Lorbrena<sup>®</sup> sobre otros medicamentos

##### Ciertos sustratos de CYP3A

Lorbrena<sup>®</sup> es un inductor moderado del CYP3A. La administración concomitante de Lorbrena<sup>®</sup> disminuye la concentración de los sustratos de CYP3A [*consulte Propiedades farmacocinéticas (5.2)*], lo cual, a su vez, podría reducir la eficacia de estos sustratos. Evite la administración concomitante de Lorbrena<sup>®</sup> con sustratos de CYP3A, para los cuales los cambios en la concentración mínima podrían provocar insuficiencias terapéuticas serias. Si no se puede evitar la administración concomitante, aumente la dosis de sustratos de CYP3A de acuerdo con las instrucciones de uso aprobadas del producto.

##### Ciertos sustratos de glucoproteína P (P-gp)

Lorbrena<sup>®</sup> se considera un inductor moderado de P-gp. La administración concomitante de Lorbrena<sup>®</sup> disminuye la concentración de los sustratos de P-gp [*consulte Propiedades farmacocinéticas (5.2)*], lo cual, a su vez, podría reducir la eficacia de estos sustratos. Evite la administración concomitante de Lorbrena<sup>®</sup> con ciertos sustratos de P-gp, para los cuales los cambios en la concentración mínima podrían provocar insuficiencias terapéuticas serias. Si no se puede evitar la administración concomitante, aumente la dosis de sustratos de P-gp de acuerdo con las instrucciones de uso aprobadas del producto.

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

### Embarazo

#### Resumen de riesgos

En función de los hallazgos en estudios en animales y su mecanismo de acción [*consulte Propiedades farmacodinámicas (5.1)*], se considera que Lorbrena<sup>®</sup> puede provocar daños embriofetales si se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre la administración de Lorbrena<sup>®</sup> en mujeres embarazadas. La administración de lorlatinib por sonda nasogástrica a ratas y conejas preñadas durante el periodo de organogénesis tuvo como resultado malformaciones, aumento de la pérdida posimplante y aborto a exposiciones maternas equivalentes o inferiores a la exposición humana a la dosis recomendada de 100 mg una vez al día con base en el ABC (*consulte Datos*). Se debe asesorar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos mayores de nacimiento y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos oscila entre el 2% y el 4%, y el 15% y el 20%, respectivamente.



## Datos

### *Datos sobre animales*

Se realizaron estudios preliminares de desarrollo embriofetal en ratas y conejas que investigan la administración de lorlatinib durante el periodo de organogénesis. En las conejas, la administración de lorlatinib tuvo como resultado el aborto y la pérdida total del embarazo a dosis de 15 mg/kg (aproximadamente 3 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 100 mg) o superiores. A una dosis de 4 mg/kg (aproximadamente 0,6 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 100 mg), las toxicidades incluyeron el aumento de la pérdida posimplante y malformaciones que incluyen rotación de las extremidades, malformación de los riñones, cabeza abombada, paladar ojival y dilatación de los ventrículos cerebrales. En las ratas, la administración de lorlatinib tuvo como resultado la pérdida total del embarazo a dosis de 4 mg/kg (aproximadamente 5 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 100 mg) o superiores. A una dosis de 1 mg/kg (aproximadamente equivalente a la exposición humana a la dosis recomendada de 100 mg), hubo un aumento en la pérdida posimplante, disminución del peso corporal fetal y malformaciones que incluyen gastrosquisis, rotación de las extremidades, dígitos supernumerarios y anomalías en los vasos sanguíneos.

## Lactancia

### *Resumen de riesgos*

No hay datos disponibles sobre la presencia de lorlatinib o sus metabolitos en la leche materna humana o animal ni sobre los efectos sobre lactantes amamantados o la producción de leche. Debido a las posibles reacciones adversas serias en lactantes amamantados, indique a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con Lorbrena<sup>®</sup> ni durante 7 días después de la dosis final.

## Pacientes de sexo femenino y masculino en edad fértil

### *Prueba de embarazo*

Asegúrese de que las mujeres con capacidad reproductiva no estén embarazadas antes de iniciar la administración de Lorbrena<sup>®</sup>.

### *Anticoncepción*

Lorbrena<sup>®</sup> puede provocar daño embriofetal si se administra a mujeres embarazadas.

### *Mujeres*

Recomiende a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo no hormonal eficaz durante el tratamiento con Lorbrena<sup>®</sup> y durante al menos 6 meses después de la dosis final. Recomendé a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo no hormonal, debido a que Lorbrena<sup>®</sup> puede anular la eficacia de los métodos anticonceptivos hormonales [*consulte Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (4.5)*].

### *Hombres*



En función de los hallazgos de genotoxicidad, recomiende a los hombres con parejas mujeres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Lorbrena<sup>®</sup> y durante al menos 3 meses después de la dosis final [*consulte Datos preclínicos de seguridad (5.3)*].

### Infertilidad

#### *Hombres*

En función de los hallazgos en estudios en animales, Lorbrena<sup>®</sup> podría afectar temporalmente la fertilidad masculina [*consulte Datos preclínicos de seguridad (5.3)*].

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

Lorlatinib presenta una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe tener precaución al conducir u operar máquinas, ya que los pacientes pueden presentar efectos sobre el SNC (*consulte Reacciones adversas (4.8)*).

### **4.8. Reacciones adversas**

Las siguientes reacciones adversas se describen en otra parte de las instrucciones de uso:

- Riesgo de hepatotoxicidad seria con la administración concomitante de inductores fuertes de CYP3A [*consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)*]
- Efectos en el sistema nervioso central [*consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)*]
- Hiperlipidemia [*consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)*]
- Bloqueo auriculoventricular [*consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)*]
- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis [*consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)*]
- Hipertensión [*consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)*]
- Hiperglucemia [*consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)*]

### Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad combinada descrita en la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)* refleja la exposición a Lorbrena<sup>®</sup> en 476 pacientes que recibieron Lorbrena<sup>®</sup> 100 mg una vez al día en el Estudio B7461001 (N=327) y el Estudio B7461006 (N=149). De 476 pacientes que recibieron Lorbrena<sup>®</sup>, el 75% estuvo expuesto durante 6 meses o



más y el 61% estuvo expuesto durante más de 1 año. En esta población de seguridad, las reacciones adversas más frecuentes en  $\geq 20\%$  de 476 pacientes que recibieron Lorbrena<sup>®</sup> fueron edema (56%), neuropatía periférica (44%), aumento de peso (31%), efectos cognitivos (28%), fatiga (27%), disnea (27%), artralgia (24%), diarrea (23%), efectos sobre el estado de ánimo (21%) y tos (21%). Las alteraciones en los resultados de laboratorio de Grado 3 a 4 más frecuentes en  $\geq 20\%$  de 476 pacientes que recibieron Lorbrena<sup>®</sup> fueron hipercolesterolemia (21%) e hipertrigliceridemia (21%).

### NSCLC metastásico ALK positivo no tratado anteriormente (Estudio CROWN)

La seguridad de Lorbrena<sup>®</sup> se evaluó en 149 pacientes con NSCLC ALK positivo en un ensayo aleatorizado, abierto, controlado por principio activo para el tratamiento de pacientes con NSCLC ALK positivo avanzado a nivel local o metastásico que no habían recibido anteriormente un tratamiento sistémico para la enfermedad avanzada [*consulte Propiedades farmacodinámicas (5.1)*]. La duración mediana de la exposición a Lorbrena<sup>®</sup> fue de 16,7 meses (de 4 días a 34,3 meses) y el 76% recibió Lorbrena<sup>®</sup> durante al menos 12 meses.

Hubo reacciones adversas serias en el 34% de los pacientes tratados con Lorbrena<sup>®</sup>; las reacciones adversas serias informadas con mayor frecuencia fueron neumonía (4,7%), disnea (2,7%), insuficiencia respiratoria (2,7%), efectos cognitivos (2,0%) y pirexia (2,0%). Hubo reacciones adversas mortales en el 3,4% de los pacientes tratados con Lorbrena<sup>®</sup>, entre las cuales estaban neumonía (0,7%), insuficiencia respiratoria (0,7%), insuficiencia cardíaca aguda (0,7%), embolia pulmonar (0,7%) y muerte súbita (0,7%).

Se interrumpió permanentemente la administración de Lorbrena<sup>®</sup> debido a las reacciones adversas en el 6,7% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción permanente del tratamiento con Lorbrena<sup>®</sup> fueron los efectos cognitivos (1,3%). Hubo reacciones adversas que condujeron a interrupciones de la dosis en el 49% de los pacientes tratados con Lorbrena<sup>®</sup>. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron interrupciones de la dosis de Lorbrena<sup>®</sup> fueron hipertrigliceridemia (7%), edema (5%), neumonía (4,7%) efectos cognitivos (4,0%), efectos en el estado de ánimo (4,0%) e hipercolesterolemia (3,4%). Hubo reacciones adversas que condujeron a disminuciones de la dosis en el 21% de los pacientes tratados con Lorbrena<sup>®</sup>. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a disminuciones de la dosis fueron edema (5%), hipertrigliceridemia (4,0%) y neuropatía periférica (3,4%).

Las Tablas 2 y 3 resumen las reacciones adversas y alteraciones en los resultados de laboratorio más frecuentes, respectivamente, en los pacientes tratados con Lorbrena<sup>®</sup> en el Estudio B7461006.

### **Tabla 2 Reacciones Adversas ( $\geq 10\%$ para todos los grados CTCAE del NCI o $\geq 2\%$ para los Grados 3-4) en los Pacientes Tratados con Lorbrena<sup>®</sup> en el Estudio B7461006\***

| Reacción adversa  | Lorbrena®<br>N=149         |                       | Crizotinib<br>N=142        |                       |
|---|----------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|
|   | Todos los<br>grados<br>(%) | Grado 3 o<br>4<br>(%) | Todos los<br>grados<br>(%) | Grado 3 o<br>4<br>(%) |
| Psiquiátricos<br>Efectos en el estado de ánimo <sup>a</sup>                   | 16                         | 2                     | 5                          | 0                     |
| Sistema nervioso<br>Neuropatía periférica <sup>b</sup>                        | 34                         | 2                     | 15                         | 0,7                   |
| Efectos cognitivos <sup>c</sup>   | 21                         | 2                     | 6                          | 0                     |
| Dolor de cabeza   | 17                         | 0                     | 18                         | 0,7                   |
| Mareos  | 11                         | 0                     | 14                         | 0                     |
| Efectos en el sueño <sup>d</sup>  | 11                         | 1,3                   | 10                         | 0                     |
| Respiratorios<br>Disnea   | 20                         | 2,7                   | 16                         | 2,1                   |
| Tos   | 16                         | 0                     | 18                         | 0                     |
| Insuficiencia respiratoria  | 2,7                        | 2                     | 0                          | 0                     |
| Trastornos vasculares<br>Hipertensión   | 18                         | 10                    | 2,1                        | 0                     |
| Oculares<br>Trastorno de la vista <sup>e</sup>                                | 18                         | 0                     | 39                         | 0,7                   |
| Gastrointestinales<br>Diarrea   | 21                         | 1,3                   | 52                         | 0,7                   |
| Náuseas   | 15                         | 0,7                   | 52                         | 2,1                   |
| Estreñimiento   | 17                         | 0                     | 30                         | 0,7                   |
| Vómitos   | 13                         | 0,7                   | 39                         | 1,4                   |
| Musculoesqueléticos y del tejido<br>conectivo<br>Artralgia                    | 19                         | 0,7                   | 11                         | 0                     |
| Mialgia <sup>f</sup>  | 15                         | 0,7                   | 7                          | 0                     |
| Dolor de espalda  | 15                         | 0,7                   | 11                         | 0                     |
| Dolor en las extremidades   | 17                         | 0                     | 8                          | 0                     |
| Generales<br>Edema <sup>g</sup>   | 56                         | 4                     | 40                         | 1,4                   |
| Aumento de peso   | 38                         | 17                    | 13                         | 2,1                   |
| Fatiga <sup>h</sup>   | 19                         | 1,3                   | 32                         | 2,8                   |
| Pirexia   | 17                         | 1,3                   | 13                         | 1,4                   |
| Dolor de pecho  | 11                         | 1,3                   | 14                         | 0,7                   |
| Infecciones<br>Infección de las vías respiratorias<br>superiores <sup>i</sup> | 11                         | 0,7                   | 7,7                        | 1,4                   |
| Neumonía  | 7,4                        | 2                     | 8,5                        | 3,5                   |

| Reacción adversa     | Lorbrena®<br>N=149         |                       | Crizotinib<br>N=142        |                       |
|----------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|
|                      | Todos los<br>grados<br>(%) | Grado 3 o<br>4<br>(%) | Todos los<br>grados<br>(%) | Grado 3 o<br>4<br>(%) |
| Bronquitis           | 6,7                        | 2                     | 2,1                        | 0                     |
| Cutáneos<br>Erupción | 11                         | 0                     | 8,5                        | 0                     |

\* Las reacciones adversas se clasificaron según los CTCAE del NCI, versión 4.03.

Abreviaturas: CTCAE del NCI = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer; SOC = Clasificación por órganos y sistemas.

- <sup>a</sup> Efectos en el estado de ánimo (incluidos trastorno afectivo, labilidad afectiva, agitación, ira, ansiedad, trastorno bipolar I, estado depresivo, depresión, síntoma depresivo, estado eufórico, autolesión intencional, irritabilidad, alteración del estado de ánimo, cambios de humor, estrés).
- <sup>b</sup> Neuropatía periférica (incluidas disestesia, alteración de la marcha, hipoestesia, disfunción motora, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica).
- <sup>c</sup> Efectos cognitivos (incluidos los eventos de la SOC de Trastornos del sistema nervioso: amnesia, trastorno cognitivo, trastornos en la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; y también incluidos los eventos de la SOC de Trastornos psiquiátricos: estado de confusión, delirio, desorientación).
- <sup>d</sup> Efectos en el sueño (incluidos insomnio, pesadilla, trastorno del sueño, sonambulismo).
- <sup>e</sup> Trastorno de la vista (incluidos diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, deterioro visual, flotadores vítreos).
- <sup>f</sup> Mialgia (incluidos dolor musculoesquelético, mialgia).
- <sup>g</sup> Edema (incluidos edema, edema periférico, edema del párpado, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema periorbitario, inflamación periférica, inflamación).
- <sup>h</sup> Fatiga (incluidas astenia, fatiga).
- <sup>i</sup> Infecciones de las vías respiratorias superiores (incluida la infección de las vías respiratorias superiores).
- <sup>j</sup> Erupción (incluidas dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción).

Otras reacciones adversas clínicamente significativas ocurridas con una incidencia de entre un 1% y un 10% fueron los efectos en el habla (6,7%) y los efectos psicóticos (3,4%).



**Tabla 3 Empeoramiento de las alteraciones en los resultados de laboratorio desde el periodo inicial en >20% de los pacientes del Estudio B7461006**

| Alteración de laboratorio                       | Lorbrena®<br>N = 149 |                 | Crizotinib<br>N = 142 |                 |
|---|----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
|   | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%)  | Grado 3 o 4 (%) |
| <b>Química</b>                                  |                      |                 |                       |                 |
| Hipertrigliceridemia <sup>a,A</sup>             | 95                   | 22              | 27                    | 0               |
| Hipercolesterolemia <sup>a,A</sup>              | 91                   | 19              | 12                    | 0               |
| Aumento de la creatinina <sup>a,A</sup>         | 81                   | 0,7             | 99                    | 2,1             |
| Aumento de la GGT <sup>a,A</sup>                | 52                   | 6               | 41                    | 6               |
| Aumento de la AST <sup>a,A</sup>                | 48                   | 2               | 75                    | 3,5             |
| Hiperglucemia <sup>a,A</sup>                    | 48                   | 7               | 27                    | 2,1             |
| Aumento de la ALT <sup>a,A</sup>                | 44                   | 2,7             | 75                    | 4,3             |
| Aumento de la CPK <sup>a,A</sup>                | 39                   | 2               | 64                    | 5               |
| Hipoalbuminemia <sup>a,A</sup>                  | 36                   | 0,7             | 61                    | 6               |
| Aumento de la lipasa <sup>a,A</sup>             | 28                   | 7               | 34                    | 5               |
| Aumento de la fosfatasa alcalina <sup>a,A</sup> | 23                   | 0               | 50                    | 0,7             |
| Hiperpotasemia <sup>a,A</sup>                   | 21                   | 1,3             | 27                    | 2,1             |
| Aumento de la amilasa <sup>b,A</sup>            | 20                   | 1,4             | 32                    | 1,4             |
| <b>Hematología</b>                              |                      |                 |                       |                 |
| Anemia <sup>a,A</sup>                           | 48                   | 2               | 38                    | 2,8             |
| PTT activada <sup>c,B</sup>                     | 25                   | 0               | 14                    | 0               |
| Linfopenia <sup>a,A</sup>                       | 23                   | 2,7             | 43                    | 6               |
| Trombocitopenia <sup>a,A</sup>                  | 23                   | 0               | 7                     | 0,7             |

\* Grados según los CTCAE del NCI versión 4.03.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa;

CPK = creatina fosfocinasa; GGT = gamma glutamiltransferasa; CTCAE del NCI = Criterios

Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer;

PTT = tiempo de tromboplastina parcial.

N = cantidad de pacientes que presentaron al menos una evaluación en el estudio del parámetro de interés.

<sup>a</sup> N = 149 (Lorbrena®).

<sup>A</sup> N = 141 (crizotinib).

<sup>b</sup> N = 148 (Lorbrena®).

<sup>B</sup> N = 135 (crizotinib).

<sup>c</sup> N = 138 (Lorbrena®).



## NSCLC metastásico ALK positivo tratado anteriormente

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Lorbrena<sup>®</sup> en 295 pacientes con NSCLC metastásico ALK positivo o ROS1 positivo que recibieron Lorbrena<sup>®</sup> 100 mg por vía oral una vez al día en el Estudio B7461001, un ensayo no comparativo con varias cohortes [*consulte Propiedades farmacodinámicas (5.1)*]. La duración mediana de la exposición a Lorbrena<sup>®</sup> fue de 12,5 meses (de 1 día a 35 meses) y el 52% recibió Lorbrena<sup>®</sup> durante al menos  $\geq 12$  meses. Las características de las pacientes eran las siguientes: edad mediana de 53 años (19 a 85 años), edad  $\geq 65$  años (18%), sexo femenino (58%), raza blanca (49%), asiática (37%) y valoración funcional del ECOG 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 ocurrió en  $\geq 20\%$  de los pacientes, los más frecuentes son hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, anemia, hiperglucemia, aumento de AST, hipoalbuminemia, aumento de ALT, aumento de la lipasa y aumento de la fosfatasa alcalina.

Las reacciones adversas serias ocurrieron en el 32% de los 295 pacientes; las reacciones adversas serias informadas con mayor frecuencia fueron neumonía (3,4%); disnea (2,7%); pirexia (2%); cambios en el estado mental (1,4%) e insuficiencia respiratoria (1,4%). Las reacciones adversas mortales ocurrieron en el 2,7% de los pacientes, y estas incluyeron neumonía (0,7%); infarto de miocardio (0,7%); edema pulmonar agudo (0,3%); embolia (0,3%); oclusión de la arteria periférica (0,3%) y dificultad respiratoria (0,3%). La interrupción permanente de la administración de Lorbrena<sup>®</sup> por reacciones adversas ocurrió en el 8% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes que tuvieron como resultado la interrupción permanente del tratamiento 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 el 48% de los pacientes requirieron la interrupción de la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes que tuvieron como resultado la interrupción 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 el 24% de los pacientes requirieron al menos 1 reducción de la dosis por reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que tuvieron como resultado la reducción 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 4 y 5 se resumen las reacciones adversas y las alteraciones en los resultados de laboratorio frecuentes, respectivamente, en pacientes tratados con Lorbrena<sup>®</sup> en el Estudio B7461001.

**Tabla 4 Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes en el Estudio B7461001\***

| Reacción adversa  | Lorbrena <sup>®</sup><br>(N = 295) |                    |
|---|------------------------------------|--------------------|
|   | Todos los grados<br>(%)            | Grado 3 o 4<br>(%) |
| Psiquiátrico  |                                    |                    |
| Efectos sobre el estado de ánimo <sup>a</sup>               | 23                                 | 1,7                |
| Sistema nervioso  |                                    |                    |
| Neuropatía periférica <sup>b</sup>                          | 47                                 | 2,7                |
| Efectos cognitivos <sup>c</sup>                             | 27                                 | 2                  |
| Dolor de cabeza   | 18                                 | 0,7                |
| Mareos  | 16                                 | 0,7                |
| Efectos en el habla <sup>d</sup>                            | 12                                 | 0,3                |
| Efectos sobre el sueño <sup>e</sup>                         | 10                                 | 0                  |
| Respiratorio  |                                    |                    |
| Disnea  | 27                                 | 5                  |
| Tos   | 18                                 | 0                  |
| Ocular  |                                    |                    |
| Trastornos de la visión <sup>f</sup>                        | 15                                 | 0,3                |
| Gastrointestinal  |                                    |                    |
| Diarrea   | 22                                 | 0,7                |
| Náuseas   | 18                                 | 0,7                |
| Estreñimiento   | 15                                 | 0                  |
| Vómitos   | 12                                 | 1                  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo       |                                    |                    |
| Artralgia   | 23                                 | 0,7                |
| Mialgia <sup>g</sup>  | 17                                 | 0                  |
| Dolor de espalda  | 13                                 | 0,7                |
| Dolor en las extremidades                                   | 13                                 | 0,3                |
| General   |                                    |                    |
| Edema <sup>h</sup>  | 57                                 | 3,1                |
| Fatiga <sup>i</sup>   | 26                                 | 0,3                |
| Aumento de peso   | 24                                 | 4,4                |
| Pirexia   | 12                                 | 0,7                |
| Infecciones   |                                    |                    |
| Infección de las vías respiratorias superiores <sup>j</sup> | 12                                 | 0                  |
| Piel  |                                    |                    |
| Erupción <sup>k</sup>                                       | 14                                 | 0,3                |

\* Las reacciones adversas se clasificaron mediante los CTCAE del NCI, versión 4.03.

Abreviaturas: CTCAE del NCI = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer; SOC = Clasificación por órganos y sistemas.

**Tabla 4 Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes en el Estudio B7461001\***

| Reacción adversa | Lorbrena®<br>(N = 295)  |                    |
|------------------|-------------------------|--------------------|
|                  | Todos los grados<br>(%) | Grado 3 o 4<br>(%) |

- <sup>a</sup> Efectos sobre el estado de ánimo (incluye trastorno afectivo, labilidad afectiva, agresividad, agitación, ansiedad, estado depresivo, depresión, euforia, irritabilidad, manía, alteraciones del ánimo, cambios del estado de ánimo, cambio de personalidad, estrés, ideas suicidas).
- <sup>b</sup> Neuropatía periférica (incluye sensación de quemazón, síndrome de túnel carpiano, disestesia, hormigueo, alteraciones de la marcha, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía sensorial periférica, alteración sensorial).
- <sup>c</sup> Efectos cognitivos (incluye eventos de la SOC de trastornos del sistema nervioso: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; también incluye eventos de la SOC de trastornos psiquiátricos: déficit de atención/trastorno de hiperactividad, estado de confusión, delirios, desorientación, trastorno de lectura).
- <sup>d</sup> Efectos en el habla (afasia, disartria, habla lenta, trastornos del habla).
- <sup>e</sup> Efectos sobre el sueño (incluye sueños anormales, insomnio, pesadillas, trastorno del sueño, habla durante el sueño, sonambulismo).
- <sup>f</sup> Trastorno de la visión (incluye ceguera, diplopía, fotofobia, ftopsia, visión borrosa, reducción de la agudeza visual, deterioro visual, miodesopsias).
- <sup>g</sup> Mialgia (incluye dolor musculoesquelético, mialgia).
- <sup>h</sup> Edema (incluye edema, edema periférico, edema de párpados, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema periorbitario, inflamación periférica, inflamación).
- <sup>i</sup> Fatiga (incluye astenia, fatiga).
- <sup>j</sup> Infección de las vías respiratorias superiores (incluye infección fúngica de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias superiores, infección viral de las vías respiratorias superiores).
- <sup>k</sup> Erupción (incluye dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción).

Las reacciones adversas adicionales de importancia clínica que ocurrieron a una incidencia de entre el 1% y el 10% fueron los efectos psicóticos (7%).

**Tabla 5 Empeoramiento de los valores de laboratorio que ocurrió en  $\geq 20\%$  de los pacientes en el Estudio B7461001\***

| Alteración en los resultados de laboratorio   | Lorbrena <sup>®</sup> |                 |
|---|-----------------------|-----------------|
|   | Todos los grados (%)  | Grado 3 o 4 (%) |
| Química                                       |                       |                 |
| Hipercolesterolemia <sup>a</sup>              | 96                    | 18              |
| Hipertrigliceridemia <sup>a</sup>             | 90                    | 18              |
| Hiperglucemia <sup>b</sup>                    | 52                    | 5               |
| Aumento de AST <sup>a</sup>                   | 37                    | 2,1             |
| Hipoalbuminemia <sup>c</sup>                  | 33                    | 1               |
| Aumento de ALT <sup>a</sup>                   | 28                    | 2,1             |
| Aumento de la lipasa <sup>d</sup>             | 24                    | 10              |
| Aumento de la fosfatasa alcalina <sup>a</sup> | 24                    | 1               |
| Aumento de la amilasa <sup>c</sup>            | 22                    | 3,9             |
| Aumento de la amilasa <sup>c</sup>            | 21                    | 4,8             |
| Hipofosfatemia <sup>a</sup>                   | 21                    | 1               |
| Hipercalcemia <sup>b</sup>                    | 21                    | 0               |
| Hipomagnesemia <sup>a</sup>                   |                       |                 |
| Hematología                                   |                       |                 |
| Anemia <sup>b</sup>                           | 52                    | 4,8             |
| Trombocitopenia <sup>b</sup>                  | 23                    | 0,3             |
| Linfopenia <sup>a</sup>                       | 22                    | 3,4             |

\* Las clasificaciones se realizaron con el uso de los CTCAE del NCI, versión 4.03.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; CTCAE del NCI = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer.

N = cantidad de pacientes con al menos una evaluación durante el estudio del parámetro de interés.

<sup>a</sup> N = 292

<sup>b</sup> N = 293

<sup>c</sup> N = 291

<sup>d</sup> N = 290

<sup>e</sup> N = 284

#### 4.9. Sobredosis

El tratamiento de la sobredosis con el medicamento consta de medidas de asistencia generales. Debido al efecto dependiente de la dosis sobre el intervalo PR, se recomienda el monitoreo del ECG. No existe un antídoto para el lorlatinib.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Lorbrena<sup>®</sup> (lorlatinib) es un inhibidor de cinasa para la administración oral.

Lorlatinib es un polvo blanco a blancuzco con un pKa de 4,92. La solubilidad de lorlatinib en medios acuosos disminuye en el rango de pH 2,55 a pH 8,02 desde 32,38 mg/mL hasta 0,17 mg/mL. El registro del coeficiente de distribución (octanol/agua) a un pH 9 es de 2,45.

## 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Se observaron relaciones de exposición-respuesta para la hipercolesterolemia de Grado 3 o 4 y para cualquier reacción adversa de Grado 3 o 4 a exposiciones en estado de equilibrio logradas a la dosis recomendada, con una mayor probabilidad de la incidencia de reacciones adversas con el aumento de la exposición a lorlatinib.

### Electrofisiología cardíaca

En 295 pacientes que recibieron Lorbrena<sup>®</sup> a la dosis recomendada de 100 mg una vez al día y a quienes se les tomaron mediciones ECG en el Estudio B7461001, el cambio medio máximo respecto del valor inicial para el intervalo PR fue de 16,4 ms (intervalo de confianza bilateral superior del 90% [IC] de 19,4 ms). En los 284 pacientes con un intervalo PR <200 ms en el periodo inicial, el 14% tuvo una prolongación del intervalo PR  $\geq$ 200 ms después de iniciar la ingesta de Lorbrena<sup>®</sup>. La prolongación del intervalo PR ocurrió de manera dependiente de la concentración. El bloqueo auriculoventricular ocurrió en el 1% de los pacientes.

En 275 pacientes que recibieron Lorbrena<sup>®</sup> a la dosis recomendada en la porción de estimación de la actividad del Estudio B7461001, no se detectaron grandes aumentos de la media respecto del valor inicial en el intervalo QTcF (es decir, >20 ms).

### Estudios clínicos

#### NSCLC metastásico ALK positivo no tratado anteriormente (Estudio CROWN)

La eficacia de Lorbrena<sup>®</sup> para el tratamiento de pacientes con NSCLC ALK positivo que no habían recibido anteriormente un tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica se estableció en un estudio abierto, aleatorizado, controlado por principio activo y multicéntrico (Estudio B7461006; NCT03052608). Los pacientes debían presentar una valoración funcional del ECOG de 0 a 2 y NSCLC ALK positivo identificado mediante el ensayo VENTANA ALK (D5F3) CDx. Eran aptos los pacientes neurológicamente estables con metástasis en el SNC asintomáticas sin tratamiento o tratadas, incluida la metástasis leptomeníngea. Los pacientes debían haber terminado su terapia de radiación al menos 2 semanas (en el caso de la radiación estereotáctica o parcial) o 4 semanas (en el caso de la irradiación cerebral) antes de la aleatorización. Se excluyó a los pacientes con afecciones psiquiátricas agudas o crónicas severas, incluidas las ideas o el comportamiento suicida recientes (dentro del último año) o activos.

Se aleatorizó a los pacientes 1:1 para recibir Lorbrena<sup>®</sup> 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 presencia o ausencia de metástasis en el SNC en el periodo inicial. El tratamiento en ambos grupos se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad o un grado de toxicidad inaceptable. La medición principal del resultado de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) determinada mediante una Revisión Central Independiente y Enmascarada (BICR, por sus siglas en inglés) según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés), versión 1.1 (v1.1). Otras

mediciones de resultados de eficacia fueron la supervivencia en general (OS, por sus siglas en inglés) y los datos relacionados con la evaluación del tumor según la BICR, incluida la tasa de respuesta general (ORR, por sus siglas en inglés) y la duración de la respuesta (DOR). En los pacientes con metástasis en el SNC medibles en el periodo inicial, otras mediciones de resultados fueron la tasa de respuesta general intracraneal (IC-ORR) y la duración de la respuesta intracraneal (IC-DOR) según la BICR.

Se aleatorizó un total de 296 pacientes a un tratamiento con Lorbrena<sup>®</sup> (n=149) o crizotinib (n=147). Las características demográficas de la población general del estudio fueron: edad mediana 59 años (rango: 26 a 90 años), edad  $\geq 65$  años (35%), 59% de sexo femenino, 49% de raza blanca, 44% de asiáticos y 0,3% de raza negra. La valoración funcional del ECOG en el periodo inicial fue de 0 o 1 en el 96% de los pacientes. La mayoría de las pacientes presentaba adenocarcinoma (95%) y nunca había fumado (59%). Hubo metástasis en el SNC en el 26% (n=78) de los pacientes: de estos, 30 pacientes presentaban lesiones medibles en el SNC.

Los resultados de eficacia del Estudio B7461006 evaluados según la BICR se resumen en la Tabla 6 y en la Figura 1. Los resultados demostraron una mejoría significativa en la PFS en el grupo con Lorbrena<sup>®</sup> en comparación con el grupo con crizotinib. En el punto de corte de los datos, los datos de la OS aún no se habían analizado.

**Tabla 6 Resultados de eficacia en el Estudio B7461006 (CROWN)**

| <b>Parámetro de eficacia</b>                               | <b>Lorbrena<sup>®</sup><br/>N = 149</b> | <b>Crizotinib<br/>N = 147</b> |
|--|---|-------------------------------|
| <b>Supervivencia libre de progresión</b>                   |   |                               |
| Cantidad de eventos, n (%)                                 | 41 (28%)                                | 86 (59%)                      |
| Enfermedad progresiva, n (%)                               | 32 (22%)                                | 82 (56%)                      |
| Muerte, n (%)  | 9 (6%)                                  | 4 (3%)                        |
| Mediana, meses (IC del 95%) <sup>a</sup>                   | NE (NE, NE)                             | 9,3 (7,6; 11,1)               |
| Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) <sup>b</sup> | 0,28 (0,19; 0,41)                       |                               |
| Valor p <sup>*</sup>                                       | <0,0001                                 |                               |
| <b>Tasa de respuesta global</b>                            |   |                               |
| Tasa de respuesta global (IC del 95%) <sup>c</sup>         | 76% (68; 83)                            | 58% (49; 66)                  |
| Respuesta completa   | 3%                                      | 0%                            |
| Respuesta parcial  | 73%                                     | 58%                           |
| <b>Duración de la respuesta</b>                            |   |                               |
| Cantidad de pacientes con respuesta, 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 = cantidad de pacientes; NE = no calculable; PFS = supervivencia libre de progresión.

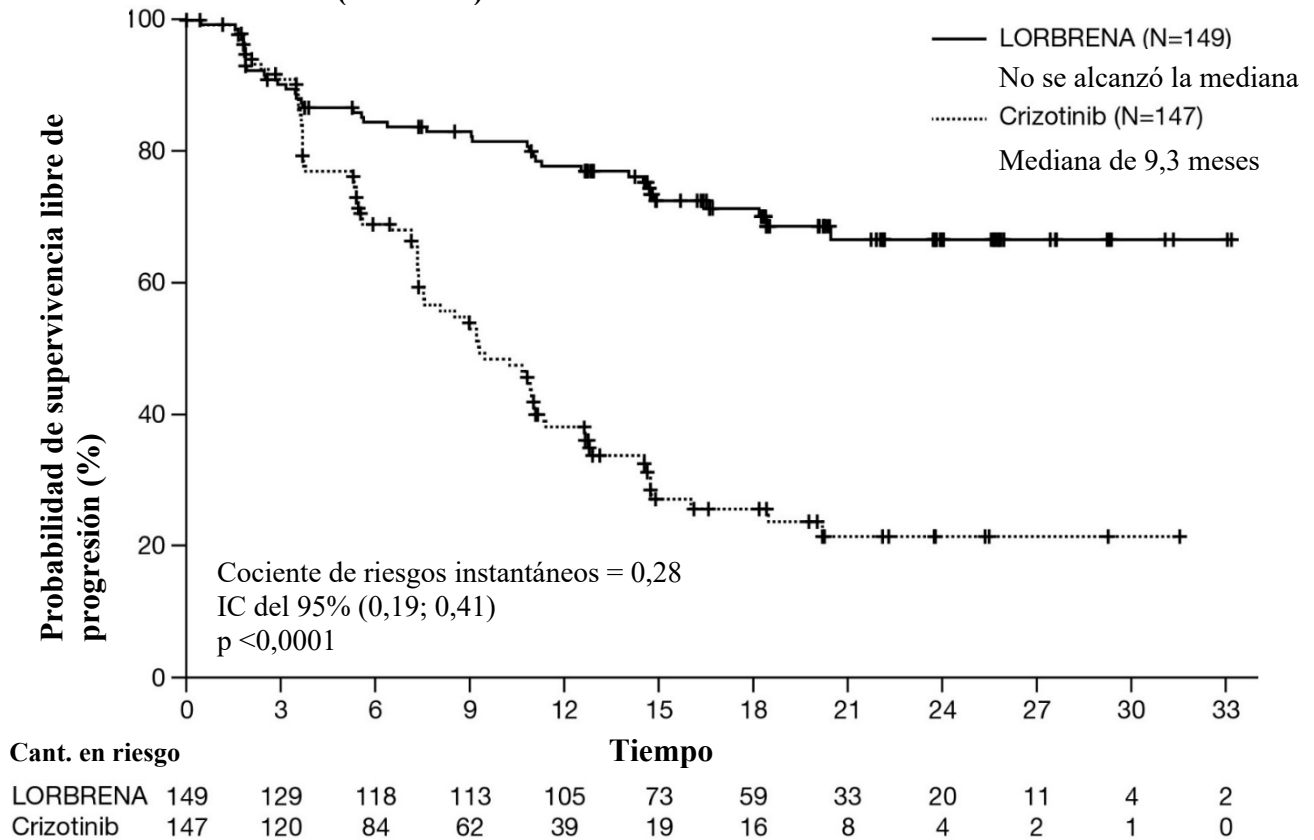
\* Valor p basado en la prueba de rangos logarítmicos estratificada de una cola.

<sup>a</sup> Con base en el método de Brookmeyer y Crowley.

<sup>b</sup> Cociente de riesgos instantáneos basado en el modelos de riesgos proporcionales de Cox.

<sup>c</sup> Mediante el método exacto basado en la distribución binomial.

**Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión según la BICR en el Estudio B7461006 (CROWN)**



Los resultados de los análisis exploratorios previamente especificados de la tasa de respuesta intracranial en 30 pacientes con lesiones del SNC medibles evaluados según la BICR se resumen en la Tabla 7.



**Tabla 7 Tasa de respuesta intracraneal en pacientes con lesiones intracraneales medibles en el estudio CROWN**

| <b>Evaluación de la respuesta intracraneal del tumor</b> | <b>Lorbrena®<br/>N = 17</b> | <b>Crizotinib<br/>N = 13</b> |
|--|-----------------------------|------------------------------|
| Tasa de respuesta intracraneal (IC del 95%) <sup>a</sup> | 82% (57; 96)                | 23% (5; 54)                  |
| Respuesta completa                                       | 71%                         | 8%                           |
| <b>Duración de la respuesta</b>                          |                             |                              |
| Cantidad de pacientes con respuesta, n                   | 14                          | 3                            |
| Duración de la respuesta ≥12 meses, n (%)                | 11 (79%)                    | 0                            |

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

<sup>a</sup> Mediante el método exacto basado en la distribución binomial.

*NSCLC metastásico ALK positivo previamente tratado con un inhibidor de cinasa ALK*

La eficacia de Lorbrena® se demostró en un subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico ALK positivo previamente tratados con uno o más inhibidores de cinasa ALK que se inscribieron en un estudio multicéntrico, de cohortes múltiples, no aleatorizado, de determinación de dosis y estimación de la actividad (Estudio B7461001; NCT01970865). Los pacientes incluidos en este subgrupo debían presentar una enfermedad metastásica con al menos 1 lesión objetivo mensurable de acuerdo con los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.1 (v1.1), una escala de estado funcional del ECOG de 0 a 2, y una translocación de ALK en el tejido tumoral documentada según lo determinado por un ensayo con hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH) o por inmunohistoquímica (IHC), y recibieron Lorbrena® 100 mg por vía oral una vez al día. Fueron elegibles los pacientes con metástasis asintomáticas en el SNC, incluidos pacientes con consumo estable o decreciente de esteroides en el plazo de las 2 semanas previas al ingreso al estudio. Se excluyó a los pacientes con afecciones psiquiátricas severas, agudas o crónicas, incluida la ideación y conducta suicidas. Además, para pacientes con NSCLC metastásico ALK positivo, se especificó el grado y el tipo de tratamiento previo para cada cohorte individual (consulte la Tabla 8). Las principales mediciones de los resultados de eficacia fueron la tasa de respuesta global (ORR) y la ORR intracraneal, de acuerdo con RECIST v1.1, según lo evaluado por un comité de revisión central independiente (ICR). Los datos se combinaron en todos los subgrupos enumerados en la Tabla 8. Las mediciones adicionales de los resultados de eficacia incluyeron la duración de la respuesta (DOR) y la DOR intracraneal.

Se inscribió a un total de 215 pacientes en los subgrupos en la Tabla 8. La distribución de pacientes por tipo y grado de tratamiento previo se provee en la Tabla 8. Las características demográficas de los 215 pacientes fueron las siguientes: 59% de sexo femenino, 51% de raza blanca, 34% de raza asiática, y la edad mediana fue de 53 años (29 a 85 años), donde el 18% de los pacientes tenía ≥65 años. La valoración funcional del ECOG en el periodo inicial fue de 0 o 1 en el 96% de los pacientes. Todos los pacientes tenían enfermedad metastásica, y el 95% presentaba

adenocarcinoma. Las metástasis cerebrales según lo identificado por la ICR estuvieron presentes en el 69% de los pacientes; de estos, el 60% había recibido radiación cerebral previa, y el 60% (n = 89) presentaba una enfermedad mensurable según la ICR.

**Tabla 8 Grado de tratamiento previo en el subgrupo de pacientes con NSCLC metastásico ALK positivo previamente tratado en el Estudio B7461001**

| Grado de tratamiento previo   | Cantidad de pacientes |
|---|-----------------------|
| Crizotinib previo sin quimioterapia previa <sup>a</sup>                             | 29                    |
| Crizotinib previo y 1 o 2 líneas de quimioterapia previa <sup>a</sup>               | 35                    |
| Inhibidor de ALK previo (no crizotinib) con o sin quimioterapia previa <sup>a</sup> | 28                    |
| Dos inhibidores de ALK previos con o sin quimioterapia previa <sup>a</sup>          | 75                    |
| Tres inhibidores de ALK previos con o sin quimioterapia previa <sup>a</sup>         | 48                    |
| Total   | 215                   |

Abreviaturas: ALK = cinasa de linfoma anaplásico; NSCLC = cáncer de pulmón de células no pequeñas.

<sup>a</sup> Quimioterapia administrada en el contexto metastásico.

En las Tablas 9 y 10 se resumen los resultados de eficacia del Estudio B7461001.

**Tabla 9 Resultados de eficacia del Estudio B7461001**

| Parámetro de eficacia  | Global<br>N = 215 |
|--|-------------------|
| <b>Tasa de respuesta global<sup>a</sup> (IC del 95%)<sup>b</sup></b> | 48%               |
| Respuesta completa   | (42; 55)          |
| Respuesta parcial  | 4%                |
|  | 44%               |
| <b>Duración de la respuesta</b>                                      |                   |
| Mediana, en meses <sup>c</sup> (IC del 95%)                          | 12,5 (8,4; 23,7)  |

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

<sup>a</sup> Según la revisión central independiente.

<sup>b</sup> Mediante un método exacto con base en la distribución binominal.

<sup>c</sup> Cálculo realizado mediante el método de Kaplan-Meier.

En la Tabla 10 se resumen la evaluación de la ORR intracraneal y la duración de la respuesta para las metástasis en el SNC en el subgrupo de 89 pacientes del Estudio B7461001 con lesiones mensurables iniciales en el SNC de acuerdo con RECIST v1.1. De estos, 56 pacientes (63%) recibieron radiación cerebral previa, incluidos 42 pacientes (47%) que completaron un tratamiento de radiación cerebral al menos 6 meses antes del inicio del tratamiento con Lorbrena<sup>®</sup>.

**Tabla 10 Tasa de respuesta intracraneal en pacientes con lesiones intracraneales mensurables en el Estudio B7461001**

| <b>Parámetro de eficacia</b>   | <b>Intracraneal<br/>N = 89</b> |
|--|--------------------------------|
| <b>Tasa de respuesta intracraneal<sup>a</sup> (IC del 95%)<sup>b</sup></b> | 60%                            |
| Respuesta completa   | (49; 70)                       |
| Respuesta parcial  | 21%                            |
|  | 38%                            |
| <b>Duración de la respuesta</b>  |                                |
| Mediana, en meses <sup>c</sup> (IC del 95%)                                | 19,5 (12,4; NR)                |

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; N = cantidad de pacientes; NR = no alcanzado.

<sup>a</sup> Según la revisión central independiente.

<sup>b</sup> Mediante un método exacto con base en la distribución binominal.

<sup>c</sup> Cálculo realizado mediante el método de Kaplan-Meier.

En los análisis exploratorios realizados en subgrupos definidos por el tratamiento previo, las tasas de respuesta a Lorbrena<sup>®</sup> fueron las siguientes:

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

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La concentración plasmática máxima de lorlatinib en estado de equilibrio ( $C_{m\acute{a}x.}$ ) aumentó de manera proporcional, y el ABC aumentó ligeramente por debajo del valor proporcional sobre 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). A la dosis recomendada, la  $C_{m\acute{a}x.}$  media (% de coeficiente de variación [CV]) fue de 577 ng/mL (42%) y el  $ABC_{0-24\ h}$  fue de 5650 ng h/mL (39%) en pacientes con cáncer. La depuración oral de lorlatinib aumentó en estado de equilibrio en comparación con la dosis única, lo cual indica una autoinducción.

### Absorción

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

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



### *Efecto de los alimentos*

No hubo ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de lorlatinib después de la administración de Lorbrena® con una comida rica en grasas y calorías (aproximadamente 1000 calorías con 150 calorías provenientes de proteínas, 250 calorías de carbohidratos y 500 a 600 calorías de grasas).

### Distribución

Lorlatinib se unió en un 66% a las proteínas plasmáticas a una concentración de 2,4  $\mu\text{M}$ . *In vitro*, la proporción de sangre a plasma fue de 0,99. La media del volumen de distribución en estado de equilibrio ( $V_{ss}$ ) fue de 305 L (28%) después de una dosis única intravenosa.

### Eliminación

La media de la vida media plasmática ( $t_{1/2}$ ) de lorlatinib fue de 24 horas (40%) después de una dosis oral única de 100 mg de Lorbrena®. La media de la depuración oral (CL/F) fue de 11 L/h (35%) después de una dosis oral única de 100 mg, y esta aumentó a 18 L/h (39%) en estado de equilibrio, lo cual indica una autoinducción.

### Metabolismo

Lorlatinib se metaboliza principalmente por CYP3A4 y UGT1A4, con una contribución menor de CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 y UGT1A3, *in vitro*.

En el plasma, se observó un metabolito de ácido benzoico de lorlatinib (M8) que resulta de la escisión oxidativa de los enlaces de amidas y de éter aromático de lorlatinib que representan el 21% de la radioactividad circulante. El metabolito de la escisión oxidativa, M8, es farmacológicamente inactivo.

### Excreción

Después de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib radioetiquetado, el 48% de la radioactividad se recuperó en la orina (<1% como inalterado) y el 41%, en las heces (aproximadamente el 9% como inalterado).

### Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de lorlatinib con base en la edad (de 19 a 85 años), el sexo, la raza/etnia, el peso corporal, el deterioro renal leve a moderado ( $\text{Cl}_{cr}$  de 30 mL/min a 89 mL/min, estimado por Cockcroft Gault), el deterioro hepático leve (bilirrubina total  $\leq$ LSN y AST  $>$ LSN o bilirrubina total  $>$ 1 a  $1,5 \times$  LSN y cualquier AST) o los fenotipos metabolizadores de CYP3A5 y CYP2C19. Se desconoce el efecto del deterioro hepático moderado a severo (bilirrubina total  $\geq 1,5 \times$  LSN con cualquier AST) sobre la farmacocinética de lorlatinib [*consulte Posología y método de administración (4.2)*].

### *Pacientes con deterioro renal severo*

Luego de la administración de una dosis única oral de 100 mg de Lorbrena®,  $\text{ABC}_{inf}$  de Lorlatinib aumento en un 42% en sujetos con deterioro renal severo ( $\text{Cl}_{cr}$  15 a  $<$  30 mL/min, estimado por Cockcroft-Gault) comparado con sujetos con función renal normal ( $\text{Cl}_{cr} \geq$  90 mL/min, estimado



por Cockcroft -Gault). La farmacocinética de lorlatinib no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal de etapa terminal que requieren hemodiálisis.

#### *Pacientes con deterioro renal severo*

Después de la administración de una sola dosis oral de Lorbrena<sup>®</sup> 100 mg, el ABC<sub>inf</sub> de lorlatinib aumentó en un 42% en los sujetos con deterioro renal severo (CL<sub>cr</sub> 15 a <30 mL/min, estimado por Cockcroft-Gault) en comparación con los sujetos con función renal normal (CL<sub>cr</sub> ≥90 mL/min, estimada por Cockcroft-Gault). No se ha estudiado la farmacocinética del lorlatinib en pacientes con enfermedad renal en estado terminal que requiere hemodiálisis.

#### Estudios de interacción medicamentosa

##### *Estudios clínicos y métodos con modelo informado*

*Efecto de los inductores fuertes de CYP3A sobre lorlatinib:* La administración concomitante de rifampicina (un inductor potente del CYP3A que también activa el PXR) 600 mg una vez al día durante 8 días (Días 1 a 8) con una sola dosis oral de 100 mg de Lorbrena<sup>®</sup> el Día 8 redujo la media del ABC<sub>inf</sub> de lorlatinib en un 85% y la C<sub>máx.</sub> de lorlatinib en un 76%. Los aumentos en ALT o AST de Grado 2 a 4 ocurrieron en el plazo de 3 días. Las elevaciones de ALT o AST de Grado 4 ocurrieron en el 50% de los sujetos, las elevaciones de ALT o AST de Grado 3 ocurrieron en el 33%, y las elevaciones de ALT o AST de Grado 2 ocurrieron en el 8%. Los niveles de ALT y AST regresaron a los límites normales en el plazo de 7 a 34 días (mediana de 15 días) [consulte *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (4.5)*].

*Efectos de inductores moderados CYP3A sobre lorlatinib:* Modafinilo (un inductor moderado de CYP3A), disminuyó ABC<sub>inf</sub> en un 23% y disminuyó C<sub>máx.</sub> en un 22% de una dosis oral única de 100 mg de Lorbrena<sup>®</sup> [consulte *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (4.5)*].

*Efecto de los inhibidores fuertes de CYP3A sobre lorlatinib:* itraconazol (un inhibidor fuerte de CYP3A), aumentó el ABC<sub>inf</sub> en un 42%, y aumentó la C<sub>máx.</sub> en un 24% de una dosis oral única de 100 mg de Lorbrena<sup>®</sup> [consulte *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (4.5)*].

*Efecto de fluconazol sobre lorlatinib:* se prevé que el fluconazol aumente el ABC<sub>tau</sub> y la C<sub>máx.</sub> de lorlatinib en estado de equilibrio en un 59% y un 28%, respectivamente, después de la administración oral de 100 mg de Lorbrena<sup>®</sup> una vez al día y 200 mg de fluconazol una vez al día [consulte *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (4.5)*].

*Efecto de los inhibidores moderados del CYP3A sobre lorlatinib:* no se anticipa ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del lorlatinib en estado de equilibrio si se administra de manera concomitante con verapamilo o eritromicina.

*Efecto de lorlatinib sobre sustratos de CYP3A:* Lorbrena<sup>®</sup> 150 mg por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABC<sub>inf</sub> en un 64% y la C<sub>máx.</sub> en un 50% de una dosis oral única de



2 mg de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A) [*consulte Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (4.5)*].

*Efecto de lorlatinib sobre sustratos de CYP2B6:* Lorbrena<sup>®</sup> 100 mg por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABC<sub>inf</sub> en un 25% y la C<sub>máx.</sub> en un 27% de una dosis oral única de 100 mg de bupropión (un sustrato sensible de CYP2B6).

*Efecto de lorlatinib sobre sustratos de CYP2C9:* Lorbrena<sup>®</sup> 100 mg por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABC<sub>inf</sub> en un 43% y la C<sub>máx.</sub> en un 15% de una dosis oral única de 100 mg de tolbutamida (un sustrato sensible de CYP2C9).

*Efecto de lorlatinib sobre sustratos de UGT1A:* Lorbrena<sup>®</sup> 100 mg por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABC<sub>inf</sub> en un 45% y la C<sub>máx.</sub> en un 28% de una dosis oral única de 100 mg de paracetamol (un sustrato de UGT1A).

*Efecto de lorlatinib sobre sustratos de P-gp:* Lorbrena<sup>®</sup> 100 mg por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABC<sub>inf</sub> en un 67% y la C<sub>máx.</sub> en un 63% de una dosis oral única de 60 mg de fexofenadina (un sustrato de P-gp) [*consulte Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (4.5)*].

*Efecto de los agentes reductores de ácido sobre lorlatinib:* la administración 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 enzimas de CYP:* lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo y un inductor de CYP3A, y también activa PXR, con el efecto neto *in vivo* de la inducción. Lorlatinib induce CYP2B6 y activa el receptor de androstano constitutivo (CAR). Lorlatinib y el principal metabolito circulante, M8, no inhiben CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. M8 no inhibe CYP3A.

M8 no induce CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A.

*Efectos de lorlatinib sobre UDP-glucuronosiltransferasas (UGT):* Lorlatinib y M8 no inhiben UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o UGT2B15.

*Efecto de lorlatinib sobre los sistemas de transporte:* lorlatinib es un inhibidor de la P-gp y activa el PXR (potencial para inducir P-gp), donde el efecto neto *in vivo* es la inducción. Lorlatinib inhibe el transportador de cationes orgánicos (OCT)1, el transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la extrusión de toxinas y múltiples medicamentos (MATE)1, y la proteína intestinal de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Lorlatinib no inhibe el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3, OAT1, OCT2, MATE2K ni la BCRP sistémica. M8 no inhibe P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 o MATE2K.



### 5.3. Datos preclínicos de seguridad

#### Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con el lorlatinib. Lorlatinib resultó aneugénico en un ensayo *in vitro* en células linfoblastoides humanas TK6 y positivo para la formación de micronúcleos *in vivo* en la médula ósea de ratas. Lorlatinib no fue mutagénico en un ensayo *in vitro* de mutación inversa bacteriana (Ames).

No se realizaron estudios de fertilidad dedicados con lorlatinib. Los hallazgos en órganos reproductivos masculinos ocurrieron en estudios de toxicidad por repetición de dosis e incluyeron la disminución del peso de los testículos, del epidídimo y de la próstata; la degeneración/atrofia tubular de los testículos; la atrofia de la próstata; y/o la inflamación del epidídimo a 15 mg/kg/día y 7 mg/kg/día en ratas y perros, respectivamente (aproximadamente 8 y 2 veces, respectivamente, la exposición humana a la dosis recomendada de 100 mg basada en el ABC). Los efectos sobre los órganos reproductivos masculinos fueron reversibles.

#### Toxicología y/o farmacología en animales

En animales, hubo casos de distensión abdominal, erupción cutánea y aumento en el colesterol y los triglicéridos. Estos hallazgos se acompañaron de hiperplasia y dilatación de los conductos biliares en el hígado y atrofia acinar pancreática en ratas a 15 mg/kg/día y en perros a 2 mg/kg/día (aproximadamente 8 y 0,5 veces; respectivamente, la exposición humana a la dosis recomendada de 100 mg basada en el ABC). Todos los efectos fueron reversibles dentro del periodo de recuperación.

## 6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

### 6.1. Lista de excipientes

#### El núcleo del comprimido contiene:

Fosfato dibásico de calcio anhidro  
Glicolato sódico de almidón de papa, Tipo A  
Estearato de magnesio  
Celulosa microcristalina

#### El recubrimiento de película contiene:

Opadry® II 33G200010 Marrón (comprimidos de 25 mg)  
Opadry® II 33G200003 Lavenda (comprimidos de 100 mg)  
Hipromelosa 2910  
Lactosa monohidrato  
Macrogol 4000  
Triacetina



*Dióxido de titanio  
Óxido de hierro negro  
Óxido de hierro rojo*

## **6.2. Incompatibilidades**

*No aplicable*

## **6.3. Periodo de validez**

*36 meses en frascos y blísteres*

## **6.4. Precauciones especiales de almacenamiento**

Almacenar a temperaturas inferiores a 30 °C.

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

Fascos o blísteres

## **6.6. Precauciones especiales para la eliminación y otro tipo de manipulación**

Cualquier medicamento residual o que no se administre debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

## **7. INFORMACIÓN DE ASESORÍA PARA EL PACIENTE**

Recomiende a los pacientes que lean el Folleto de información para pacientes.

### Riesgo de hepatotoxicidad seria con la administración concomitante de inductores fuertes de CYP3A

Informe a los pacientes sobre el riesgo potencial de hepatotoxicidad con la administración concomitante de inductores fuertes de CYP3A.

Recomiende a los pacientes que informen a sus proveedores de atención médica sobre todos los medicamentos que estén tomando, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los productos herbales (p. ej., hierba de San Juan) [*consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)*].

### Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC)

Recomiende a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si experimentan síntomas nuevos o empeoramiento de estos efectos sobre el SNC [*consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)*].

### Hiperlipidemia





Informe a los pacientes que durante el tratamiento se controlarán el colesterol sérico y los triglicéridos. Informe a los pacientes que podría ser necesario iniciar la administración o aumentar la dosis de agentes hipolipemiantes [*consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)*].

#### Bloqueo auriculoventricular (AV)

Informe a los pacientes sobre los riesgos de bloqueo AV. Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato para informar cualquier nuevo síntoma cardíaco o un empeoramiento de los síntomas [*consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)*].

#### Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Informe a los pacientes sobre los riesgos de EPI/neumonitis severa. Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato para informar cualquier nuevo síntoma respiratorio o un empeoramiento de los síntomas [*consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)*].

#### Hipertensión

Informe a los pacientes de los riesgos de hipertensión y aconseje a reportar los signos o síntomas de la enfermedad a sus proveedores de atención médica. Informe los pacientes con hipertensión que se podría necesitar iniciar o ajustar los medicamentos antihipertensivos durante el tratamiento con Lorbrena<sup>®</sup> [*consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)*].

#### Hiper glucemia

Informe a los pacientes de los riesgos de hiper glucemia y la necesidad de monitorear periódicamente los niveles de glucosa. Informe a pacientes que presenten hiper glucemia por primera vez con el tratamiento con Lorbrena<sup>®</sup> que se podría necesitar iniciar tratamiento antihiper glucémico. Informe a los pacientes con diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa que se podría necesitar ajustar el tratamiento antihiper glucémico durante el tratamiento con Lorbrena<sup>®</sup> [*consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)*].

#### Toxicidad embriofetal

Informe a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el riesgo potencial para el feto. Recomiende a las mujeres que informen a sus proveedores de atención médica sobre un embarazo confirmado o sospechado [*consulte Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4) y Fertilidad, embarazo y lactancia (4.6)*].

Recomiende a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con Lorbrena<sup>®</sup> y durante al menos 6 meses después de la dosis final [*consulte Fertilidad, embarazo y lactancia (4.6)*].

Recomiende a los hombres con parejas femeninas con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Lorbrena<sup>®</sup> y durante al menos 3 meses después de la dosis final [*consulte Fertilidad, embarazo y lactancia (4.6), Datos preclínicos de seguridad (5.3)*].



### Lactancia

Recomiende a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con Lorbrena® y durante 7 días después de la dosis final [*consulte Fertilidad, embarazo y lactancia (4.6)*].

### Infertilidad

Informe a los hombres con capacidad reproductiva que Lorbrena® podría afectar la fertilidad de manera temporal [*consulte Fertilidad, embarazo y lactancia (4.6), Datos preclínicos de seguridad (5.3)*].

**Documento de referencia utilizado para la actualización: USPI LAB-1162-5.0**

**Para obtener más información, se puede contactar con:**

Pfizer Chile S.A.  
Depto. Médico.  
Teléfono: 2-22412035