

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar LORBRENA de forma segura y eficaz. Consultar la información de prescripción completa de LORBRENA.

Comprimidos de LORBRENA® (lorlatinib), para uso por vía oral
Aprobación inicial de EE. UU.: 2018

INDICACIONES Y USO

LORBRENA es un inhibidor de la cinasa indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores son positivos para la cinasa de linfoma anaplásico (ALK), detectados mediante una prueba aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). (1, 2.1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada: 100 mg por vía oral una vez al día. (2.2)
Insuficiencia renal grave: 75 mg por vía oral una vez al día. (2.8, 8.7, 12.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 25 o 100 mg. (3)

CONTRAINDICACIONES

Uso concomitante con inductores potentes del CYP3A. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Riesgo de hepatotoxicidad grave con el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A: Interrumpir los inductores potentes del CYP3A durante 3 semividas plasmáticas del inductor potente del CYP3A antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA. (2.4, 5.1)
- Efectos en el sistema nervioso central (SNC): Los efectos en el SNC incluyen convulsiones, efectos psicóticos y cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo (incluidos pensamientos suicidas), el habla, el estado mental y la calidad del sueño. Suspender temporalmente y reanudar LORBRENA a la misma dosis o a una dosis reducida, o interrumpir LORBRENA de forma permanente en función de la gravedad. (2.3, 5.2)
- Hiperlipidemia: Iniciar o aumentar la dosis de hipolipemiantes. Suspender temporalmente y reanudar LORBRENA a la misma dosis o a una dosis reducida en función de la gravedad. (2.3, 5.3)
- Bloqueo auriculoventricular: Suspender temporalmente y reanudar LORBRENA a la misma dosis o a una dosis reducida en función de la gravedad. (2.3, 5.4)
- Enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis: Suspender inmediatamente LORBRENA en pacientes con sospecha de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial. Interrumpir de forma permanente LORBRENA por neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial de cualquier intensidad relacionada con el tratamiento. (2.3, 5.5)

- Hipertensión: Monitorear la presión arterial después de 2 semanas y, luego, al menos una vez al mes durante el tratamiento. En caso de hipertensión grave, suspender LORBRENA y, luego, reducir la dosis o interrumpir de forma permanente. (2.3, 5.6)
- Hiperglucemia: Evaluar la glucosa sérica en ayunas antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA y regularmente durante el tratamiento. Si no se controla adecuadamente con un tratamiento médico óptimo, se debe suspender la administración de LORBRENA y, luego, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción permanente, en función de la gravedad. (2.3, 5.7)
- Toxicidad embriofetal: Puede causar daño fetal. Indicar a las mujeres con capacidad de concebir del riesgo posible para el feto. Indicar a los hombres y las mujeres con capacidad de concebir que utilicen un método anticonceptivo no hormonal eficaz. (5.8, 7.2, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) y las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 son edema, neuropatía periférica, aumento de peso, efectos cognitivos, fatiga, disnea, artralgia, diarrea, efectos anímicos, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y tos. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Pfizer Inc. llamando al 1-800-438-1985 o visitando www.pfizer.com o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o visitando www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inductores potentes del CYP3A: Contraindicado. (2.4, 7.1)
- Inductores moderados del CYP3A: Evitar el uso concomitante. Si no se puede evitar la administración conjunta, aumentar la dosis de LORBRENA. (2.5, 7.1)
- Inhibidores potentes del CYP3A: Evitar el uso concomitante; reducir la dosis de LORBRENA si no se puede evitar el uso concomitante. (2.6, 7.1)
- Fluconazol: Evitar el uso concomitante; reducir la dosis de LORBRENA si no se puede evitar el uso concomitante. (2.7, 7.1)
- Ciertos sustratos del CYP3A: Evitar el uso concomitante con sustratos del CYP3A para los cuales cambios mínimos de concentración pueden provocar graves fracasos terapéuticos. (7.2)
- Ciertos sustratos de la gp-P: Evitar el uso concomitante con sustratos de la gp-P para los cuales cambios mínimos de concentración pueden provocar graves fracasos terapéuticos. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: Se aconseja no amamantar. (8.2)

Consultar el punto 17 para obtener INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE y la ficha técnica aprobada por la FDA.

Revisado: 04/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Selección de pacientes
- Dosis recomendada
- Modificaciones de la dosis por reacciones adversas
- Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A
- Uso concomitante de inductores moderados del CYP3A
- Modificación de la dosis para inhibidores potentes del CYP3A
- Modificación de la dosis para fluconazol
- Modificación de la dosis para la insuficiencia renal grave

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Riesgo de hepatotoxicidad grave con el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A
- Efectos en el sistema nervioso central
- Hiperlipidemia
- Bloqueo auriculoventricular
- Enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis
- Hipertensión
- Hiperglucemia
- Toxicidad embriofetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Efecto de otros fármacos en LORBRENA
- Efecto de LORBRENA en otros fármacos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Hombres y mujeres con capacidad de concebir
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- Toxicología o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

LORBRENA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores son positivos para la cinasa de linfoma anaplásico (ALK), detectados mediante una prueba aprobada por la FDA.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Seleccionar pacientes para el tratamiento del CPNM metastásico con LORBRENA en función de la presencia de positividad de ALK en muestras tumorales [consultar Indicaciones y uso (1) y Estudios clínicos (14)].

La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de reordenaciones de ALK en el CPNM está disponible en <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.2 Dosis recomendada

La dosis recomendada de LORBRENA es de 100 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable [consultar Farmacología clínica (12.3)].

Tragar los comprimidos enteros. No masticar ni triturar los comprimidos. No ingerir los comprimidos si están rotos, agrietados o no están intactos de alguna otra manera.

Tomar LORBRENA a la misma hora todos los días. Si se omite una dosis, tomar la dosis omitida a menos que la siguiente dosis se deba administrar en el plazo de 4 horas. No tomar 2 dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida.

No tomar una dosis adicional si se producen vómitos después de LORBRENA, pero continuar con la siguiente dosis programada.

2.3 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Las reducciones de la dosis recomendada son las siguientes:

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

Interrumpir de forma permanente LORBRENA en pacientes que no puedan tolerar 50 mg por vía oral una vez al día.

Las modificaciones de la dosis de LORBRENA por reacciones adversas se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1 Modificaciones recomendadas de la dosis de LORBRENA por reacciones adversas

Reacciones adversas ^a	Modificaciones de la dosis
Efectos en el sistema nervioso central [consultar Advertencias y precauciones (5.2)]	
Grado 1	Continuar con la misma dosis o suspender la dosis hasta la volver al valor inicial. Reanudar LORBRENA a la misma dosis o a una dosis reducida.
Grado 2 <u>o</u> grado 3	Suspender la dosis hasta grado 0 o 1. Reanudar LORBRENA a una dosis reducida.
Grado 4	Interrumpir LORBRENA de forma permanente.
Hiperlipidemia [consultar Advertencias y precauciones (5.3)]	
Hipercolesterolemia de grado 4 <u>o</u> hipertrigliceridemia de grado 4	Suspender LORBRENA hasta la recuperación de la hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia a grado 2 o inferior. Reanudar LORBRENA a la misma dosis. Si reaparece la hipercolesterolemia o la hipertrigliceridemia grave, reanudar LORBRENA a una dosis reducida.
Bloqueo auriculoventricular (AV) [consultar Advertencias y precauciones (5.4)]	
Bloqueo AV de segundo grado	Suspender LORBRENA hasta que el intervalo PR sea inferior a 200 ms. Reanudar LORBRENA a una dosis reducida.
Primera aparición de bloqueo AV completo	Suspender LORBRENA hasta: • la colocación de un marcapasos; <u>o</u> • un intervalo PR inferior a 200 ms. Si se coloca un marcapasos, reanudar LORBRENA a la misma dosis. Si no se coloca ningún marcapasos, reanudar LORBRENA a una dosis reducida.
Bloqueo AV completo recurrente	Colocar un marcapasos o interrumpir de forma permanente la administración de LORBRENA.
Enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis [consultar Advertencias y precauciones (5.5)]	
Enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis de cualquier grado relacionada con el tratamiento	Interrumpir LORBRENA de forma permanente.
Hipertensión [consultar Advertencias y precauciones (5.6)]	
Grado 3 (PAS mayor o igual a 160 mmHg o PAD mayor o igual a 100 mmHg; intervención médica indicada; más de un antihipertensivo o tratamiento más intensivo del indicado anteriormente)	Suspender LORBRENA hasta que la hipertensión se haya recuperado a grado 1 o inferior (PAS inferior a 140 mmHg y PAD inferior a 90 mmHg), y luego reanudar LORBRENA a la misma dosis. Si la hipertensión de grado 3 reaparece, suspender LORBRENA hasta la recuperación a grado 1 o inferior y reanudar a una dosis reducida. Si no se puede lograr un control adecuado de la hipertensión con un tratamiento médico óptimo, interrumpir de forma permanente LORBRENA.
Grado 4 (consecuencias potencialmente mortales, intervención urgente indicada)	Suspender LORBRENA hasta la recuperación a grado 1 o inferior y reanudar a una dosis reducida o interrumpir LORBRENA de forma permanente. Si la hipertensión de grado 4 reaparece, interrumpir de forma permanente LORBRENA.
Hiperglucemia [consultar Advertencias y precauciones (5.7)]	

Tabla 1 Modificaciones recomendadas de la dosis de LORBRENA para reacciones adversas (continuación)

Reacciones adversas ^a	Modificaciones de la dosis
Grado 3 (superior a 250 mg/dl) a pesar del tratamiento antihiper glucémico óptimo <u>o</u> grado 4	Suspender LORBRENA hasta que la hiperglucemia esté adecuadamente controlada y, luego, reanudar LORBRENA en la siguiente dosis más baja. Si no se puede lograr un control hiper glucémico adecuado con un tratamiento médico óptimo, interrumpir permanentemente LORBRENA.
Otras reacciones adversas	
Grado 1 <u>o</u> grado 2	Continuar con LORBRENA a la misma dosis o a una dosis reducida.
Grado 3 <u>o</u> grado 4	Suspender LORBRENA hasta que los síntomas se resuelvan a un grado inferior o igual a 2, o al valor inicial. Reanudar LORBRENA a una dosis reducida.

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

^a Grado basado en la versión 4.03 de los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI).

2.4 Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A

LORBRENA está contraindicado en pacientes que toman inductores potentes del CYP3A. Interrumpir los inductores potentes del CYP3A durante 3 semividas plasmáticas del inductor potente del CYP3A antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA [consultar Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1), Interacciones farmacológicas (7.1), Farmacología clínica (12.3)].

2.5 Uso concomitante de inductores moderados del CYP3A

Evitar el uso concomitante de inductores moderados del CYP3A con LORBRENA. Si el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A es inevitable, aumentar la dosis de LORBRENA a 125 mg una vez al día [consultar Interacciones farmacológicas (7.1), Farmacología clínica (12.3)].

2.6 Modificación de la dosis para inhibidores potentes del CYP3A

Evitar el uso concomitante de LORBRENA con inhibidores potentes del CYP3A. Si el uso concomitante con un inhibidor potente del CYP3A es inevitable, reduzca la dosis inicial de LORBRENA de 100 mg por vía oral una vez al día a 75 mg por vía oral una vez al día.

En los pacientes que han tenido una reducción de la dosis a 75 mg por vía oral una vez al día debido a reacciones adversas y que inician un inhibidor potente del CYP3A, reducir la dosis de LORBRENA a 50 mg por vía oral una vez al día.

Si se interrumpe el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, aumentar la dosis de LORBRENA (después de 3 semividas plasmáticas del inhibidor potente del CYP3A) a la dosis utilizada antes de iniciar el inhibidor potente [consultar Interacciones farmacológicas (7.1), Farmacología clínica (12.3)].

2.7 Modificación de la dosis para fluconazol

Evitar el uso concomitante de LORBRENA con fluconazol [consultar Farmacología clínica (12.3)]. Si el uso concomitante es inevitable, reducir la dosis inicial de LORBRENA de 100 mg por vía oral una vez al día a 75 mg por vía oral una vez al día [consultar Interacciones farmacológicas (7.1), Farmacología clínica (12.3)].

2.8 Modificación de la dosis para la insuficiencia renal grave

Reducir la dosis recomendada de LORBRENA para pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina [CL_{CR}] de 15 a <30 ml/min, calculada mediante Cockcroft-Gault) de 100 mg a 75 mg por vía oral una vez al día [consulte Uso en poblaciones específicas (8.7) y Farmacología clínica (12.3)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos:

- 25 mg: 8 mm, redondos, color tostado, de liberación inmediata, recubiertos con película, con “Pfizer” grabado en un lado y “25” y “LLN” en el otro.
- 100 mg: 8.5 mm × 17 mm, ovalados, color lavanda, de liberación inmediata, recubiertos con película, con “Pfizer” grabado en un lado y “LLN 100” en el otro.

4 CONTRAINDICACIONES

LORBRENA está contraindicado en pacientes que toman inductores potentes del CYP3A, debido a la posibilidad de hepatotoxicidad grave [consultar Advertencias y precauciones (5.1)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de hepatotoxicidad grave con el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A

Se produjo hepatotoxicidad grave en 10 de los 12 sujetos sanos que recibieron una dosis única de LORBRENA con varias dosis diarias de rifampicina, un inductor potente del CYP3A. Se produjeron elevaciones de grado 4 de la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) en el 50 % de los sujetos, elevaciones de grado 3 en el 33 % y elevaciones de grado 2 en el 8 %. Las elevaciones de la ALT o AST se produjeron en un plazo de 3 días y volvieron a los límites normales después de una mediana de 15 días (de 7 a 34 días); la mediana del tiempo hasta la recuperación fue de 18 días en sujetos con elevaciones de la ALT o AST de grado 3 o 4 y de 7 días en sujetos con elevaciones de la ALT o AST de grado 2 [consultar Interacciones farmacológicas (7.1)].

LORBRENA está contraindicado en pacientes que toman inductores potentes del CYP3A. Interrumpir los inductores potentes del CYP3A durante 3 semividas plasmáticas del inductor potente del CYP3A antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA [consultar Contraindicaciones (4), Interacciones farmacológicas (7.1)].

5.2 Efectos en el sistema nervioso central

En los pacientes que reciben LORBRENA puede producirse un amplio espectro de efectos en el sistema nervioso central (SNC). Entre ellos se incluyen convulsiones, efectos psicóticos y

cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo (incluidos pensamientos suicidas), el habla, el estado mental y la calidad del sueño. En general, se produjeron efectos en el SNC en el 52 % de los 476 pacientes que recibieron 100 mg de LORBRENA una vez al día en ensayos clínicos [consultar Reacciones adversas (6.1)]. Se produjeron efectos cognitivos en el 28 % de los 476 pacientes; el 2.9 % de estos eventos fueron graves (grado 3 o 4). Se produjeron efectos en el estado de ánimo en el 21 % de los pacientes; el 1.7 % de estos eventos fueron graves. Se produjeron efectos en el habla en el 11 % de los pacientes; el 0.6 % de estos eventos fueron graves. Se produjeron efectos psicóticos en el 7 % de los pacientes; el 0.6 % de estos eventos fueron graves. Se produjeron cambios en el estado mental en el 1.3 % de los pacientes; el 1.1 % de estos eventos fueron graves. Se produjeron convulsiones en el 1.9 % de los pacientes, a veces junto con otros hallazgos neurológicos. El 12 % de los pacientes tuvieron efectos en la calidad del sueño. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de cualquier efecto en el SNC fue de 1.4 meses (de 1 día a 3.4 años). En general, el 2.1 % de los pacientes requirieron la interrupción permanente de LORBRENA por un efecto en el SNC; el 10 % requirió la interrupción temporal y el 8 % requirió una reducción de la dosis.

Suspender temporalmente y reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida, o interrumpir de forma permanente LORBRENA en función de la gravedad [consultar Posología y administración (2.3)].

5.3 Hiperlipidemia

Pueden producirse aumentos en el colesterol y los triglicéridos séricos en pacientes que reciben LORBRENA [consultar Reacciones adversas (6.1)]. Se produjeron aumentos de grado 3 o 4 en el colesterol total en el 18 % y aumentos de grado 3 o 4 en los triglicéridos en el 19 % de los 476 pacientes que recibieron 100 mg de LORBRENA una vez al día. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 15 días tanto para la hipercolesterolemia como para la hipertrigliceridemia. Aproximadamente, el 4 % y el 7 % de los pacientes necesitaron una interrupción temporal y el 1 % y el 3 % de los pacientes necesitaron una reducción de la dosis de LORBRENA por elevaciones del colesterol y los triglicéridos en los estudios B7461001 y B7461006, respectivamente. El 83 % de los pacientes necesitó el inicio de hipolipemiantes, con una mediana del tiempo hasta el inicio de dichos medicamentos de 17 días.

Iniciar o aumentar la dosis de hipolipemiantes en pacientes con hiperlipidemia. Monitorear el colesterol y los triglicéridos en suero antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA, 1 y 2 meses después de iniciar el tratamiento con LORBRENA y, luego, periódicamente. Suspender temporalmente y reanudar a la misma dosis para la primera aparición; reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida de LORBRENA para la recurrencia en función de la gravedad [consultar Posología y administración (2.3)].

5.4 Bloqueo auriculoventricular

Puede producirse prolongación del intervalo PR y bloqueo auriculoventricular (AV) en pacientes que reciben LORBRENA [consultar Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.2)]. En 476 pacientes que recibieron 100 mg de LORBRENA una vez al día y que se sometieron a un electrocardiograma (ECG) inicial, el 1.9 % tuvo bloqueo AV y el 0.2 % tuvo bloqueo AV de grado 3 y se sometió a colocación de un marcapasos.

Monitorear el ECG antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA y, luego, periódicamente. Suspender temporalmente y reanudar a una dosis reducida o a la misma dosis en pacientes que se someten a la colocación de un marcapasos. Interrumpir de forma permanente por recurrencia en pacientes sin marcapasos [consultar Posología y administración (2.3)].

5.5 Enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis

Pueden producirse reacciones adversas pulmonares graves o potencialmente mortales compatibles con enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis con LORBRENA. Se produjo enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis en el 1.9 % de los pacientes que recibieron 100 mg de LORBRENA una vez al día, incluida la enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis de grado 3 o 4 en el 0.6 % de los pacientes. Cuatro pacientes (0.8 %) interrumpieron el tratamiento con LORBRENA por enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis.

Investigar rápidamente la presencia de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis en cualquier paciente que presente un empeoramiento de los síntomas respiratorios indicativos de dichas afecciones (p. ej., disnea, tos y fiebre). Suspender inmediatamente LORBRENA en pacientes con sospecha de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial. Interrumpir de forma permanente LORBRENA por enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis de cualquier intensidad relacionada con el tratamiento [consultar Posología y administración (2.3)].

5.6 Hipertensión

Puede producirse hipertensión en pacientes que reciben LORBRENA [consultar Reacciones adversas (6.1)]. Se produjo hipertensión en el 13 % de los pacientes que recibieron 100 mg de LORBRENA una vez al día, incluidos los de grado 3 o 4 en el 6 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la hipertensión fue de 6.4 meses (de 1 día a 2.8 años) y el 2.3 % de los pacientes interrumpieron temporalmente el tratamiento con LORBRENA por hipertensión.

Controlar la presión arterial antes del inicio de LORBRENA. Monitorear la presión arterial después de 2 semanas y, luego, al menos una vez al mes durante el tratamiento con LORBRENA. Suspender temporalmente y reanudar a una dosis reducida o interrumpir de forma permanente LORBRENA en función de la gravedad [consultar Posología y administración (2.3)].

5.7 Hiperglucemia

Puede producirse hiperglucemia en pacientes que reciben LORBRENA [consultar Reacciones adversas (6.1)]. Se produjo hiperglucemia en el 9 % de los pacientes que recibieron 100 mg de LORBRENA, incluso de grado 3 o 4 en el 3.2 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la hiperglucemia fue de 4.8 meses (de 1 día a 2.9 años) y el 0.8 % de los pacientes interrumpieron temporalmente el tratamiento con LORBRENA por hiperglucemia.

Evaluar la glucosa sérica en ayunas antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA y monitorearla periódicamente a partir de entonces. Suspender temporalmente y reanudar a una dosis reducida o interrumpir de forma permanente LORBRENA en función de la gravedad [consultar Posología y administración (2.3)].

5.8 Toxicidad embrionaria

Con base en hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, LORBRENA puede

causar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de lorlatinib a ratas y conejas preñadas mediante sonda oral durante el período de organogénesis dio lugar a malformaciones, aumento de la pérdida después de la implantación y aborto a exposiciones maternas iguales o inferiores a la exposición humana a la dosis recomendada de 100 mg una vez al día en función del área bajo la curva (AUC).

Informar a las mujeres embarazadas del riesgo posible para el feto. Indicar a las mujeres con capacidad de concebir que utilicen un método anticonceptivo no hormonal eficaz, ya que LORBRENA puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces, durante el tratamiento con LORBRENA y durante, al menos, 6 meses después de la administración de la última dosis. Indicar a los hombres con parejas femeninas con capacidad de concebir que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LORBRENA y durante 3 meses después de la última administración de la dosis [consultar Interacciones farmacológicas (7.2), Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3), Toxicología preclínica (13.1)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en otras partes de la ficha técnica:

- Riesgo de hepatotoxicidad grave con el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A [consultar Advertencias y precauciones (5.1)]
- Efectos en el sistema nervioso central [consultar Advertencias y precauciones (5.2)]
- Hiperlipidemia [consultar Advertencias y precauciones (5.3)]
- Bloqueo auriculoventricular (AV) [consultar Advertencias y precauciones (5.4)]
- Enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis [consultar Advertencias y precauciones (5.5)]
- Hipertensión [consultar Advertencias y precauciones (5.6)]
- Hiperglucemia [consultar Advertencias y precauciones (5.7)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

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

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

La seguridad de LORBRENA se evaluó en 149 pacientes con CPNM positivo para ALK en un ensayo aleatorizado, abierto, controlado con principio activo para el tratamiento de pacientes con CPNM positivo para ALK, localmente avanzado o metastásico, que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada [consultar Estudios clínicos (14)]. La mediana de la duración de la exposición a LORBRENA fue de 16.7 meses (de 4 días a 34.3 meses) y el 76 % recibió LORBRENA durante, al menos, 12 meses.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 34 % de los pacientes tratados con LORBRENA; las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia fueron neumonía (4.7 %), disnea (2.7 %), insuficiencia respiratoria (2.7 %), efectos cognitivos (2.0 %) y pirexia (2.0 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3.4 % de los pacientes tratados con LORBRENA, entre ellas, neumonía (0.7 %), insuficiencia respiratoria (0.7 %), insuficiencia cardíaca aguda (0.7 %), embolia pulmonar (0.7 %) y muerte súbita (0.7 %).

El 6.7 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento de forma permanente debido a una reacción adversa de LORBRENA. La reacción adversa más frecuente que provocó la interrupción permanente de LORBRENA fueron los efectos cognitivos (1.3 %). Se produjeron reacciones adversas que provocaron interrupciones de la dosis en el 49 % de los pacientes tratados con LORBRENA. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron interrupciones de la dosis de LORBRENA fueron hipertrigliceridemia (7 %), edema (5 %), neumonía (4.7 %), efectos cognitivos (4.0 %), efectos en el estado de ánimo (4.0 %) e hipercolesterolemia (3.4 %). Se produjeron reacciones adversas que provocaron reducciones de la dosis en el 21 % de los pacientes tratados con LORBRENA. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron reducciones de la dosis fueron edema (5 %), hipertrigliceridemia (4.0 %) y neuropatía periférica (3.4 %).

En las tablas 2 y 3, se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio más frecuentes, respectivamente, en pacientes tratados con LORBRENA en el estudio B7461006.

Tabla 2 Reacciones adversas (≥ 10 % para todos los grados de los CTCAE del NCI o ≥ 2 % para los grados 3 o 4) en pacientes tratados con LORBRENA en el estudio B7461006*

Reacción adversa	LORBRENA N = 149		Crizotinib N = 142	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Psiquiátrica				
Efectos en el estado de ánimo ^a	16	2	5	0
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^b	34	2	15	0.7
Efectos cognitivos ^c	21	2	6	0
Dolor de cabeza	17	0	18	0.7
Mareos	11	0	14	0
Efectos en la calidad del sueño ^d	11	1.3	10	0

Tabla 2 Reacciones adversas (≥10 % para todos los grados de los CTCAE del NCI o ≥2 % para los grados 3 o 4) en pacientes tratados con LORBRENA en el estudio B7461006* (continuación)

Reacción adversa	LORBRENA N = 149		Crizotinib N = 142	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Respiratorios				
Disnea	20	2.7	16	2.1
Tos	16	0	18	0
Insuficiencia respiratoria	2.7	2	0	0
Trastornos vasculares				
Hipertensión	18	10	2.1	0
Ocular				
Trastorno de la visión ^e	18	0	39	0.7
Trastorno gastrointestinal				
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
Musculoesquelética y del tejido conectivo				
Artralgia	19	0.7	11	0
Mialgia ^f	15	0.7	7	0
Dolor de espalda	15	0.7	11	0
Dolor en las extremidades	17	0	8	0
General				
Edema ^g	56	4	40	1.4
Aumento de peso	38	17	13	2.1
Fatiga ^h	19	1.3	32	2.8
Pirexia	17	1.3	13	1.4
Dolor en el pecho.	11	1.3	14	0.7
Infecciones				
Infección de las vías respiratorias superiores ⁱ	11	0.7	7.7	1.4
Neumonía	7.4	2	8.5	3.5
Bronquitis	6.7	2	2.1	0
Trastornos en la piel				
Erupción ^j	11	0	8.5	0

* Las reacciones adversas se clasificaron según los CTCAE del NCI, versión 4.03. Abreviaturas: CTCAE del NCI = Criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer; SOC = clasificación por órganos y sistemas.

^a Efectos en el estado de ánimo (incluidos trastorno afectivo, afectación de la labilidad, agitación, ira, ansiedad, trastorno bipolar de tipo I, estado de ánimo depresivo, depresión, sintoma depresivo, estado de ánimo eufórico, autolesión intencionada, irritabilidad, estado de ánimo alterado, cambios en el estado de ánimo, estrés).

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

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

^d Efectos en la calidad del sueño (incluidos insomnio, pesadillas, trastorno del sueño, sonambulismo).

^e Trastorno de la visión (incluidos diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, reducción de la agudeza visual, alteración visual, flotadores vitreos).

^f Mialgia (incluido dolor musculoesquelético, mialgia).

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

^h Fatiga (incluidas astenia, fatiga).

ⁱ Infección de las vías respiratorias superiores.

^j Erupción cutánea (incluidas dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción cutánea).

Las reacciones adversas adicionales clínicamente significativas que se produjeron con una incidencia entre el 1 % y el 10 % fueron efectos en el habla (6.7 %) y efectos psicóticos (3.4 %).

Tabla 3 Anormalidades de laboratorio que empeoran desde el inicio en ≥20 % de los pacientes del estudio B7461006

Anormalidad de laboratorio	LORBRENA N = 149		Crizotinib N = 142	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Bioquímica				
Hipertrigliceridemia ^{a,A}	95	22	27	0
Hipercolesterolemia ^{a,A}	91	19	12	0
Aumento de la creatinina ^{a,A}	81	0.7	99	2.1
Aumento de la GGT ^{a,A}	52	6	41	6
Aumento de la AST ^{a,A}	48	2	75	3.5
Hiperglucemia ^{a,A}	48	7	27	2.1
Aumento de la ALT ^{a,A}	44	2.7	75	4.3
Aumento de la CPK ^{a,A}	39	2	64	5
Hipoalbuminemia ^{a,A}	36	0.7	61	6
Aumento del nivel de lipasa ^{a,A}	28	7	34	5
Aumento de la fosfatasa alcalina ^{a,A}	23	0	50	0.7
Aumento del nivel de amilasa ^{a,A}				
Aumento de la fosfatasa alcalina ^{a,A}	21	1.3	27	2.1
Hiperpotasemia ^{a,A}	20	1.4	32	1.4

Hematología				
Anemia ^{a,A}	48	2	38	2.8
TTP activado ^{c,B}	25	0	14	0
Linfopenia ^{a,A}	23	2.7	43	6
Trombocitopenia ^{a,A}	23	0	7	0.7

* Grados según los CTCAE del NCI, versión 4.03.

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

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

^a N = 149 (LORBRENA).

^A N = 141 (crizotinib).

^b N = 148 (LORBRENA).

^B N = 135 (crizotinib).

^c N = 138 (LORBRENA).

CPNM metastásico positivo para ALK tratado previamente

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a LORBRENA en 295 pacientes con CPNM metastásico positivo para ALK o ROS1 que recibieron 100 mg de LORBRENA por vía oral una vez al día en el estudio B7461001, un ensayo no comparativo de varias cohortes [consultar Estudios clínicos (14)]. La mediana de la duración de la exposición a LORBRENA fue de 12.5 meses (de 1 día a 35 meses), y el 52 % recibió LORBRENA durante ≥12 meses. Las características de los pacientes fueron: mediana de edad de 53 años (19 a 85 años), edad ≥65 años (18 %), mujeres (58 %), blancos (49 %), asiáticos (37 %) y estado funcional ECOG de 0 o 1 (96 %).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron edema, neuropatía periférica, efectos cognitivos, disnea, fatiga, aumento de peso, artralgia, efectos en el estado de ánimo y diarrea. De los valores analíticos que empeoraron en ≥20 % de los pacientes, los más frecuentes fueron hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, anemia, hiperglucemia, aumento de la AST, hipoalbuminemia, aumento de la ALT, aumento de lipasa y aumento de la fosfatasa alcalina.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 32 % de los 295 pacientes; las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia fueron neumonía (3.4 %), disnea (2.7 %), pirexia (2 %), cambios en el estado mental (1.4 %) e insuficiencia respiratoria (1.4 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 2.7 % de los pacientes, entre ellas, neumonía (0.7 %), infarto de miocardio (0.7 %), edema pulmonar agudo (0.3 %), embolia (0.3 %), oclusión de las arterias periféricas (0.3 %) y dificultad respiratoria (0.3 %). El 8 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento de forma permanente debido a una reacción adversa de LORBRENA.

Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción permanente fueron insuficiencia respiratoria (1.4 %), disnea (0.7 %), infarto de miocardio (0.7 %), efectos cognitivos (0.7 %) y efectos en el estado de ánimo (0.7 %). Aproximadamente el 48 % de los pacientes requirió la interrupción de la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron interrupciones de la dosis fueron edema (7 %), hipertrigliceridemia (6 %), neuropatía periférica (5 %), efectos cognitivos (4.4 %), aumento de la lipasa (3.7 %), hipercolesterolemia (3.4 %), efectos en el estado de ánimo (3.1 %), disnea (2.7 %), neumonía (2.7 %) e hipertensión (2.0 %). Aproximadamente el 24 % de los pacientes necesitaron, al menos, 1 reducción de la dosis por reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron reducciones de la dosis fueron edema (6 %), neuropatía periférica (4.7 %), efectos cognitivos (4.1 %) y efectos en el estado de ánimo (3.1 %).

En las tablas 4 y 5, se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio más frecuentes, respectivamente, en pacientes tratados con LORBRENA en el estudio B7461001.

Tabla 4 Reacciones adversas en ≥10 % de los pacientes del estudio B7461001*

Reacción adversa	LORBRENA (N = 295)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Psiquiátrica		
Efectos en el estado de ánimo ^a	23	1.7
Sistema nervioso		
Neuropatía periférica ^b	47	2.7
Efectos cognitivos ^c	27	2
Dolor de cabeza	18	0.7
Mareos	16	0.7
Efectos en el habla ^d	12	0.3
Efectos en la calidad del sueño ^e	10	0
Respiratorios		
Disnea	27	5
Tos	18	0
Ocular		
Trastorno de la visión ^f	15	0.3
Trastorno gastrointestinal		
Diarrea	22	0.7
Náuseas	18	0.7
Estreñimiento	15	0
Vómitos	12	1
Musculoesquelética y del tejido conectivo		
Artralgia	23	0.7
Mialgia ^g	17	0
Dolor de espalda	13	0.7
Dolor en las extremidades	13	0.3
General		
Edema ^h	57	3.1
Fatiga ⁱ	26	0.3
Aumento de peso	24	4.4
Pirexia	12	0.7

Infecciones Infección de las vías respiratorias superiores ^j	12	0
Trastornos en la piel Erupción cutánea ^k	14	0.3

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

Abreviaturas: CTCAE del NCI = Criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer; SOC = clasificación por órganos y sistemas.

^a Efectos en el estado de ánimo (incluidos trastorno afectivo, afectación de la labilidad, agresión, agitación, ansiedad, estado de ánimo depresivo, depresión, estado de ánimo eufórico, irritabilidad, manía, estado de ánimo alterado, cambios de humor, cambio de personalidad, estrés, pensamientos suicidas).

^b Neuropatía periférica (incluidos sensación de quemazón, síndrome del túnel carpiano, disestesia, sensación de hormigueo, alteración de la marcha, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía sensorial periférica, alteración sensorial).

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

^d Efectos en el habla (incluidos afasia, disartria, habla lenta, trastorno del habla).

^e Efectos en la calidad del sueño (incluidos sueños anormales, insomnio, pesadillas, trastorno del sueño, sonambulismo).

^f Trastorno de la visión (incluidos ceguera, diplopía, fotofobia, ftopsia, visión borrosa, reducción de la agudeza visual, alteración visual, flotadores vitreos).

^g Mialgia (incluidos dolor musculoesquelético, mialgia).

^h Edema (incluidos edema, edema periférico, edema palpebral, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema periorbitario, hinchazón periférica, hinchazón).

ⁱ Fatiga (incluidas astenia, fatiga).

^j Infección de las vías respiratorias superiores (incluidas infección fúngica de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias superiores, infección vírica de las vías respiratorias superiores).

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

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

Tabla 5 Empeoramiento de los valores de laboratorio en ≥20 % de los pacientes del estudio B7461001*

Anormalidad de laboratorio	LORBRENA	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Bioquímica		
Hipercolesterolemia ^a	96	18
Hipertrigliceridemia ^a	90	18
Hiperglucemia ^b	52	5
Aumento de la AST ^a	37	2.1
Hipoalbuminemia ^c	33	1
Aumento de la ALT ^a	28	2.1
Aumento del nivel de lipasa ^d	24	10
Aumento del nivel de fosfatasa alcalina ^a	24	1
Aumento del nivel de amilasa ^e	22	3.9
Hipofosfatemia ^a	21	4.8
Hiperpotasemia ^b	21	1
Hipomagnesemia ^a	21	0
Hematología		
Anemia ^b	52	4.8
Trombocitopenia ^b	23	0.3
Linfopenia ^a	22	3.4

* Grados según los CTCAE del NCI, versión 4.03.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; CTCAE del NCI = Criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer.

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

^a N = 292.

^b N = 293.

^c N = 291.

^d N = 290.

^e N = 284.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otros fármacos en LORBRENA

Inductores potentes del CYP3A

El uso concomitante de LORBRENA con un inductor potente del CYP3A redujo las concentraciones plasmáticas de lorlatinib [consultar *Farmacología clínica* (12.3)], lo que puede reducir la eficacia de LORBRENA.

Se produjo hepatotoxicidad grave en sujetos sanos que recibieron LORBRENA con rifampicina, un inductor potente del CYP3A. En 12 sujetos sanos que recibieron una dosis única de 100 mg de LORBRENA con múltiples dosis diarias de rifampicina, se produjeron aumentos de grado 3 o 4 de la ALT o AST en el 83 % de los sujetos y aumentos de grado 2 en el 8 %. Un mecanismo posible de hepatotoxicidad es la activación del receptor X de pregnano (PXR) por LORBRENA y rifampicina, que son agonistas del PXR.

LORBRENA está contraindicado en pacientes que toman inductores potentes del CYP3A [consultar *Contraindicaciones* (4)]. Interrumpir los inductores potentes del CYP3A durante 3 semividas plasmáticas del inductor potente del CYP3A antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA [consultar *Posología y administración* (2.3)].

Inductores moderados del CYP3A

El uso concomitante de LORBRENA con un inductor moderado del CYP3A redujo las concentraciones plasmáticas de lorlatinib, lo que puede reducir la eficacia de LORBRENA [consultar *Farmacología clínica* (12.3)]. Evitar el uso concomitante de inductores moderados del

CYP3A con LORBRENA. Si el uso concomitante es inevitable, aumentar la dosis de LORBRENA [consultar *Posología y administración* (2.4)].

Inhibidores potentes del CYP3A

El uso concomitante con un inhibidor potente del CYP3A aumentó las concentraciones plasmáticas de lorlatinib [consultar *Farmacología clínica* (12.3)], lo que puede aumentar la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas de LORBRENA. Evitar el uso concomitante de LORBRENA con inhibidores potentes del CYP3A. Si no se puede evitar el uso concomitante, reducir la dosis de LORBRENA [consultar *Posología y administración* (2.5)].

Fluconazol

El uso concomitante de LORBRENA con fluconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib [consultar *Farmacología clínica* (12.3)], lo que puede aumentar la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas de LORBRENA. Evitar el uso concomitante de LORBRENA con fluconazol. Si no se puede evitar el uso concomitante, reducir la dosis de LORBRENA [consultar *Posología y administración* (2.7)].

7.2 Efecto de LORBRENA en otros fármacos

Ciertos sustratos del CYP3A

LORBRENA es un inductor moderado del CYP3A. El uso concomitante de LORBRENA reduce la concentración de sustratos del CYP3A [consultar *Farmacología clínica* (12.3)], lo que puede reducir la eficacia de estos sustratos. Evitar el uso concomitante de LORBRENA con sustratos del CYP3A para los cuales cambios mínimos de concentración pueden provocar graves fracasos terapéuticos. Si el uso concomitante es inevitable, aumentar la dosis del sustrato del CYP3A de acuerdo con la ficha técnica aprobada del medicamento.

Ciertos sustratos de la glucoproteína P (gp-P)

LORBRENA es un inductor moderado de la gp-P. El uso concomitante de LORBRENA reduce la concentración de sustratos de la gp-P [consultar *Farmacología clínica* (12.3)], lo que puede reducir la eficacia de estos sustratos. Evitar el uso concomitante de LORBRENA con ciertos sustratos de la gp-P para los cuales cambios mínimos de concentración pueden provocar graves fracasos terapéuticos. Si el uso concomitante es inevitable, aumentar la dosis del sustrato de la gp-P de acuerdo con la ficha técnica aprobada del medicamento.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Con base en los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción [consultar *Farmacología clínica* (12.1)], LORBRENA puede causar daños embriofetales cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de LORBRENA en mujeres embarazadas. La administración de lorlatinib a ratas y conejas preñadas mediante sonda oral durante el período de organogénesis dio lugar a malformaciones, aumento de la pérdida después de la implantación y aborto a exposiciones maternas iguales o inferiores a la exposición humana a la dosis recomendada de 100 mg una vez al día según el AUC (consultar *Datos*). Informar a una mujer embarazada del riesgo posible para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo general estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

Se realizaron estudios preliminares de desarrollo embriofetal que investigaron la administración de lorlatinib durante el período de organogénesis en ratas y conejos. En conejos, la administración de lorlatinib provocó aborto y 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 un aumento de la pérdida después de la implantación y malformaciones, como extremidades rotadas, riñones deformes, cabeza en cúpula, paladar arqueado alto y dilatación de los ventrículos cerebrales. En ratas, la administración de lorlatinib provocó una 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 igual a la exposición humana a la dosis recomendada de 100 mg), se produjo un aumento de la pérdida posterior a la implantación, disminución del peso corporal fetal y malformaciones, como gastrosquisis, extremidades rotadas, dedos supernumerarios y anomalías vasculares.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de lorlatinib o sus metabolitos en la leche materna animal o humana ni sobre sus efectos en el lactante o la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, dar instrucciones a las mujeres para que no amamenten durante el tratamiento con LORBRENA y durante 7 días después de la administración de la última dosis.

8.3 Hombres y mujeres con capacidad de concebir

Prueba para la detección del embarazo

Verificar el estado de embarazo en mujeres con capacidad de concebir antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA [consultar *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Anticoncepción

LORBRENA puede causar daños embriofetales cuando se administra a una mujer embarazada [consultar *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Mujeres

Indicar a las mujeres con capacidad de concebir que utilicen métodos anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con LORBRENA y durante, al menos, 6 meses después de la administración de la última dosis. Indicar a las mujeres con capacidad de concebir que utilicen un método anticonceptivo no hormonal, ya que LORBRENA puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces [consultar *Interacciones farmacológicas* (7.2)].

Hombres

Con base en los hallazgos de genotoxicidad, indicar a los hombres con parejas femeninas con capacidad de concebir que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LORBRENA y durante, al menos, 3 meses después de la administración de la última dosis [consultar Toxicología preclínica (13.1)].

Infertilidad

Hombres

Según los hallazgos de estudios en animales, LORBRENA puede afectar transitoriamente a la fertilidad masculina [consultar Toxicología preclínica (13.1)].

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y la efectividad de LORBRENA no se establecieron en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los pacientes del estudio B7461001 (N = 295) y del estudio B7461006 (N = 149) que recibieron 100 mg de LORBRENA por vía oral una vez al día, el 18 % y el 40 %, respectivamente, tenían 65 años o más. No se observaron diferencias clínicamente importantes en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq límite superior de lo normal [ULN] con AST $>$ ULN o bilirrubina total >1 a 1.5 veces el ULN con cualquier AST). No se ha establecido la dosis recomendada de LORBRENA para pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total ≥ 1.5 a 3.0 veces el ULN con cualquier AST) o grave (bilirrubina total >3.0 veces el ULN con cualquier AST) [consultar Farmacología clínica (12.3)].

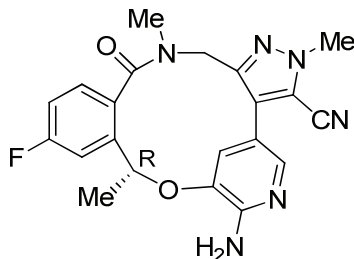
8.7 Insuficiencia renal

Reducir la dosis al administrar LORBRENA a pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{cr} de 15 a <30 ml/min, estimada mediante Cockcroft-Gault) [consultar Posología y administración (2.8) y Farmacología clínica (12.3)].

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CL_{cr} de 30 a 89 ml/min, estimada mediante Cockcroft-Gault) [consultar Farmacología clínica (12.3)].

11 DESCRIPCIÓN

LORBRENA (lorlatinib) es un inhibidor de cinasas para administración oral. La fórmula molecular es $C_{27}H_{19}FN_6O_2$ (forma anhidra) y el peso molecular es 406.41 Daltons. El nombre químico es (10*R*)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-4,8-metenoipiriazolo[4,3-*h*] [2,5,11] benzoxadiazaciotetradecina-3-carbonitrilo. La estructura química se muestra a continuación:



Lorlatinib es un polvo de color blanco a blanquecino con un pKa de 4.92. La solubilidad de lorlatinib en medios acuosos disminuye a lo largo del intervalo de pH 2.55 a pH 8.02 de 32.38 mg/ml a 0.17 mg/ml. El logaritmo del coeficiente de distribución (octanol/agua) en pH 9 es de 2.45. LORBRENA se suministra en forma de comprimidos que contienen 25 mg o 100 mg de lorlatinib con los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, calcio fosfato dibásico anhidro, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio. El recubrimiento con película contiene hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) 2910/hipromelosa, monohidrato de lactosa, macrogol/polietilenglicol (PEG) 3350, triacetina, dióxido de titanio, óxido de hierro/óxido de hierro negro y óxido de hierro rojo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Lorlatinib es un inhibidor de cinasas con actividad *in vitro* contra ALK y ROS1, así como contra TYK1, FER, FPS, TRKA, TRKB, TRKC, FAK, FAK2 y ACK. Lorlatinib demostró actividad *in vitro* contra múltiples formas mutantes de la enzima ALK, incluidas algunas mutaciones detectadas en los tumores en el momento de la progresión de la enfermedad con crizotinib y otros inhibidores de la ALK.

En ratones con implante subcutáneo de tumores portadores de fusiones de EML4 con mutaciones de la variante 1 de ALK o de ALK, incluidas las mutaciones G1202R e I1171T detectadas en tumores en el momento de la progresión de la enfermedad con inhibidores de la ALK, la administración de lorlatinib produjo actividad antitumoral. Lorlatinib también demostró actividad antitumoral y supervivencia prolongada en ratones implantados intracranalmente con líneas celulares tumorales impulsadas por EML4-ALK. La actividad antitumoral global de lorlatinib en modelos *in vivo* fue dependiente de la dosis y se correlacionó con la inhibición de la fosforilación de ALK.

12.2 Farmacodinámica

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 equilibrio dinámico alcanzadas con la dosis recomendada, con mayor probabilidad de aparición de reacciones adversas al aumentar la exposición a lorlatinib.

Electrofisiología cardíaca

En 295 pacientes que recibieron LORBRENA a la dosis recomendada de 100 mg una vez al día y se realizaron una medición del ECG en el estudio B7461001, el cambio medio máximo desde el inicio para el intervalo PR fue de 16.4 ms (intervalo de confianza [IC] superior bilateral del 90 % 19.4 ms). Entre los 284 pacientes con intervalo PR <200 ms al inicio, el 14 % presentó

una prolongación del intervalo PR ≥ 200 ms después de iniciar LORBRENA. La prolongación del intervalo PR se produjo de forma dependiente de la concentración. El bloqueo auriculoventricular se produjo en el 1 % de los pacientes.

En 275 pacientes que recibieron LORBRENA a la dosis recomendada en la parte de cálculo de la actividad del estudio B7461001, no se detectaron grandes aumentos medios con respecto al inicio en el intervalo QTcF (es decir, >20 ms).

12.3 Farmacocinética

La concentración plasmática máxima (C_{max}) de lorlatinib en situación de equilibrio dinámico aumenta de forma proporcional y el AUC aumentó ligeramente menos que proporcionalmente en el intervalo de dosis de 10 a 200 mg por vía oral una vez al día (de 0.1 a 2 veces la dosis recomendada). Con la dosis recomendada, la media (coeficiente de variación [CV] %) de la C_{max} fue de 577 ng/ml (42 %) y el AUC_{0-24h} fue de 5650 ng·h/ml (39 %) en pacientes con cáncer. La depuración oral de lorlatinib aumentó en equilibrio dinámico en comparación con una dosis única, lo que indica autoinducción.

Absorción

La mediana del T_{max} de lorlatinib fue de 1.2 horas (de 0.5 a 4 horas) después de una única dosis oral de 100 mg y de 2 horas (de 0.5 a 23 horas) después de 100 mg por vía oral una vez al día en equilibrio dinámico.

La biodisponibilidad absoluta media es del 81 % (IC del 90 %: 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 en la farmacocinética de lorlatinib tras la administración de LORBRENA con una comida rica en grasas y calorías (aproximadamente 1000 calorías con 150 calorías de proteína, 250 calorías de carbohidrato y 500 a 600 calorías de grasa).

Distribución

Lorlatinib se unió en un 66 % a proteínas plasmáticas a una concentración de 2.4 μ M. El cociente sangre/plasma fue de 0.99, *in vitro*. La media (CV%) del volumen de distribución (V_{ss}) en equilibrio dinámico fue de 305 l (28 %) tras una única dosis intravenosa.

Eliminación

La media de la semivida plasmática ($t_{1/2}$) de lorlatinib fue de 24 horas (40 %) después de una única dosis oral de 100 mg de LORBRENA. La media de la depuración oral (CL/F) fue de 11 l/h (35 %) después de una única dosis oral de 100 mg y aumentó a 18 l/h (39 %) en equilibrio dinámico, lo que sugiere autoinducción.

Metabolismo

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

En el plasma, un metabolito del ácido benzoico (M8) de lorlatinib resultante de la escisión oxidativa de la amida y los enlaces aromáticos del éter de lorlatinib representaron el 21 % de la radioactividad circulante. El metabolito de escisión oxidativa, M8, es farmacológicamente inactivo.

Excreción

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

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de lorlatinib en función de la edad (de 19 a 85 años), el sexo, la raza/etnia, el peso corporal, la insuficiencia renal de leve a moderada (CL_{cr} de 30 a 89 ml/min, estimada mediante Cockcroft-Gault), la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total >1 a 1.5 veces el ULN y cualquier AST) o los fenotipos metabolizadores del CYP3A5 y el CYP2C19. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática de moderada a grave (bilirrubina total ≥ 1.5 veces el ULN con cualquier AST) sobre la farmacocinética de lorlatinib [consultar Uso en poblaciones específicas (8.6, 8.7)].

Pacientes con insuficiencia renal grave

Tras la administración de una única dosis oral de 100 mg de LORBRENA, el AUC_{inf} de lorlatinib aumentó un 42 % en los sujetos con insuficiencia renal grave (CL_{cr} de 15 a <30 ml/min, estimada mediante Cockcroft-Gault) en comparación con los sujetos con función renal normal ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min, estimada mediante Cockcroft-Gault). La farmacocinética de lorlatinib no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal que requieren hemodiálisis.

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos y enfoques basados en modelos

Efecto de los inductores potentes del CYP3A en el lorlatinib: La rifampicina (un inductor potente del CYP3A que también activa el PXR) en dosis de 600 mg una vez al día durante 8 días (días 1 a 8) coadministrada con una única dosis oral de 100 mg de LORBRENA el día 8 redujo la media del AUC_{inf} de lorlatinib en un 85 % y la C_{max} en un 76 %. Los aumentos de grado 2 a 4 de la ALT o AST se produjeron en el plazo de 3 días. Se produjeron elevaciones de grado 4 de la ALT o AST en el 50 % de los sujetos, elevaciones de grado 3 en el 33 % y elevaciones de grado 2 en el 8 %. La ALT y la AST volvieron a los límites normales en un plazo de 7 a 34 días (mediana de 15 días) [consultar Interacciones farmacológicas (7.1)].

Efecto de los inductores moderados del CYP3A en el lorlatinib: El modafinilo (un inductor moderado del CYP3A) redujo el AUC_{inf} en un 23 % y la C_{max} en un 22 % de una única dosis oral de 100 mg de LORBRENA [consultar Interacciones farmacológicas (7.1)].

Efecto de los inhibidores potentes del CYP3A en el lorlatinib: Itraconazol (un inhibidor potente del CYP3A) aumentó el AUC_{inf} en un 42 % y la C_{max} en un 24 % de una única dosis oral de 100 mg de LORBRENA [consultar Interacciones farmacológicas (7.1)].

Efecto del fluconazol en lorlatinib: Se prevé que el fluconazol aumente el AUC_{0-24h} y la C_{max} en equilibrio dinámico de lorlatinib en un 59 % y un 28 %, respectivamente, tras la administración oral concomitante de 100 mg de LORBRENA una vez al día y 200 mg de fluconazol una vez al día [consultar Interacciones farmacológicas (7.1)].

Efecto de los inhibidores moderados del CYP3A en el lorlatinib: No se prevé ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del lorlatinib en equilibrio dinámico cuando se utiliza de forma concomitante con verapamilo o eritromicina.

Efecto del lorlatinib en los sustratos del CYP3A: LORBRENA 150 mg por vía oral una vez al día durante 15 días redujo el AUC_{inf} en un 64 % y la C_{max} en un 50 % de una única dosis oral de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) [consultar Interacciones farmacológicas (7.2)].

Efecto del lorlatinib en los sustratos del CYP2B6: LORBRENA 100 mg por vía oral una vez al día durante 15 días redujo el AUC_{inf} en un 25 % y la C_{max} en un 27 % de una única dosis oral de 100 mg de bupropión (un sustrato sensible del CYP3A).

Efecto del lorlatinib en los sustratos del CYP2C9: LORBRENA 100 mg por vía oral una vez al día durante 15 días redujo el AUC_{inf} en un 43 % y la C_{max} en un 15 % de una única dosis oral de 100 mg de tolbutamida (un sustrato sensible del CYP3A).

Efecto del lorlatinib en los sustratos del UGT1A: LORBRENA 100 mg por vía oral una vez al día durante 15 días redujo el AUC_{inf} en un 45 % y la C_{max} en un 28 % de una única dosis oral de 100 mg de acetaminofeno (un sustrato sensible del UGT1A).

Efecto del lorlatinib en los sustratos de la gp-P: LORBRENA 100 mg por vía oral una vez al día durante 15 días redujo el AUC_{inf} en un 67 % y la C_{max} en un 63 % de una única dosis oral de 60 mg de fexofenadina (un sustrato sensible de la gp-P) [consultar Interacciones farmacológicas (7.2)].

Efecto de los fármacos reductores de ácido en el lorlatinib: El uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones, rabeprazol, no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de lorlatinib.

Estudios in vitro

Efecto del lorlatinib en las enzimas CYP: Lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo, así como un inductor del CYP3A y activador del PXR, y su efecto neto in vivo es la inducción. Lorlatinib induce CYP2B6 y activa el receptor humano constitutivo de androstrano (CAR). Lorlatinib y el principal metabolito circulante, M8, no inhiben CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6. M8 no inhibe CYP3A.

M8 no induce CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A.

Efectos del lorlatinib en la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT): Lorlatinib y M8 no inhiben UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ni UGT2B15.

Efecto del lorlatinib en los sistemas transportadores: Lorlatinib es un inhibidor de la gp-P y activa el PXR (potencial para inducir la gp-P), y su 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 multifármacos y toxinas (MATE)1 y la proteína de resistencia intestinal 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 la gp-P, la BCRP, el OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, la MATE1 ni MATE2K.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se hicieron estudios de carcinogenicidad con el lorlatinib. El lorlatinib fue aneugénico en un análisis in vitro en células humanas linfoblastoides TK6 y dio positivo para la formación de micronúcleos in vivo en la médula ósea de ratas. El lorlatinib no fue mutagénico en un análisis in vitro de mutación inversa bacteriana (Ames).

No se realizaron estudios de fertilidad específicos con lorlatinib. Los hallazgos en los órganos reproductivos masculinos se produjeron en estudios de toxicidad de dosis repetidas e incluyeron pesos más bajos de los testículos, el epidídimo y la próstata; degeneración o atrofia en los túbulos seminíferos; atrofia prostática; o 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 en función del AUC). Los efectos en los órganos reproductivos masculinos fueron reversibles.

13.2 Toxicología o farmacología en animales

En animales, se produjeron distensión abdominal, erupción cutánea y aumento del colesterol y los triglicéridos. Estos hallazgos estuvieron acompañados de hiperplasia y dilatación de las vías biliares en el hígado y atrofia acinar del páncreas en ratas con una dosis de 15 mg/kg/día y en perros con 2 mg/kg/día (aproximadamente 8 y 0.5 veces, respectivamente, la exposición humana a la dosis recomendada de 100 mg según el AUC). Todos los efectos fueron reversibles en el período de recuperación.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

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

La eficacia de LORBRENA para el tratamiento de pacientes con CPNM positivo para ALK que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica se estableció en un estudio abierto, aleatorizado, controlado con principio activo y multicéntrico (estudio B7461006; NCT03052608). Los pacientes debían tener un estado funcional ECOG de 0 a 2 y CPNM positivo para ALK según lo identificado en el análisis de VENTANA ALK (D5F3) CDx. Los pacientes neurológicamente estables con metástasis asintomáticas del SNC tratadas o no tratadas, incluidas las metástasis leptomeningeas, fueron elegibles. Los pacientes debían haber terminado, al menos, 2 semanas de radioterapia (para la radiación estereotáctica o parcial) o 4 semanas (para la irradiación total del cerebro) antes de la aleatorización. Se excluyó a los pacientes con trastornos psiquiátricos agudos o crónicos graves, incluidos comportamientos o ideas suicidas activos recientes (dentro del último año).

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir 100 mg de LORBRENA por vía oral una vez al día o 250 mg de crizotinib por vía oral dos veces al día. La aleatorización se estratificó por origen étnico (asiático o no asiático) y la presencia o ausencia de metástasis en el SNC al inicio. El tratamiento en ambos grupos continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El criterio de valoración principal de la eficacia fue la supervivencia sin progresión (PFS), determinada mediante revisión central independiente a ciego (BICR) de acuerdo con los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1 (v 1.1). Los criterios de valoración de la eficacia adicionales fueron la supervivencia general (OS) y los datos relacionados con la evaluación del tumor según la BICR, incluida la tasa de respuesta general (ORR) y la duración de la respuesta (DR). En los pacientes con metástasis medibles

en el SNC al inicio, los criterios de valoración adicionales fueron la tasa de respuesta general intracraneal (IC-ORR) y la duración de la respuesta intracraneal (IC-DR) según la BICR.

Se aleatorizó a un total de 296 pacientes para recibir LORBRENA (n = 149) o crizotinib (n = 147). Las características demográficas de la población general del estudio fueron: mediana de edad de 59 años (intervalo: de 26 a 90 años), edad ≥65 años (35 %), 59 % mujeres, 49 % blancos, 44 % asiáticos y 0.3 % negros. El estado funcional ECOG al inicio era de 0 o 1 en el 96 % de los pacientes. La mayoría de los pacientes tenía adenocarcinoma (95 %) y nunca había fumado (59 %). Se observaron metástasis en el SNC en el 26 % (n = 78) de los pacientes, de los cuales 30 tenían lesiones medibles en el SNC.

Los resultados de la eficacia del estudio B7461006 evaluados mediante BICR se resumen en la tabla 6 y la figura 1. Los resultados demostraron una mejora significativa en la PFS para el grupo de LORBRENA en comparación con el grupo de crizotinib. En el punto de corte de los datos, los datos de supervivencia general no eran definitivos.

Tabla 6 Resultados de eficacia en el estudio B7461006 (CROWN)

Parámetro de eficacia	LORBRENA N = 149	Crizotinib N = 147
Supervivencia sin progresión		
Cantidad de eventos, n (%)	41 (28 %)	86 (59 %)
Enfermedad progresiva, n (%)	32 (22 %)	82 (56 %)
Muerte, n (%)	9 (6 %)	4 (3 %)
Mediana en meses (IC del 95 %) ^a	NE (NE, NE)	9.3 (7.6, 11.1)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %) ^b	0.28 (0.19, 0.41)	
Valor de p*	<0.0001	
Tasa de respuesta general		
Tasa de respuesta general (IC del 95 %) ^c	76 % (68, 83)	58 % (49, 66)
Respuesta completa	3 %	0 %
Respuesta parcial	73 %	58 %
Duración de la respuesta		
Número de pacientes con respuesta, n	113	85
Mediana, meses (rango)	NE (0.9, 31.3)	11 (1.1, 27.5)
Duración de la respuesta ≥6 meses, n (%)	101 (89 %)	53 (62 %)
Duración de la respuesta ≥12 meses, n (%)	79 (70 %)	23 (27 %)
Duración de la respuesta ≥18 meses, n (%)	34 (30 %)	9 (11 %)

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

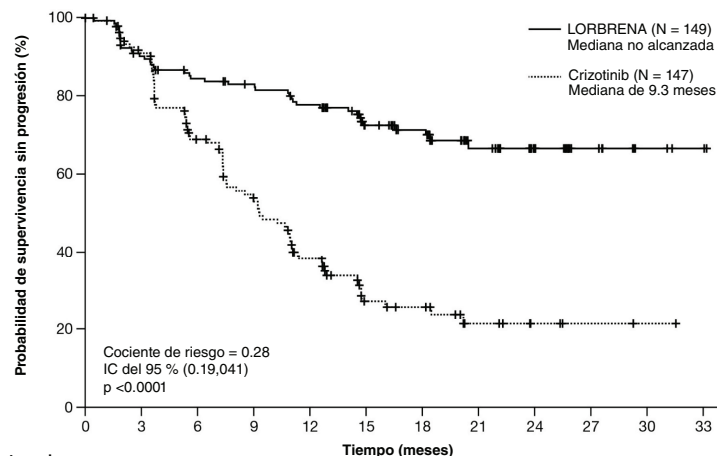
* Valor de p basado en la prueba del orden logarítmico unilateral estratificada.

^a Basada en el método de Brookmeyer y Crowley.

^b Cociente de riesgos instantáneos basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

^c Usando el método exacto basado en la distribución binomial.

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión según la BICR en el estudio B7461006 (CROWN)



Los resultados de los análisis exploratorios preespecificados de la tasa de respuesta intracraneal en 30 pacientes con lesiones medibles en el SNC al inicio según la evaluación de la BICR se resumen en la tabla 7.

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

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

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

^a Usando el método exacto basado en la distribución binomial.

CPNM metastásico positivo para ALK tratado previamente con un inhibidor de la cinasa ALK

La eficacia de LORBRENA se demostró en un subgrupo de pacientes con CPNM metastásico positivo para ALK previamente tratados con uno o más inhibidores de la cinasa ALK que se inscribieron en un estudio multicéntrico, no aleatorizado, de determinación de dosis y de evaluación de la actividad, de múltiples cohortes (estudio B7461001; NCT01970865). Los pacientes incluidos en este subgrupo debían tener enfermedad metastásica con, al menos, 1 lesión objetivo medible de acuerdo con los criterios RECIST v1.1, estado funcional ECOG de 0 a 2 y reordenación documentada de ALK en tejido tumoral determinada mediante análisis de hibridación fluorescente in situ (FISH) o mediante inmunohistoquímica (IHQ) y haber recibido 100 mg de LORBRENA por vía oral una vez al día. Los pacientes con metástasis asintomáticas en el SNC, incluidos los pacientes con un uso estable o decreciente de esteroides en las 2 semanas anteriores a la entrada en el estudio, fueron elegibles. Se excluyó a los pacientes con trastornos psiquiátricos agudos o crónicos graves, incluidos comportamientos o ideas suicidas. Además, para los pacientes con CPNM metastásico positivo para ALK, se especificó la extensión y el tipo de tratamiento previo para cada cohorte individual (consultar la tabla 8). Los principales criterios de valoración de la eficacia fueron la tasa de respuesta general (ORR) y la ORR intracraneal, de acuerdo con los criterios RECIST v1.1, según la evaluación del comité de revisión central independiente (ICR). Los datos se agruparon en todos los subgrupos enumerados en la tabla 8. Los criterios de valoración de la eficacia adicionales incluyeron la DR y la DR intracraneal.

En la tabla 8, se incluyó a un total de 215 pacientes en todos los subgrupos. En la Tabla 8, se proporciona la distribución de los pacientes por tipo y alcance del tratamiento previo. Las características demográficas en los 215 pacientes fueron: 59 % mujeres, 51 % blancos, 34 % asiáticos y la mediana de edad fue de 53 años (de 29 a 85 años), con un 18 % de pacientes ≥ 65 años. El estado funcional ECOG al inicio era de 0 o 1 en el 96 % de los pacientes. Todos los pacientes tenían enfermedad metastásica y el 95 %, adenocarcinoma. El 69 % de los pacientes presentaba metástasis cerebrales identificadas mediante ICR; de los cuales, el 60 % había recibido radiación previa en el cerebro y el 60 % (n = 89) tenía enfermedad medible según la ICR.

Tabla 8 Extensión del tratamiento previo en el subgrupo de pacientes con CPNM metastásico positivo para ALK tratados previamente en el estudio B7461001

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

Abreviaturas: ALK = cinasa de linfoma anaplásico; CPNM = cáncer de pulmón no microcítico.

^a Quimioterapia administrada en el contexto metastásico.

Los resultados de la eficacia del estudio B7461001 se resumen en las tablas 9 y 10.

Tabla 9 Resultados de la eficacia en el estudio B7461001

Parámetro de eficacia	General N = 215
Tasa de respuesta general^a (IC del 95 %)^b	48 % (42, 55)
Respuesta completa	4 %
Respuesta parcial	44 %
Duración de la respuesta	
Mediana, meses ^c (IC del 95 %)	12.5 (8.4, 23.7)

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

^a Según la revisión central independiente.

^b Usando del método exacto basado en la distribución binomial.

^c Estimada mediante el método de Kaplan-Meier.

En la tabla 10, se resume una 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 medibles al inicio en el SNC de acuerdo con los criterios RECIST v 1.1. De estos, 56 (63 %) pacientes recibieron radiación cerebral previa, incluidos 42 (47 %) pacientes que completaron el tratamiento con radiación cerebral, al menos, 6 meses antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA.

Tabla 10 Tasa de respuesta intracraneal en pacientes con lesiones intracraneales medibles en el estudio B7461001

Parámetro de eficacia	Intracraneal N = 89
Tasa de respuesta intracraneal^a (IC del 95 %)^b	60 % (49, 70)
Respuesta completa	21 %
Respuesta parcial	38 %
Duración de la respuesta	
Mediana, meses ^c (IC del 95 %)	19.5 (12.4, NR)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; N/n = número de pacientes; NR = no se alcanzó.

^a Según la revisión central independiente.

^b Usando del método exacto basado en la distribución binomial.

^c Estimada mediante el método de Kaplan-Meier.

En los análisis exploratorios realizados en subgrupos definidos por el tratamiento previo, las tasas de respuesta a LORBRENA fueron las siguientes:

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

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

En la tabla 11, se describen las concentraciones disponibles y las configuraciones de envase para LORBRENA:

Tabla 11 Comprimidos de LORBRENA

Configuración de envase	Concentración (mg)	NDC	Descripción
Frasco de 30 con cierre a prueba de niños	25	0069-0227-01	8 mm, redondos, color tostado, de liberación inmediata, recubiertos con película, con "Pfizer" grabado en un lado y "25" y "LLN" en el otro
Frasco de 30 con cierre a prueba de niños	100	0069-0231-01	8.5 mm x 17 mm, ovalados, color lavanda, de liberación inmediata, recubiertos con película, con "Pfizer" grabado en un lado y "LLN 100" en el otro.

Conservar a entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F); se permiten oscilaciones de entre 15 °C y 30 °C (entre 59 °F y 86 °F) [consultar Temperatura ambiente controlada según la USP].

17 INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Indicar al paciente que lea la ficha técnica aprobada por la FDA (Información para el paciente).

Riesgo de hepatotoxicidad grave con el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A

Informar a los pacientes del riesgo posible de hepatotoxicidad con el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A.

Indicar a los pacientes que informen a sus proveedores de atención médica de todos los medicamentos que estén tomando, incluidos los medicamentos con receta o de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas (p. ej., hierba de San Juan) [consultar Advertencias y precauciones (5.1)].

Efectos en el sistema nervioso central (SNC)

Indicar a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si tienen síntomas nuevos o un empeoramiento de los síntomas del SNC [consultar Advertencias y precauciones (5.2)].

Hiperlipidemia

Informar a los pacientes de que se controlará el colesterol y los triglicéridos en suero durante el tratamiento. Indicar a los pacientes que puede ser necesario iniciar o aumentar la dosis de hipolipemiantes [consultar Advertencias y precauciones (5.3)].

Bloqueo auriculoventricular (AV)

Informar a los pacientes de los riesgos del bloqueo AV. Indicar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica inmediatamente si tienen síntomas cardíacos nuevos o que empeoran [consultar Advertencias y precauciones (5.4)].

Enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis

Informar a los pacientes de los riesgos de la enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis grave. Indicar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica inmediatamente si tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoraron [consultar Advertencias y precauciones (5.5)].

Hipertensión

Indicar a los pacientes sobre los riesgos de hipertensión y que notifiquen de inmediato los signos o síntomas de hipertensión a su proveedor de atención médica. Indicar a los pacientes con hipertensión que puede ser necesario iniciar o ajustar los antihipertensivos durante el tratamiento con LORBRENA [consultar Advertencias y precauciones (5.6)].

Hiperglucemia

Informar a los pacientes de los riesgos de síntomas nuevos o que empeoran de hiperglucemia y de la necesidad de controlar periódicamente los niveles de glucosa. Indicar a los pacientes con hiperglucemia de reciente aparición durante el tratamiento con LORBRENA que puede ser necesario iniciar un tratamiento con antihiperglucémicos. Informar a los pacientes con diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa de que es posible que sea necesario ajustar los antihiperglucémicos durante el tratamiento con LORBRENA [consultar Advertencias y precauciones (5.7)].

Toxicidad embriofetal

Indicar a las mujeres con capacidad de concebir del riesgo posible para el feto. Indicar a las mujeres que informen a su proveedor de atención médica de un embarazo conocido o sospechado [consultar Advertencias y precauciones (5.8), *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Indicar a las mujeres con capacidad de concebir que deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con LORBRENA y durante, al menos, 6 meses después de la última dosis de LORBRENA [consultar *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Indicar a los pacientes varones con parejas femeninas con capacidad de concebir que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LORBRENA y durante, al menos, 3 meses después de la administración de la última dosis [consultar *Uso en poblaciones específicas (8.3)*, *Toxicología preclínica (13.1)*].

Lactancia

Indicar a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con LORBRENA y durante 7 días después de la administración de la última dosis [*consultar Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Infertilidad

Indicar a los hombres fértiles que LORBRENA puede afectar transitoriamente a la fertilidad [*consultar Uso en poblaciones específicas (8.3), Toxicología preclínica (13.1)*].

Es posible que se haya actualizado la ficha técnica de este medicamento. Para obtener la información de prescripción más reciente, visite www.Pfizer.com. Para obtener información médica sobre LORBRENA, visite www.pfizermedinfo.com o llame al 1-800-438-1985.



Distribuido por
Pfizer Labs
División de Pfizer Inc.
Nueva York, NY 10001

LAB-1162-6.0

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
LORBRENA (lor-BREN-ah)
(lorlatinib)
comprimidos

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LORBRENA?

LORBRENA puede causar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen los siguientes:

- **Problemas hepáticos debido a interacciones con otros medicamentos.** Es importante saber qué medicamentos no se deben tomar con LORBRENA.
- **Efectos en el sistema nervioso central (SNC).** LORBRENA puede causar efectos en el SNC, incluidos los siguientes:
 - problemas en el pensamiento, como falta de memoria o confusión;
 - alteraciones en el estado de ánimo, como depresión y pensamientos sobre el suicidio o la muerte;
 - efectos psicóticos, como ver u oír cosas que no son reales (alucinaciones);
 - convulsiones;
 - cambios en el habla;
 - cambios en la calidad del sueño.

Informe a su proveedor de atención médica si tiene síntomas nuevos o que empeoran de estos efectos en el SNC durante el tratamiento con LORBRENA.

- **Aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos (lípidos) en sangre.** La mayoría de las personas tendrán un aumento de los niveles de lípidos en sangre durante el tratamiento con LORBRENA.
 - Si tiene aumentos en los niveles de lípidos en sangre durante el tratamiento con LORBRENA, es posible que su proveedor de atención médica le indique que empiece a tomar un medicamento para reducir esos niveles. Si ya está tomando un medicamento para reducir los niveles de lípidos en sangre, es posible que su proveedor de atención médica tenga que aumentarle la dosis de ese medicamento.
 - Su proveedor de atención médica debe realizar análisis de sangre para comprobar los niveles de lípidos en sangre antes de iniciar el tratamiento, de 1 a 2 meses después de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento con LORBRENA.
- **Problemas cardíacos.** LORBRENA puede causar latidos cardíacos muy lentos o anómalos. Su proveedor de atención médica debe comprobar su ritmo cardíaco (electrocardiograma o ECG) antes de iniciar y durante el tratamiento con LORBRENA. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si siente mareos, se desmaya o tiene latidos cardíacos anómalos. En algunas personas, estos problemas son graves y es posible que su proveedor de atención médica necesite que deje de tomar LORBRENA o que le coloquen un marcapasos.
- **Problemas pulmonares.** LORBRENA puede causar hinchazón (inflamación) grave o potencialmente mortal de los pulmones durante el tratamiento que puede provocar la muerte. Los síntomas pueden ser similares a los del cáncer de pulmón. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene algún síntoma nuevo o empeoramiento de problemas pulmonares, incluidos problemas para respirar, dificultad para respirar, tos o fiebre.
- **Presión arterial alta (hipertensión).** Su proveedor de atención médica debe comprobar su presión arterial antes de iniciar el tratamiento, 2 semanas después de iniciar el tratamiento y, luego, al menos cada mes durante el tratamiento con LORBRENA. Es posible que su proveedor de atención médica tenga que comenzar o cambiar su medicamento para la presión arterial si tiene presión arterial alta durante el tratamiento con LORBRENA. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta signos o síntomas de presión arterial alta, incluidos: dolores de cabeza, mareos, visión borrosa, dolor torácico o falta de aliento.
- **Nivel alto de azúcar en sangre (hiperglucemia).** LORBRENA puede aumentar sus niveles de azúcar en sangre. Su proveedor de atención médica debe realizar análisis de sangre para comprobar los niveles de azúcar en sangre antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento con LORBRENA. Es posible que su proveedor de atención médica le indique que comience a tomar un medicamento o que cambie su medicamento actual para controlar el nivel de azúcar en sangre. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta signos y síntomas nuevos, o que empeoran, de niveles altos de azúcar en sangre, como los siguientes:
 - mucha sed;
 - necesidad de orinar más de lo habitual;
 - mucha hambre;
 - ganas de vomitar;
 - sensación de debilidad o cansancio;
 - confusión.

Si tiene efectos secundarios graves durante el tratamiento con LORBRENA, su proveedor de atención médica puede cambiarle la dosis, interrumpir su tratamiento durante un período de tiempo o interrumpir completamente el tratamiento con LORBRENA.

Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de LORBRENA?” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es LORBRENA?

LORBRENA es un medicamento de venta con receta que se utiliza para tratar a adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM):

- que está causado por un gen anómalo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK); y
- que se ha extendido a otras partes del cuerpo.

Su proveedor de atención médica le hará una prueba para asegurarse de que LORBRENA sea adecuado para usted.

No se sabe si LORBRENA es seguro y eficaz en niños.

No tome LORBRENA si toma otros medicamentos llamados inductores potentes del CYP3A. Si no está seguro, consulte a su proveedor de atención médica para obtener una lista de estos medicamentos.

Antes de recibir LORBRENA, informe a su proveedor de atención médica de todas sus afecciones médicas, lo que incluye si usted:

- Tiene problemas renales.
- Ha tenido episodios de depresión o convulsiones.
- Tiene niveles altos de colesterol o triglicéridos en sangre.
- Tiene problemas con la frecuencia cardíaca.
- Tiene problemas pulmonares o respiratorios.
- Tiene presión arterial alta.
- Tiene diabetes o niveles altos de azúcar en sangre.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. LORBRENA puede dañar al feto.
 - Su proveedor de atención médica le hará una prueba para la detección del embarazo antes de que comience el tratamiento con LORBRENA.
 - Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o cree que podría estar embarazada durante el tratamiento con LORBRENA.
 - **Las mujeres** que puedan quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo no hormonal eficaz durante el tratamiento con LORBRENA y durante, al menos, 6 meses después de la última dosis de LORBRENA. Las píldoras anticonceptivas (anticonceptivos orales) y otros anticonceptivos hormonales pueden no ser eficaces si se utilizan durante el tratamiento con LORBRENA. Hable con su proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos que son adecuados para usted durante este tiempo.
 - **Los hombres** que tengan una pareja de sexo femenino que pueda quedar embarazada deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LORBRENA y durante, al menos, 3 meses luego de la administración de la última dosis de LORBRENA.
- Está amamantando o planean amamantar. Se desconoce si LORBRENA pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con LORBRENA ni durante los 7 días posteriores a la administración de la última dosis. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé durante este tiempo.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos todos los medicamentos con receta o de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. LORBRENA puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar a la forma en que LORBRENA funciona, lo que puede causar efectos secundarios.

Conozca los medicamentos que toma. Guarde una lista de sus medicamentos y muéstrésela a su proveedor de atención médica y su farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar LORBRENA?

- Tome LORBRENA exactamente como le indique su proveedor de atención médica. No cambie su dosis ni interrumpa LORBRENA, a menos que se lo indique su proveedor de atención médica.
- Trague los comprimidos de LORBRENA enteros. No los mastique, los triture ni los escupa. No tome comprimidos de LORBRENA si están rotos, agrietados o no están intactos.
- Tome LORBRENA 1 vez a día, a la misma hora todos los días.
- Puede tomar LORBRENA con o sin alimentos.
- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si está cerca del momento de su próxima dosis (faltan menos de 4 horas), simplemente tome su siguiente dosis a la hora habitual. **No** tome 2 dosis de LORBRENA al mismo tiempo para compensar una dosis omitida.
- Si vomita después de tomar una dosis de LORBRENA, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis a su hora habitual.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de LORBRENA?

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LORBRENA?”

Los efectos secundarios más frecuentes de LORBRENA incluyen los siguientes:

- hinchazón en los brazos, las piernas, las manos y los pies (edema);
- entumecimiento y sensación de hormigueo en las articulaciones o los brazos y las piernas (neuropatía periférica);
- aumento de peso;
- problemas de pensamiento, como falta de memoria o confusión;
- cansancio (fatiga);
- dificultad para respirar;
- dolor en las articulaciones;
- diarrea;
- alteraciones en el estado de ánimo, como depresión e irritabilidad;
- niveles altos de colesterol o triglicéridos en sangre;
- tos.

LORBRENA puede provocar una disminución de la fertilidad en los hombres. En los hombres, esto puede afectar su capacidad de engendrar un hijo. Hable con su proveedor de atención médica si tiene inquietudes sobre la fertilidad.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de LORBRENA. Para obtener más información, pregunte a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame a su médico para obtener consejo médico sobre los efectos secundarios. Puede notificar efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar LORBRENA?

- Almacene LORBRENA a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F).

Mantenga LORBRENA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de LORBRENA.

En ocasiones, los medicamentos se recetan para fines distintos a los enumerados en el folleto informativo para el paciente. No use LORBRENA para una afección para la cual no fue recetado. No comparta LORBRENA con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede perjudicarlas. Puede pedirle a su farmacéutico o proveedor de atención médica más información sobre LORBRENA escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de LORBRENA?

Ingrediente activo: lorlatinib

Ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, calcio fosfato dibásico anhidro, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio.

El recubrimiento con película contiene hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) 2910/hipromelosa, monohidrato de lactosa, macrogol/polietilenglicol (PEG) 3350, triacetina, dióxido de titanio, óxido de hierro/óxido de hierro negro y óxido de hierro rojo.

Para obtener más información, visite www.Pfizer.com.



Distribuido por
Pfizer Labs
División de Pfizer Inc.
Nueva York, NY 10001

LAB-1163-5.0