

## PUNTOS IMPORTANTES DE LA INFORMACIÓN PARA RECETAR

Estos puntos importantes no incluyen toda la información necesaria para usar LORBRENA de forma segura y eficaz. Consulte la información completa para recetar LORBRENA.

**LORBRENA® (lorlatinib) tabletas, para uso oral**  
**Primera aprobación en los Estados Unidos: 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 del linfoma anaplásico (ALK) según lo detectado por una prueba autorizada por la FDA. (1, 2.1)

### ----- DOSIS Y ADMINISTRACIÓN -----

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

### ---- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES ----

Tabletas: 25 mg 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: Interrumpa los inductores potentes del CYP3A durante 3 semividas plasmáticas del inductor potente del CYP3A antes de iniciar LORBRENA. (2.4, 5.1)
- Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC): Los efectos sobre el SNC incluyen convulsiones, efectos psicóticos y cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo (incluyendo ideación suicida), el habla, el estatus mental y el sueño. Suspenda y reanuda LORBRENA a la misma dosis o a una dosis reducida, o suspenda LORBRENA de forma permanente en función de la gravedad. (2.3, 5.2)
- Hiperlipidemia: Iniciar o aumentar la dosis de agentes hipolipemiantes. Suspenda y reanuda LORBRENA a la misma dosis o a una dosis reducida en función de la gravedad. (2.3, 5.3) (2.3, 5.3)
- Suspender y reanudar LORBRENA a la misma dosis o a una dosis reducida en función de la gravedad. Suspenda y reanuda LORBRENA a la misma dosis o a una dosis reducida en función de la gravedad. (2.3, 5.3) (2.3, 5.4)
- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis: Suspenda inmediatamente LORBRENA en pacientes con sospecha de EPI/neumonitis. Suspenda permanentemente LORBRENA para ILD/neumonitis relacionada con el tratamiento de cualquier gravedad. (2.3, 5.5)
- Hipertensión: Monitoree la presión arterial después de 2 semanas y luego al menos mensualmente durante el tratamiento. Para la

hipertensión severa, suspenda LORBRENA, luego reduzca la dosis o suspéndala permanentemente. (2.3, 5.6)

- Hiperglucemia: Evaluar la glucosa sérica en ayunas antes de empezar con LORBRENA y regularmente durante el tratamiento. Si no se controla adecuadamente con un manejo médico óptimo, suspenda LORBRENA y considere la reducción de la dosis o la interrupción permanente, según la gravedad. (2.3, 5.7)
- Toxicidad embriofetal: Puede causar daño fetal. Se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva del riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a los individuos con capacidad reproductiva, tanto hombres como mujeres, que utilicen un método anticonceptivo no hormonal eficaz. (5.8, 7.2, 8.1, 8.3)

### ----- REACCIONES ADVERSAS -----

Las reacciones adversas más comunes (incidencia  $\geq 20\%$ ) y las anomalías de laboratorio de grado 3-4 son edema, neuropatía periférica, aumento de peso, efectos cognitivos, fatiga, disnea, artralgia, diarrea, efectos sobre el estado de ánimo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y tos (6.1)

**Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Pfizer Inc. al 1-800-438-1985 o [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com) o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### ----- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS -----

- Inductores potentes del CYP3A: Contraindicados. (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 de CYP3A: Evitar el uso concomitante con sustratos de CYP3A para los que cambios mínimos de concentración pueden conducir a fallos terapéuticos graves. (7.2)
- Ciertos sustratos de P-gp: Evitar el uso concomitante con sustratos de la P-gp para los que cambios mínimos de concentración pueden conducir a fallos terapéuticos graves. (7.2)

### ----- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

Lactancia: Aconsejar no amamantar. (8.2)

**Consulte 17 para la INFORMACIÓN ORIENTATIVA PARA EL PACIENTE y el etiquetado aprobado por la FDA para el paciente.**

**Revisado: 08/2024**

## INFORMACIÓN COMPLETA PARA RECETAR: CONTENIDO\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Selección de pacientes
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas
- 2.4 Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A
- 2.5 Uso concomitante de inductores moderados del CYP3A
- 2.6 Modificación de la dosis por inhibidores potentes del CYP3A

2.7 Modificación de la dosis para fluconazol

2.8 Modificación de la dosis para insuficiencia renal severa

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Riesgo de hepatotoxicidad grave con el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A
- 5.2 Efectos sobre el sistema nervioso central
- 5.3 Hiperlipidemia
- 5.4 Bloqueo auriculoventricular
- 5.5 Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

- 5.6 Hipertensión
- 5.7 Hiperglucemia
- 5.8 Toxicidad embriofetal
- 6 REACCIONES ADVERSAS**
- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**
- 7.1 Efecto de otros medicamentos sobre LORBRENA
- 7.2 Efecto de LORBRENA sobre otros medicamentos
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática
- 8.7 Insuficiencia renal

- 11 DESCRIPCIÓN**
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**
- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**
- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología animal
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS**
- 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANEJO**
- 17 INFORMACIÓN ORIENTATIVA PARA EL PACIENTE**

\*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información completa para recetar.

---

## INFORMACIÓN COMPLETA PARA RECETAR

### 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 quinasa del linfoma anaplásico (ALK) según lo detectado por una prueba autorizada por la FDA.

### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Selección de pacientes

Seleccione a los pacientes para el tratamiento del NSCLC metastásico con LORBRENA basándose en la presencia de positividad para ALK en muestras tumorales [*consulte Indicaciones y uso (1) y Estudios clínicos (14)*].

La información sobre las pruebas autorizadas por la FDA para la detección de reordenamientos de ALK en NSCLC 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 toxicidad inaceptable [*consulte Farmacología Clínica (12.3)*].

Trague las tabletas enteras. No mastique, triture ni parta las tabletas. No ingiera si las tabletas están rotas, agrietadas o no están intactas.

Tome LORBRENA a la misma hora cada día. Si se olvida una dosis, tómela a menos que la siguiente dosis sea dentro de las 4 horas. No tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar una dosis olvidada.

No tome una dosis adicional si se producen vómitos después de LORBRENA, sino que siga con la siguiente dosis según el esquema.

#### 2.3 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Las reducciones para las dosis recomendadas son:

- 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

Suspender permanentemente LORBRENA en pacientes que no toleren 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**

Reacción adversa <sup>a</sup>	Modificaciones de la dosis
Efectos sobre el sistema nervioso central [ <i>consulte Advertencias y precauciones (5.2)</i> ]	
Grado 1	Seguir con la misma dosis o suspender la dosis hasta que se recupere el estado basal. Reanudar LORBRENA con la misma dosis o con una dosis reducida.
Grado 2 <u>O</u> grado 3	Suspender la dosis hasta que se recupere el estado basal. Reanudar LORBRENA con una dosis reducida.
Grado 4	Suspender LORBRENA de forma permanente.
<b>Hiperlipidemia</b> [ <i>consulte Advertencias y precauciones (5.3)</i> ]	
Hipercolesterolemia de grado 4 <u>O</u> Hipertrigliceridemia de grado 4	Suspender LORBRENA hasta la recuperación de la hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia a un grado menor o igual a 2. Reanudar LORBRENA a la misma dosis.  Si la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia severas reaparecen, reanude LORBRENA a una dosis reducida.
<b>Bloqueo auriculoventricular (AV)</b> [ <i>Consulte Advertencias y precauciones (5.4)</i> ]	
Bloqueo AV de segundo grado	Suspenda LORBRENA hasta que el intervalo PR sea inferior a 200 ms. Reanudar LORBRENA con una dosis reducida.
Primera aparición de bloqueo AV completo	Suspender LORBRENA hasta que <ul style="list-style-type: none"> <li>• se coloque un marcapasos <u>O</u></li> <li>• el intervalo PR sea inferior a 200 ms.</li> </ul> Si se coloca un marcapasos, reanudar LORBRENA con la misma dosis.  Si no se coloca un marcapasos, reanudar LORBRENA con una dosis reducida.
Bloqueo AV completo recurrente	Colocar un marcapasos o suspender LORBRENA de forma permanente.
<b>Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis</b> [ <i>Consulte Advertencias y precauciones (5.5)</i> ]	
EPI/neumonitis de cualquier grado relacionada con el tratamiento	Suspender LORBRENA de forma permanente.
<b>Hipertensión</b> [ <i>Consulte Advertencias y precauciones (5.6)</i> ]	
Grado 3 (PAS mayor o igual a 160 mmHg o PAD mayor o igual a 100 mmHg; intervención médica indicada; más de un medicamento antihipertensivo, o terapia más intensiva que la utilizada anteriormente indicada)	Suspender LORBRENA hasta que la hipertensión se haya recuperado a Grado 1 o menos (PAS inferior a 140 mmHg y PAD inferior a 90 mmHg), luego reanudar LORBRENA a la misma dosis.  Si la hipertensión de Grado 3 reaparece, suspender LORBRENA hasta que se recupere a Grado 1 o menos, y reanudar a una dosis reducida.  Si no se puede lograr un control adecuado de la hipertensión con un manejo médico óptimo, suspender LORBRENA de forma permanente.
Grado 4 (consecuencias potencialmente mortales, intervención urgente indicada)	Suspender LORBRENA hasta la recuperación a Grado 1 o menos, y reanudar a una dosis reducida o suspender permanentemente LORBRENA.  Si la hipertensión de Grado 4 reaparece, suspender permanentemente LORBRENA.

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

Reacción adversa <sup>a</sup>	Modificaciones de la dosis
<b>Hiper glucemia</b> [ <i>Consulte Advertencias y precauciones (5.7)</i> ]	
Grado 3 (más de 250 mg/dL) a pesar de un tratamiento antihiper glucémico óptimo O grado 4	Suspender LORBRENA hasta que la hiper glucemia esté adecuadamente controlada, y luego reanudar LORBRENA con la siguiente dosis más baja.  Si no se puede lograr un control adecuado de la hiper glucemia con un manejo médico óptimo, suspender LORBRENA de forma permanente.
<b>Otras reacciones adversas</b>	
Grado 1 <u>O</u> grado 2	Siga 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 menor 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.

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

#### 2.4 Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A

LORBRENA está contraindicado en pacientes que toman inductores potentes del CYP3A. Suspnda los inductores potentes de CYP3A durante 3 semividas plasmáticas del inductor potente de CYP3A antes de iniciar LORBRENA [*consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1), Interacciones medicamentosas (7.1), Farmacología clínica (12.3)*].

#### 2.5 Uso concomitante de inductores moderados del CYP3A

Evite el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A con LORBRENA. Si el uso concomitante con inductores moderados de CYP3A es inevitable, aumente la dosis de LORBRENA a 125 mg una vez al día [*consulte Interacciones medicamentosas (7.1), Farmacología clínica (12.3)*].

#### 2.6 Modificación de la dosis por inhibidores potentes del CYP3A

Evite 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 pacientes a los que se les haya reducido la dosis a 75 mg por vía oral una vez al día debido a reacciones adversas y que inicien un inhibidor fuerte de CYP3A, reduzca la dosis de LORBRENA a 50 mg por vía oral una vez al día.

Si se suspende el uso concomitante de un inhibidor fuerte de CYP3A, aumente la dosis de LORBRENA (después de 3 semividas plasmáticas del inhibidor fuerte de CYP3A) a la dosis que se usaba antes de empezar con el inhibidor fuerte [*consulte Interacciones medicamentosas (7.1), Farmacología clínica (12.3)*].

#### 2.7 Modificación de la dosis para fluconazol

Evite el uso concomitante de LORBRENA con fluconazol [*consulte Farmacología Clínica (12.3)*]. Si el uso concomitante 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 [*consulte Interacciones Medicamentosas (7.1), Farmacología Clínica (12.3)*].

#### 2.8 Modificación de la dosis para insuficiencia renal severa

Reducir la dosis recomendada de LORBRENA para pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina [ $CL_{cr}$ ] de 15 a < 30 mL/min, estimado por 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

Tabletas:

- 25 mg: Redondas de 8 mm, de color tostado, de liberación inmediata, recubiertas con película, con la inscripción "Pfizer" en un lado y "25" y "LLN" en el otro.
- 100 mg: Ovaladas de 8.5 mm × 17 mm, de color lavanda, de liberación inmediata, recubiertas con película, con la inscripción "Pfizer" 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 [*consulte 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 12 sujetos sanos que recibieron una dosis única de LORBRENA con múltiples dosis diarias de rifampicina, un inductor potente del CYP3A. Se produjeron elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) de grado 4 en el 50% de los sujetos, elevaciones de la ALT o AST de grado 3 en el 33% y elevaciones de ALT o AST de grado 2 en el 8%. Se produjeron elevaciones de ALT o AST en un plazo de 3 días y regresaron a límites normales después de una mediana de 15 días (7 a 34 días); el tiempo medio de 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 medicamentosas (7.1)*].

LORBRENA está contraindicado en pacientes que toman inductores potentes del CYP3A. Suspense los inductores potentes del CYP3A durante 3 semividas plasmáticas del inductor potente del CYP3A antes de iniciar LORBRENA [consulte *Contraindicaciones (4)*, *Interacciones medicamentosas (7.1)*].

### 5.2 Efectos sobre el sistema nervioso central

En pacientes que reciben LORBRENA puede producirse un amplio espectro de efectos sobre el sistema nervioso central (SNC). Estos incluyen convulsiones, efectos psicóticos y cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo (incluyendo ideación suicida), el habla, el estatus mental y el sueño. En general, los efectos sobre el SNC se produjeron en el 52% de los 476 pacientes que recibieron 100 mg de LORBRENA una vez al día en ensayos clínicos [consulte *Reacciones adversas (6.1)*]. Los efectos cognitivos se produjeron en el 28% de los 476 pacientes; el 2.9% de estos eventos fueron severos (Grado 3 o 4). Se produjeron efectos sobre el estado de ánimo en el 21% de los pacientes; el 1.7% de estos eventos fueron graves. Se produjeron efectos sobre el estado de ánimo 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. Se produjeron efectos sobre el sueño en el 12% de los pacientes. El tiempo medio hasta la primera aparición de cualquier efecto sobre 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 la reducción de la dosis.

Suspender y reanudar con la misma dosis o con una dosis reducida o interrumpir permanentemente LORBRENA en función de la gravedad [consulte *Dosis y administración (2.3)*].

### 5.3 Hiperlipidemia

En pacientes que reciben LORBRENA pueden producirse aumentos del colesterol sérico y de los triglicéridos [consulte *Reacciones adversas (6.1)*]. Se produjeron aumentos de grado 3 o 4 del colesterol total en el 18% y aumentos de grado 3 o 4 de los triglicéridos en el 19% de los 476 pacientes que recibieron 100 mg de LORBRENA una vez al día. El tiempo medio hasta el inicio fue de 15 días tanto para la hipercolesterolemia como para la hipertrigliceridemia. Aproximadamente el 4% y el 7% de los pacientes requirieron la interrupción temporal y el 1% y el 3% de los pacientes requirieron la reducción de la dosis de LORBRENA por elevaciones del colesterol y de los triglicéridos en el estudio B7461001 y el estudio B7461006, respectivamente. El ochenta y tres por ciento de los pacientes necesitaron iniciar medicamentos hipolipemiantes, con una mediana de tiempo hasta el inicio de dichos medicamentos de 17 días.

Iniciar o aumentar la dosis de agentes hipolipemiantes en pacientes con hiperlipidemia. Monitorear el colesterol sérico y los triglicéridos antes de iniciar LORBRENA, 1 y 2 meses después de iniciar LORBRENA, y periódicamente a partir de entonces. Suspender y reanudar con la misma dosis la primera vez que se produzca; reanudar con la misma dosis o una dosis reducida de LORBRENA en caso de recurrencia en función de la gravedad [consulte *Dosis y administración (2.3)*].

### 5.4 Bloqueo auriculoventricular

En pacientes que reciben LORBRENA puede producirse una prolongación del intervalo PR y un bloqueo auriculoventricular (AV) [consulte *Reacciones adversas (6.1)*, *Farmacología clínica (12.2)*]. En 476 pacientes que recibieron 100 mg de LORBRENA una vez al día y que tenían un electrocardiograma (ECG) basal, el 1.9% experimentó bloqueo AV y el 0.2% experimentó bloqueo AV de grado 3 y se sometieron a la colocación de un marcapasos.

Monitorear el ECG antes de iniciar LORBRENA y periódicamente a partir de ese momento. Suspender y reanudar a una dosis reducida o a la misma dosis en pacientes que se someten a la colocación de un marcapasos. Interrumpir permanentemente por recurrencia en pacientes sin marcapasos [consulte *Dosis y administración (2.3)*].

### 5.5 Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Con LORBRENA pueden producirse reacciones adversas pulmonares severas o potencialmente mortales compatibles con enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis. La EPI/neumonitis se produjo en el 1.9% de los pacientes que recibieron 100 mg de LORBRENA una vez al día, incluyendo EPI/neumonitis de grado 3 o 4 en el 0.6% de los pacientes. Cuatro pacientes (0.8%) interrumpieron el tratamiento con LORBRENA por EPI/neumonitis.

Investigue rápidamente la EPI/neumonitis en cualquier paciente que presente un empeoramiento de los síntomas respiratorios indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos y fiebre). Suspender inmediatamente LORBRENA en pacientes con sospecha de EPI/neumonitis. Interrumpa de forma permanente el tratamiento con LORBRENA en caso de ILD/neumonitis relacionada con el tratamiento de cualquier gravedad [consulte *Dosis y administración (2.3)*].

## 5.6 Hipertensión

La hipertensión puede producirse en pacientes que reciben LORBRENA [consulte *Reacciones adversas (6.1)*]. La hipertensión se produjo en el 13% de los pacientes que recibieron 100 mg de LORBRENA una vez al día, incluyendo grado 3 o 4 en el 6% de los pacientes. El tiempo medio hasta la aparición de la hipertensión fue de 6.4 meses (de 1 día a 2.8 años), y el 2.3% de los pacientes interrumpieron temporalmente LORBRENA por hipertensión.

Controle la presión arterial antes de iniciar LORBRENA. Monitoree la presión arterial después de 2 semanas y al menos mensualmente a partir de entonces durante el tratamiento con LORBRENA. Suspenda y reanude a una dosis reducida o interrumpa permanentemente LORBRENA en función de la gravedad [consulte la sección *Dosis y administración (2.3)*].

## 5.7 Hiperglucemia

La hiperglucemia puede ocurrir en pacientes que reciben LORBRENA [consulte *Reacciones adversas (6.1)*]. La hiperglucemia se produjo en el 9% de los pacientes que recibieron 100 mg de LORBRENA, incluyendo grado 3 o 4 en el 3.2% de los pacientes. El tiempo medio hasta la aparición de la hiperglucemia fue de 4.8 meses (de 1 día a 2.9 años), y el 0.8% de los pacientes interrumpieron temporalmente LORBRENA por hiperglucemia.

Evalúe la glucosa sérica en ayunas antes de iniciar LORBRENA y monitoree periódicamente a partir de entonces. Suspenda y reanude a una dosis reducida o suspenda permanentemente LORBRENA según la gravedad [consulte *Dosis y administración (2.3)*].

## 5.8 Toxicidad embriofetal

Según los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, LORBRENA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de lorlatinib a ratas y conejas gestantes por sonda oral durante el periodo de organogénesis provocó malformaciones, aumento de la pérdida postimplantación 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 área bajo la curva (AUC).

Informe a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva 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 dosis final. Aconseje a los hombres con parejas femeninas con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LORBRENA y durante 3 meses después de la dosis final [consulte *Interacciones medicamentosas (7.2)*, *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*, *Toxicología no clínica (13.1)*].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en otra parte del prospecto:

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

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

La población de seguridad agrupada descrita en la sección *Advertencias y precauciones* refleja el riesgo de 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% estuvo expuesto durante más de 1 año. En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más frecuentes en  $\geq 20\%$  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 sobre el estado de ánimo (21%) y tos (21%). Las anomalías de laboratorio de grado 3-4 más frecuentes en  $\geq 20\%$  de los 476 pacientes que recibieron LORBRENA fueron hipercolesterolemia (21%) e hipertrigliceridemia (21%).

#### CPNM metastásico ALK-positivo no tratado previamente (estudio CROWN)

La seguridad de LORBRENA se evaluó en 149 pacientes con CPNM ALK-positivo en un ensayo aleatorizado, abierto y controlado con tratamiento activo para el tratamiento de pacientes con CPNM ALK-positivo, localmente avanzado o metastásico, que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada [consulte *Estudios clínicos (14)*]. La duración media del riesgo de 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 mayor frecuencia fueron neumonía (4.7%), disnea (2.7%), insuficiencia respiratoria (2.7%), efectos cognitivos (2.0%) y pirexia (2.0%). Las

reacciones adversas mortales se produjeron en el 3.4% de los pacientes tratados con LORBRENA e incluyeron neumonía (0.7%), insuficiencia respiratoria (0.7%), insuficiencia cardíaca aguda (0.7%), embolia pulmonar (0,7 %) y muerte súbita (0.7%).

La interrupción permanente de LORBRENA debido a reacciones adversas se produjo en el 6.7% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que llevó a la interrupción permanente de LORBRENA fueron los efectos cognitivos (1.3%). Las reacciones adversas que provocaron interrupciones de la dosis se produjeron 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 sobre el estado de ánimo (4.0%) e hipercolesterolemia (3.4%). Las reacciones adversas que llevaron a reducciones de dosis se produjeron en el 21% de los pacientes tratados con LORBRENA. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a reducciones de dosis fueron edema (5%), hipertrigliceridemia (4.0%) y neuropatía periférica (3.4%).

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

**Tabla 2. Reacciones adversas ( $\geq 10\%$  para todos los grados NCI CTCAE o  $\geq 2\%$  para los grados 3-4) 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 (%)
Psiquiátrico				
Efectos sobre el estado de ánimo <sup>a</sup>	16	2	5	0
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica <sup>b</sup>	34	2	15	0.7
Efectos cognitivos <sup>c</sup>	21	2	6	0
Dolores de cabeza	17	0	18	0.7
Mareos	11	0	14	0
Efectos sobre el sueño <sup>d</sup>	11	1.3	10	0
Respiratorio				
Disnea	20	2.7	16	2.1
Tos	16	0	18	0
Insuficiencia respiratoria	2.7	2	0	0
Trastornos vasculares				
Hipertensión	18	10	2.1	0
Ocular				
Trastornos de la visión <sup>e</sup>	18	0	39	0.7
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
Musculoesquelético y tejido conectivo				
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
General				
Edema	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 en el pecho	11	1.3	14	0.7
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>i</sup>	11	0.7	7.7	1.4
Neumonía	7.4	2	8.5	3.5
Bronquitis	6.7	2	2.1	0
Piel				
Erupción cutánea <sup>j</sup>	11	0	8.5	0

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

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

<sup>a</sup> Efectos sobre el estado de ánimo (incluyendo trastorno afectivo, labilidad afectiva, agitación, ira, ansiedad, trastorno bipolar I, estado de ánimo deprimido, depresión, síntoma depresivo, estado de ánimo eufórico, autolesión intencional, irritabilidad, estado de ánimo alterado, cambios de humor, estrés).

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

Reacción adversa	LORBRENA N=149		Crizotinib N=142	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)

- <sup>c</sup> Efectos cognitivos (incluyendo eventos de SOC Trastornos del sistema nervioso: amnesia, trastorno cognitivo, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; y también incluyendo eventos de SOC Trastornos psiquiátricos: estado confusional, delirio, desorientación).
- <sup>d</sup> Efectos sobre el sueño (incluyendo insomnio, pesadillas, trastornos del sueño, sonambulismo).
- <sup>e</sup> Trastornos de la visión (incluyendo diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, agudeza visual reducida, discapacidad visual, moscas volantes).
- <sup>f</sup> Mialgia (incluyendo dolor musculoesquelético, mialgia).
- <sup>g</sup> Edema (incluyendo edema, edema periférico, edema de párpados, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema periorbital, hinchazón periférica, hinchazón).
- <sup>h</sup> Fatiga (incluyendo astenia, fatiga).
- <sup>i</sup> Infección del tracto respiratorio superior (incluyendo infección respiratoria superior).
- <sup>j</sup> Sarpullido (incluyendo dermatitis acneiforme, sarpullido maculopapular, sarpullido).

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

**Tabla 3 Anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron con respecto al valor inicial en >20 % de los pacientes en el estudio B7461006**

Anomalía en los análisis de laboratorio	LORBRENA N=149		Crizotinib 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
Hipercalemia <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
TTP activado <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 la versión 4.03 del NCI CTCAE.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; CPK = creatina fosfoquinasa; GGT = gamma glutamil transferasa; NCI CTCAE = 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 valoración en el estudio para el 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).

#### Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico ALK-positivo previamente tratado

Los datos que se describen a continuación reflejan el riesgo de LORBRENA en 295 pacientes con CPNM metastásico ALK-positivo o ROS1-positivo que recibieron LORBRENA 100 mg por vía oral una vez al día en el estudio B7461001, un ensayo multicohorte no comparativo [consulte Estudios clínicos (14)]. La duración media del riesgo con LORBRENA fue de 12.5 meses (de 1 día a 35 meses) y el 52% recibió LORBRENA durante  $\geq 12$  meses. Las características de los pacientes fueron: edad media de 53 años (19 a 85 años), edad  $\geq 65$  años (18%), mujeres (58%), blancos (49%), asiáticos (37%) y estatus de rendimiento ECOG 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. De los valores de laboratorio que empeoraron y que se produjeron en  $\geq 20\%$  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 fosfatasa alcalina.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 32% de los 295 pacientes; las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia fueron neumonía (3.4%), disnea (2.7%), pirexia (2%), cambios en el estatus mental (1.4%) e insuficiencia respiratoria (1.4%). Las reacciones adversas mortales se produjeron en el 2.7% de los pacientes e incluyeron neumonía (0.7%), infarto al miocardio (0.7%), edema pulmonar agudo (0.3%), embolia (0.3%), oclusión arterial periférica (0.3%) y dificultad respiratoria (0.3%). La interrupción permanente de LORBRENA por reacciones adversas se produjo en el 8% de los pacientes.

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

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

**Tabla 4 Reacciones adversas que se producen en  $\geq 10\%$  de los pacientes en el estudio B7461001\*.**

Reacción adversa	LORBRENA (N=295)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
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
Dolores 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
Musculoesquelético y 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 del tracto respiratorio superior <sup>j</sup>	12	0
Piel		
Sarpullido <sup>k</sup>	14	0.3

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

Abreviaturas: NCI CTCAE = Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer; SOC = Clasificación por sistemas y órganos.

<sup>a</sup> Efectos sobre el estado de ánimo (incluyendo trastorno afectivo, labilidad afectiva, 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, ideación suicida).

<sup>b</sup> Neuropatía periférica (incluyendo sensación de ardor, síndrome del túnel carpiano, disestesia, formicación, alteración de la marcha, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía sensorial periférica, alteración sensorial).

**Tabla 4 Reacciones adversas que se producen en  $\geq 10\%$  de los pacientes en el estudio B7461001\*.**

Reacción adversa	LORBRENA (N=295)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)

- <sup>c</sup> Efectos cognitivos (incluyendo eventos de SOC Trastornos del sistema nervioso: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; y también incluyendo eventos de SOC Trastornos psiquiátricos: trastorno por déficit de atención/hiperactividad, estado de confusión, delirio, desorientación, trastorno de la lectura).
- <sup>d</sup> Efectos sobre el habla (incluyendo afasia, disartria, habla lenta, trastorno del habla)
- <sup>e</sup> Trastornos del sueño (incluyendo sueños anormales, insomnio, pesadillas, trastornos del sueño, hablar dormido, sonambulismo)
- <sup>e</sup> Trastornos de la visión (incluyendo ceguera, diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, agudeza visual reducida, discapacidad visual, moscas volantes).
- <sup>f</sup> Mialgia (incluyendo dolor musculoesquelético, mialgia).
- <sup>g</sup> Edema (incluyendo edema, edema periférico, edema palpebral, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema periorbital, hinchazón periférica, hinchazón).
- <sup>h</sup> Fatiga (incluyendo astenia, fatiga).
- <sup>j</sup> Infección de las vías respiratorias superiores (incluyendo infección fúngica de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias superiores, infección viral de las vías respiratorias superiores)
- <sup>j</sup> Sarpullido (incluyendo dermatitis acneiforme, sarpullido maculopapular, sarpullido pruriginoso, sarpullido).

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

**Tabla 5. Empeoramiento de los valores de laboratorio que se produjo en  $\geq 20\%$  de los pacientes en el estudio B7461001\*.**

Anomalía en los análisis de laboratorio	LORBRENA	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Química		
Hipercolesterolemia <sup>a</sup>	96	18
Hipertrigliceridemia <sup>a</sup>	90	18
Hiperglucemia <sup>a</sup>	52	5
Aumento de la AST <sup>a</sup>	37	2.1
Hipoalbuminemia <sup>c</sup>	33	1
Aumento de la 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
Hipofosfatemia <sup>a</sup>	21	4.8
Hiperpotasemia <sup>b</sup>	21	1
Hipomagnesemia <sup>a</sup>	21	0
Hematología		
Anemia <sup>b</sup>	52	4.8
Trombocitopenia <sup>a</sup>	23	0.3
Linfopenia <sup>a</sup>	22	3.4

\* Grados según la versión 4.03 del NCI CTCAE.

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

N = número de pacientes que tuvieron al menos una valoración en el estudio para el 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.

## 7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### 7.1 Efecto de otros medicamentos sobre LORBRENA

#### Inductores potentes del CYP3A

El uso concomitante de LORBRENA con un inductor potente del CYP3A disminuyó las concentraciones plasmáticas de lorlatinib [consulte *Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede disminuir 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 en ALT o AST en el 83% de los sujetos y aumentos de grado 2 en ALT o AST en el 8%. Un posible mecanismo de hepatotoxicidad es la activación del receptor X del pregnano (PXR) por LORBRENA y la rifampicina, que son ambos agonistas del PXR.

LORBRENA está contraindicado en pacientes que toman inductores potentes del CYP3A [consulte *Contraindicaciones (4)*]. Suspenda los inductores potentes del CYP3A durante 3 semividas plasmáticas del inductor potente del CYP3A antes de iniciar LORBRENA [consulte *Dosis/Dosis y administración (2.3)*].

### Inductores moderados del CYP3A

El uso concomitante de LORBRENA con un inductor moderado del CYP3A disminuyó las concentraciones plasmáticas de lorlatinib, lo que puede disminuir la eficacia de LORBRENA [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. Evite el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A con LORBRENA. Si el uso concomitante es inevitable, aumente la dosis de LORBRENA [consulte *Dosis y administración (2.4)*].

### Inhibidores potentes del CYP3A

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

### Fluconazol

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

## **7.2 Efecto de LORBRENA sobre otros medicamentos**

### Ciertos sustratos del CYP3A

LORBRENA es un inductor moderado del CYP3A. El uso concomitante de LORBRENA disminuye la concentración de sustratos del CYP3A [consulte *Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede reducir la eficacia de estos sustratos. Evite el uso concomitante de LORBRENA con ciertos sustratos del CYP3A, para los cuales los cambios mínimos de concentración pueden conducir a graves fracasos terapéuticos. Si el uso concomitante es inevitable, aumente la dosis del sustrato del CYP3A de acuerdo con la ficha técnica autorizada del producto.

### Ciertos sustratos de la glicoproteína P (P-gp)

LORBRENA es un inductor moderado de la P-gp. El uso concomitante de LORBRENA disminuye la concentración de sustratos de la P-gp [consulte *Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede reducir la eficacia de estos sustratos. Evite el uso concomitante de LORBRENA con ciertos sustratos de la P-gp para los que los cambios mínimos de concentración pueden conducir a graves fracasos terapéuticos. Si el uso concomitante es inevitable, aumente la dosis del sustrato de la P-gp de acuerdo con la ficha técnica autorizada del producto.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgos

Según los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción [consulte *Farmacología clínica (12.1)*], LORBRENA puede causar daño embriofetal 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 gestantes por sonda oral durante el periodo de organogénesis provocó malformaciones, aumento de la pérdida postimplantación y aborto a exposiciones maternas iguales o inferiores a la exposición humana a la dosis recomendada de 100 mg una vez al día basada en el AUC (consulte *Datos*). Informe a la mujer embarazada del riesgo potencial para el feto.

En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de base estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo 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 en ratas y conejas para investigar la administración de lorlatinib durante el período de organogénesis. En conejas, la administración de lorlatinib provocó aborto y pérdida total del embarazo a dosis de 15 mg/kg (aproximadamente 3 veces el riesgo humano a la dosis recomendada de 100 mg) o superiores. A una dosis de 4 mg/kg (aproximadamente 0.6 veces el riesgo humano a la dosis recomendada de 100 mg), la toxicidad incluyó un aumento de la pérdida postimplantación y malformaciones, incluyendo rotación de extremidades, malformación renal, cabeza abombada, paladar ojival y dilatación de los ventrículos cerebrales. En ratas, la administración de lorlatinib provocó la pérdida total del embarazo a dosis de 4 mg/kg (aproximadamente 5 veces el riesgo humano a la dosis recomendada de 100 mg) o superiores. A una dosis de 1 mg/kg (aproximadamente igual al riesgo humano con la dosis recomendada de 100 mg) se produjo un aumento de la pérdida postimplantación, una disminución del peso corporal fetal y malformaciones que incluían gastrosquisis, rotación de extremidades, 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 humana o animal ni sobre sus efectos en el lactante o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, indique a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con LORBRENA y durante los 7 días posteriores a la dosis final.

### 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

#### Prueba de embarazo

Verifique el estatus de embarazo en mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar el uso de LORBRENA [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

#### Anticoncepción

LORBRENA puede causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

#### Mujeres

Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo no hormonal eficaz durante el tratamiento con LORBRENA y durante al menos 6 meses después de la dosis final. Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo no hormonal, ya que LORBRENA puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces [consulte *Interacciones medicamentosas* (7.2)].

#### Hombres

Basándose en los resultados de genotoxicidad, aconseje a los hombres con parejas femeninas con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LORBRENA y durante al menos 3 meses después de la dosis final [consulte *Toxicología no clínica* (13.1)].

#### Infertilidad

#### Hombres

De acuerdo con los resultados de estudios en animales, LORBRENA puede afectar transitoriamente la fertilidad masculina [consulte *Toxicología no clínica* (13.1)].

### 8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LORBRENA 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% de los pacientes, respectivamente, tenían 65 años o más. No se observaron diferencias clínicamente importantes en cuanto a seguridad o eficacia entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes más jóvenes.

### 8.6 Insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  límite superior a lo normal [LSN] con AST  $>$  LSN o bilirrubina total  $>1$  a  $1.5 \times$  LSN con cualquier AST). La dosis recomendada de LORBRENA no se ha establecido para pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total  $\geq 1.5$  a  $3.0 \times$  LSN con cualquier AST) o severa (bilirrubina total  $> 3.0 \times$  LSN con cualquier AST) [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

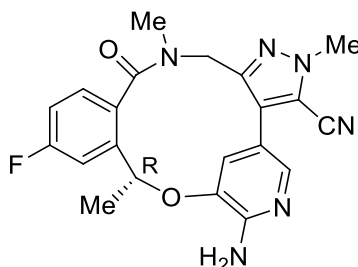
### 8.7 Insuficienciarenal

Reduzca la dosis cuando administre LORBRENA a pacientes con insuficiencia renal severa (CL<sub>cr</sub> de 15 a  $<30$  ml/min, estimado por Cockcroft Gault) [consulte *Dosis y administración* (2.8) y *Farmacología clínica* (12.3)].

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CL<sub>cr</sub> de 30 a 89 ml/min, estimada por Cockcroft-Gault) [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

## 11 DESCRIPCIÓN

LORBRENA (lorlatinib) es un inhibidor de la cinasa para administración oral. La fórmula molecular es C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (formato anhidro) y el peso molecular es de 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-methenopirazol[4,3-*h*][2,5,11] benzoxadiazacliclotetradecina-3-carbonitrilo. La estructura química se muestra a continuación:



El lorlatinib es un polvo de color blanco a blanquecino con un pKa de 4.92. La solubilidad del lorlatinib en medios acuosos disminuye en el rango 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) a pH 9 es 2.45.

LORBRENA se suministra en forma de tabletas que contienen 25 mg o 100 mg de lorlatinib con los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio. El recubrimiento de la película contiene hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) 2910/hipromelosa, lactosa monohidrato, macrogol/polietilenglicol (PEG) 3350, triacetina, dióxido de titanio, óxido ferrosférico/óxido de hierro negro y óxido de hierro rojo.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

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

En ratones implantados subcutáneamente con tumores que albergaban fusiones EML4 con la variante 1 de ALK o mutaciones de ALK, incluidas las mutaciones G1202R e I1171T detectadas en tumores en el momento de la progresión de la enfermedad con inhibidores de ALK, la administración de lorlatinib produjo actividad antitumoral. Lorlatinib también demostró actividad antitumoral y prolongó la supervivencia en ratones a los que se les implantaron intracranalmente líneas celulares tumorales impulsadas por EML4ALK. La actividad antitumoral general 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 exposición-respuesta para la hipercolesterolemia de grado 3 o 4 y para cualquier reacción adversa de grado 3 o 4 en exposiciones en estado estacionario alcanzadas con la dosis recomendada, con una mayor probabilidad de aparición de reacciones adversas al aumentar la exposición al lorlatinib.

#### Electrofisiología cardíaca

En 295 pacientes que recibieron LORBRENA en la dosis recomendada de 100 mg una vez al día y a los que se les realizó una medición de ECG en el estudio B7461001, el cambio medio máximo con respecto al valor inicial para el intervalo PR fue de 16.4 ms (intervalo de confianza [IC] superior del 90% bilateral de 19.4 ms). Entre los 284 pacientes con un intervalo PR <200 ms al inicio del estudio, el 14% tuvo una prolongación del intervalo PR  $\geq$ 200 ms después de empezar a tomar LORBRENA. La prolongación del intervalo PR se produjo de forma dependiente de la concentración. Se produjo bloqueo auriculoventricular en el 1% de los pacientes.

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

### 12.3 Farmacocinética

La concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) de lorlatinib en estado estacionario aumenta proporcionalmente y el AUC aumentó ligeramente menos que proporcionalmente en 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<sub>max</sub> media (coeficiente de variación [CV] %) fue de 577 ng/mL (42%) y el AUC<sub>0-24h</sub> fue de 5650 ng·h/mL (39%) en pacientes con cáncer. El aclaramiento oral de lorlatinib aumentó en estado estacionario en comparación con la dosis única, lo que indica autoinducción.

#### Absorción

La mediana del T<sub>max</sub> del lorlatinib fue de 1.2 horas (0.5 a 4 horas) después de una dosis oral única de 100 mg y de 2 horas (0.5 a 23 horas) después de 100 mg por vía oral una vez al día en estado estable.

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 se observó ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del lorlatinib tras la administración de LORBRENA con una comida rica en grasas y calorías (aproximadamente 1000 calorías, de las cuales 150 proceden de las proteínas, 250 de los carbohidratos y entre 500 y 600 de las grasas).

#### Distribución

El lorlatinib se unió en un 66% a las proteínas plasmáticas a una concentración de 2.4  $\mu$ M. La relación sangre-plasma fue de 0.99, *in vitro*. El volumen de distribución en estado estacionario (V<sub>ss</sub>) medio (CV%) fue de 305 L (28%) tras una dosis intravenosa única.

#### Eliminación

La semivida plasmática media (t<sub>1/2</sub>) del lorlatinib fue de 24 horas (40%) tras una dosis oral única de 100 mg de LORBRENA. La depuración oral media (CL/F) fue de 11 L/h (35%) tras una dosis oral única de 100 mg y aumentó a 18 L/h (39%) en estado estacionario, lo que sugiere autoinducción.

#### *Metabolismo*

El lorlatinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y el UGT1A4, con una aportación menor del CYP2C8, el CYP2C19, el CYP3A5 y el UGT1A3, *in vitro*.

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

#### *Excreción*

Tras una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib radiomarcado, el 48% de la radiactividad se recuperó en la orina (<1% sin modificar) y el 41% en las heces (alrededor del 9% sin modificar).

#### Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del lorlatinib en función de la edad (19 a 85 años), el sexo, la raza/etnicidad, el peso corporal, la insuficiencia renal leve a moderada ( $CL_{cr}$  30 a 89 ml/min, estimada por Cockcroft-Gault), la insuficiencia hepática 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 de la insuficiencia hepática de moderada a severa (bilirrubina total  $\geq 1.5 \times$  LSN con cualquier AST) sobre la farmacocinética de lorlatinib [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6, 8.7)].

#### *Pacientes con insuficiencia renal severa*

Tras la administración de una dosis oral única de 100 mg de LORBRENA, el  $AUC_{inf}$  de lorlatinib aumentó en un 42% en sujetos con insuficiencia renal severa ( $CL_{cr}$  de 15 a  $<$ 30 ml/min, estimado por Cockcroft-Gault) en comparación con sujetos con función renal normal ( $CL_{cr} \geq 90$  ml/min, estimado por Cockcroft-Gault). No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas del lorlatinib en pacientes con enfermedad renal terminal a los que se les necesita hemodiálisis.

#### Estudios de interacción medicamentosa

##### *Estudios clínicos y enfoques basados en modelos*

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

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

*Efecto de inhibidores potentes del CYP3A sobre el lorlatinib:* El itraconazol (un inhibidor potente del CYP3A) aumentó el  $AUC_{inf}$  en un 42% y la  $C_{max}$  en un 24% de una dosis oral única de 100 mg de LORBRENA [consulte *Interacciones medicamentosas* (7.1)].

*Efecto del fluconazol en el lorlatinib:* Se prevé que el fluconazol aumente el  $AUC_{tau}$  y la  $C_{max}$  en estado estacionario del 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 [consulte *Interacciones medicamentosas* (7.1)].

*Efecto de inhibidores moderados del CYP3A sobre el lorlatinib:* No se prevé ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética en estado estacionario del lorlatinib cuando se utiliza concomitantemente con verapamilo o eritromicina.

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

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

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

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

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

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

##### *Estudios in vitro*

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

El M8 no induce el CYP1A2, el CYP2B6 ni el CYP3A.

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

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

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

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

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

No se realizaron estudios específicos de fertilidad con lorlatinib. Se encontraron resultados en los órganos reproductores masculinos en estudios de toxicidad por dosis repetidas, incluyendo pesos testiculares, epididimales y prostáticos más bajos; degeneración/atrofia tubular testicular; atrofia prostática; y/o inflamación epididimal a 15 mg/kg/día y 7 mg/kg/día en ratas y perros, respectivamente (aproximadamente 8 y 2 veces, respectivamente, el riesgo humano a la dosis recomendada de 100 mg basada en el AUC). Los efectos sobre los órganos reproductores masculinos fueron reversibles.

### 13.2 Toxicología y/o farmacología animal

En los animales se produjeron distensión abdominal, sarpullido y aumento del colesterol y los triglicéridos. Estos hallazgos fueron acompañados por hiperplasia y dilatación de los conductos biliares en el hígado y atrofia acinar del páncreas en ratas a 15 mg/kg/día y en perros a 2 mg/kg/día (aproximadamente 8 y 0.5 veces, respectivamente, el riesgo humano a la dosis recomendada de 100 mg basada en el AUC). Todos los efectos fueron reversibles dentro del período de recuperación.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### CPNM metastásico ALK-positivo no tratado previamente (estudio CROWN)

La eficacia de LORBRENA para el tratamiento de pacientes con CPNM ALK-positivo que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica se estableció en un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con fármacos activos (estudio B7461006; NCT03052608). Se necesitaba que los pacientes tuvieran un estatus de rendimiento ECOG de 0-2 y NSCLC ALK-positivo según lo identificado por el ensayo VENTANA ALK (D5F3) CDx. Los pacientes neurológicamente estables con metástasis asintomáticas tratadas o no tratadas en el SNC, incluyendo metástasis leptomenígeas, eran elegibles. Se necesitaba que los pacientes hubiesen terminado la radioterapia, al menos 2 semanas (para radiación estereotáctica o parcial) o 4 semanas (para irradiación de todo el cerebro) antes de la aleatorización. Se excluyeron los pacientes con afecciones psiquiátricas agudas o crónicas severas, incluyendo ideación o comportamiento suicida reciente (en el último año) o activo.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir LORBRENA 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 por la presencia o ausencia de metástasis en el SNC al inicio del estudio. El tratamiento en ambos grupos se siguió hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. El criterio principal para medir la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), determinada por una revisión central independiente y ciega (BICR) de acuerdo con los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1 (v1.1). Otros criterios para medir la eficacia fueron la supervivencia global (SG) y los datos relacionados con la valoración del tumor por la BICR, incluyendo los índices de respuesta global (ORR) y la duración de la respuesta (DOR). En los pacientes con metástasis medibles en el SNC al inicio del estudio, las medidas de resultado adicionales fueron los índices de respuesta general intracraneal (IC-ORR) y la duración de la respuesta intracraneal (IC-DOR) por BICR.

Se aleatorizó a un total de 296 pacientes a LORBRENA (n = 149) o crizotinib (n = 147). Las características demográficas de la población general del estudio fueron: edad media de 59 años (rango: 26 a 90 años), edad  $\geq 65$  años (35%), 59% mujeres, 49% blancos, 44% asiáticos y 0.3% afrodescendientes. El estatus de rendimiento ECOG al inicio del estudio fue 0 o 1 en el 96% de los pacientes. La mayoría de los pacientes tenían adenocarcinoma (95%) y nunca habían fumado (59%). Metástasis en el SNC presentes en el 26% (n = 78) de los pacientes: de estos, 30 pacientes tenían lesiones medibles en el SNC.

Los resultados de eficacia del estudio B7461006, según la valoración del BICR, se resumen en la Tabla 6 y la Figura 1. Los resultados demostraron una mejora significativa en la SLP para el grupo de LORBRENA con respecto al grupo de crizotinib. En el punto de corte de los datos, los datos de SG no estaban listos.

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

Parámetro de eficacia	LORBRENA N=149	Crizotinib N=147
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Número de eventos, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Enfermedad progresiva, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
Muerte, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Mediana, meses (IC del 95 %) <sup>a</sup>	NE (NE, NE)	9.3 (7.6, 11.1)
Coefficiente de riesgo (IC del 95%) <sup>b</sup>	0.28 (0.19, 0.41)	
Valor p*	<0.0001	
<b>Índice de respuesta general</b>		
Índice de respuesta general (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>		
Número de respondientes, 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; SLP = supervivencia libre de progresión.

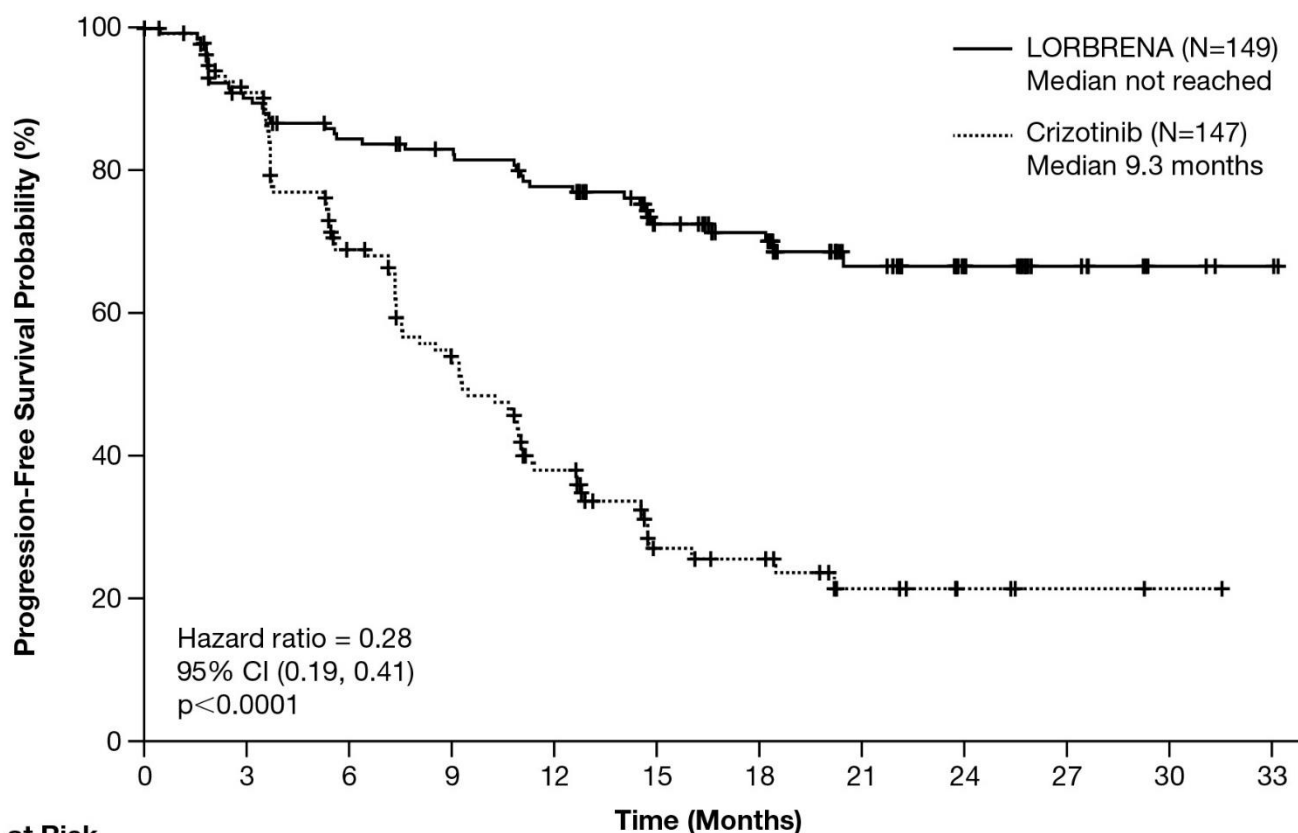
\* Valor p basado en la prueba de log-rank estratificada unilateral.

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

<sup>b</sup> Coeficiente de riesgo basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

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

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



**No. at Risk**

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
LORBRENA	149	129	118	113	105	73	59	33	20	11	4	2
Crizotinib	147	120	84	62	39	19	16	8	4	2	1	0

Los resultados de los análisis exploratorios preespecificados de los índices de respuesta intracranial en 30 pacientes con lesiones medibles en el SNC al inicio del estudio, según la valoración de BICR, se resumen en la Tabla 7.



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

Valoración de la respuesta tumoral intracraneal	LORBRENA N=17	Crizotinib N=13
Índices de respuesta intracraneal (IC del 95 %) <sup>a</sup>	82% (57, 96)	23% (5, 54)
Respuesta completa	71%	8%
Duración de la respuesta		
Número de respondientes, n	14	3
Duración de la respuesta ≥12 meses, n (%)	11 (79%)	0

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

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

#### Cáncer de pulmón no microcítico metastásico ALK-positivo tratado previamente con un inhibidor de la quinasa ALK

La eficacia de LORBRENA se demostró en un subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico ALK-positivo tratados previamente con uno o más inhibidores de la quinasa ALK que participaron en un estudio multicéntrico, multicohorte, no aleatorizado, de determinación de dosis y estimación de actividad (estudio B7461001; NCT01970865). Los pacientes incluidos en este subgrupo necesitaban tener enfermedad metastásica con al menos 1 lesión diana medible según RECIST v1.1, estatus de rendimiento ECOG de 0 a 2 y reordenamiento ALK documentado en tejido tumoral según lo determinado por ensayo de hibridación fluorescente in situ (FISH) o por inmunohistoquímica (IHC), y recibieron LORBRENA 100 mg por vía oral una vez al día. Los pacientes con metástasis asintomáticas en el SNC, incluyendo pacientes con uso estable o decreciente de esteroides en las 2 semanas previas a la entrada en el estudio, fueron elegibles. Se excluyeron los pacientes con afecciones psiquiátricas severas, agudas o crónicas, incluyendo ideación o comportamiento suicida. Además, para los pacientes con NSCLC metastásico ALK-positivo, se especificó el alcance y el tipo de tratamiento previo para cada cohorte individual (consulte la Tabla 8). Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y TRO intracraneal, según RECIST v1.1, según la valoración del comité de revisión central independiente (ICR). Se inscribió a un total de 215 pacientes en los subgrupos de la Tabla 8. Los datos se agruparon en todos los subgrupos enumerados en la Tabla 8. Las medidas adicionales de resultado de eficacia incluyeron la duración de la respuesta (DOR) y la DOR intracraneal.

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

**Tabla 8 Grado de terapia previa en el subgrupo de pacientes con NSCLC metastásico ALK-positivo previamente tratado en el estudio B7461001**

Alcance de la terapia previa	Número de pacientes
Crizotinib previo y sin quimioterapia previa <sup>a</sup>	29
Crizotinib previo y 1-2 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 = linfoma anaplásico quinasa; NSCLC = cáncer de pulmón de células no pequeñas.

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

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

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

Parámetro de eficacia	Total N=215
<b>Tasa de respuesta general<sup>a</sup> (IC del 95%<sup>b</sup>)</b>	48% (42, 55)
Respuesta completa	4%
Respuesta parcial	44%
<b>Duración de la respuesta</b>	
Mediana, 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> Por revisión central independiente.

<sup>b</sup> Utilizando el método exacto basado en la distribución binomial.

<sup>c</sup> Estimado utilizando el método de Kaplan-Meier.

En la Tabla 10 se resume una valoración de la TRO 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 en el SNC al inicio del estudio según los criterios RECIST v1.1. De estos, 56 (63%) pacientes recibieron radiación cerebral previa, incluyendo 42 pacientes (47%) que completaron el tratamiento de radiación cerebral al menos 6 meses antes de empezar el tratamiento con LORBRENA.

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

Parámetro de eficacia	Intracranial N=89
<b>Tasa de respuesta intracranial<sup>a</sup></b> (IC del 95% <sup>b</sup> )	60% (49, 70)
Respuesta completa	21%
Respuesta parcial	38%
<b>Duración de la respuesta</b>	
Mediana, meses <sup>c</sup> (IC del 95 %)	19.5 (12.4, NR)

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

<sup>a</sup> Por revisión central independiente.

<sup>b</sup> Utilizando el método exacto basado en la distribución binomial.

<sup>c</sup> Estimado utilizando el método de Kaplan-Meier.

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

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

## 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

La Tabla 11 describe las concentraciones y configuraciones de envase disponibles para LORBRENA:

**Tabla 11 Tabletas LORBRENA**

Configuración del envase	Dosis (mg)	NDC	Descripción
Frasco de 30 unidades con cierre a prueba de niños	25	0069-0227-01	Redondo de 8 mm, de color tostado, recubierto con película de liberación inmediata, con la inscripción "Pfizer" en un lado y "25" y "LLN" en el otro
Frasco de 120 unidades con cierre a prueba de niños	25	0069-0227-03	Redondo de 8 mm, de color tostado, recubierto con película de liberación inmediata, con la inscripción "Pfizer" en un lado y "25" y "LLN" en el otro
Frasco de 30 unidades con cierre a prueba de niños	100	0069-0231-01	Ovalada de 8.5 mm × 17 mm, color lavanda, de liberación inmediata, recubierta con película, con la inscripción "Pfizer" en un lado y "LLN 100" en el otro

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

## 17 INFORMACIÓN ORIENTATIVA PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea el prospecto para el paciente autorizado por la FDA (Información para el paciente).

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

Informe a los pacientes del riesgo potencial de hepatotoxicidad con el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A.

Aconseje a los pacientes que informen a sus profesionales de la salud de todos los medicamentos que están tomando, incluyendo medicamentos recetados, medicamentos de venta libre, vitaminas y productos a base de hierbas (por ejemplo, la hierba de San Juan) [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

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

Aconseje a los pacientes que notifiquen a su profesional de la salud si experimentan síntomas nuevos o que empeoran en el SNC [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

### Hiperlipidemia

Informe a los pacientes que se monitoreará el colesterol sérico y los triglicéridos durante el tratamiento. Aconseje a los pacientes que se podría necesitar iniciar o aumentar la dosis de agentes hipolipemiantes [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].

### Bloqueo auriculoventricular (AV)

Informe a los pacientes de los riesgos del bloqueo auriculoventricular o AV. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su profesional de la salud de inmediato para reportar síntomas cardíacos nuevos o que empeoran [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*].

### Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Informe a los pacientes sobre los riesgos de EPI/neumonitis severa. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su profesional de la salud de inmediato para reportar síntomas respiratorios nuevos o que empeoran [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*].

### Hipertensión

Informe a los pacientes sobre los riesgos de la hipertensión y que deben reportar de inmediato los signos o síntomas de hipertensión a su profesional de la salud. Informe a los pacientes con hipertensión que es posible que sea necesario iniciar o ajustar los medicamentos antihipertensivos durante el tratamiento con LORBRENA [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

### Hiperglucemia

Informe a los pacientes sobre los riesgos de una hiperglucemia nueva o que empeora y la necesidad de monitorear periódicamente los niveles de glucosa. Aconseje a los pacientes con hiperglucemia de nueva aparición durante el tratamiento con LORBRENA que puede ser necesario iniciar medicamentos antihiperglucémicos. Informe a los pacientes con diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa que puede ser necesario ajustar los medicamentos antihiperglucémicos durante el tratamiento con LORBRENA [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

### Toxicidad embriofetal

Se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres que informen a su profesional de la salud de un embarazo conocido o sospechado [*consulte Advertencias y precauciones (5.8), Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo no hormonal eficaz durante el tratamiento con LORBRENA y durante al menos 6 meses después de la dosis final [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Aconseje a los pacientes varones con parejas femeninas con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con LORBRENA y durante al menos 3 meses después de la dosis final [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3), Toxicología no clínica (13.1)*].

### Lactancia

Aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con LORBRENA y durante 7 días después de la dosis final [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

### Infertilidad

Advierta a los hombres con capacidad reproductiva que LORBRENA puede afectar transitoriamente la fertilidad [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3), Toxicología no clínica (13.1)*].

Es posible que se haya actualizado el etiquetado de este producto. Para obtener la información más reciente sobre cómo recetar este medicamento, visite [www.Pfizer.com](http://www.Pfizer.com). Para obtener información médica sobre LORBRENA, visite [www.pfizermedinfo.com](http://www.pfizermedinfo.com) o llame al 1-800-438-1985.



Distributed by  
**Pfizer Labs**  
Division of Pfizer Inc.  
New York, NY 10001

LAB-1162-7.0

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

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

**LORBRENA puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:**

- **Problemas hepáticos debido a la interferencia 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, como:

- Problemas de pensamiento, como falta de memoria o confusión;
- Cambios en el estado de ánimo, como depresión y pensamientos suicidas o de muerte;
- Efectos psicóticos, como ver u oír cosas que no son reales (alucinaciones);
- Convulsiones;
- Cambios en el habla;
- Cambios en el sueño.

Informe a su profesional de la salud si experimenta síntomas nuevos o que empeoran de estos efectos en el SNC durante el tratamiento con LORBRENA.

- **Aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos (lípidos) en la sangre.** La mayoría de las personas tendrán un aumento de los niveles de lípidos en la sangre durante el tratamiento con LORBRENA.

- Si usted tiene aumentos en los niveles de lípidos en la sangre durante el tratamiento con LORBRENA, es posible que su proveedor de atención médica deba empezar a recetarle un medicamento para reducir los niveles. Si ya está tomando un medicamento para reducir los niveles de lípidos en la sangre, es posible que su proveedor de atención médica deba aumentar la dosis de ese medicamento.
- Su proveedor de atención médica debe hacerle análisis de sangre para verificar los niveles de lípidos en la sangre antes de empezar el tratamiento, 1 o 2 meses después de empezar el tratamiento y durante el tratamiento con LORBRENA.

- **Problemas cardíacos.** LORBRENA puede causar latidos cardíacos muy lentos o anormales. Su proveedor de atención médica debe verificar su ritmo cardíaco (electrocardiograma o ECG) antes de empezar y durante el tratamiento con LORBRENA. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si siente mareos o debilidad o si tiene latidos cardíacos anormales. En algunas personas, estos problemas son severos y es posible que su proveedor de atención médica deba indicarle que deje de tomar LORBRENA o que le coloquen un marcapasos.

- **Problemas pulmonares.** LORBRENA puede causar inflamación (hinchazón) severa 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 que empeora de problemas pulmonares, como dificultad para respirar, falta de aire, tos o fiebre.

- **Presión arterial alta (hipertensión).** Su proveedor de atención médica debe verificar su presión arterial antes de empezar el tratamiento, 2 semanas después de empezar el tratamiento y, luego, al menos una vez al mes durante el tratamiento con LORBRENA. Su proveedor de atención médica puede necesitar empezar 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, como: dolores de cabeza, mareos, visión borrosa, dolor en el pecho o dificultad para respirar.

- **Azúcar alta en sangre (hiperglucemia).** LORBRENA puede aumentar sus niveles de azúcar en sangre. Su proveedor de atención médica debe hacerle análisis de sangre para verificar sus niveles de azúcar en sangre antes de empezar y durante el tratamiento con LORBRENA. Es posible que su proveedor de atención médica necesite empezar o cambiar su medicamento para el azúcar en sangre para controlar sus niveles de azúcar en sangre. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene signos y síntomas nuevos o que empeoran de niveles altos de azúcar en sangre, como:

- sentir mucha sed;
- necesitar orinar más de lo habitual;
- tener mucha hambre;
- sentirse mal del estómago;
- sentir debilidad o cansancio;
- confusión.

Si tiene efectos secundarios graves durante el tratamiento con LORBRENA, su proveedor de atención médica puede cambiar su dosis, detener su tratamiento por un tiempo o suspender 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 recetado que se utiliza para tratar a adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC):

- que está causado por un gen anormal de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), y
- que se ha extendido a otras partes de su cuerpo.

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

Se desconoce si LORBRENA es seguro y eficaz en niños.

**No tome LORBRENA si usted toma otros medicamentos llamados inductores potentes del CYP3A. Pídale a su proveedor de atención médica una lista de estos medicamentos si no tiene certeza.**

**Antes de tomar LORBRENA, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluyendo si usted:**

- tiene problemas renales;

- ha tenido episodios de depresión o convulsiones;
- tiene niveles altos de colesterol o triglicéridos en la sangre;
- tiene problemas con su ritmo cardíaco;
- tiene problemas pulmonares o respiratorios;
- tiene presión arterial alta;
- tiene diabetes o niveles altos de azúcar en la sangre;
- está embarazada o planea quedar embarazada. LORBRENA puede dañar a su bebé nonato.
  - Su proveedor de atención médica le hará una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento con LORBRENA.
  - Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con LORBRENA.
    - **Las mujeres** que pueden quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo no hormonal eficaz durante el tratamiento con LORBRENA y durante al menos 6 meses después de la dosis final de LORBRENA. Las píldoras anticonceptivas (anticonceptivos orales) y otros formatos hormonales de anticonceptivos pueden no ser eficaces si se utilizan durante el tratamiento con LORBRENA. Hable con su proveedor de atención médica sobre las opciones anticonceptivas adecuadas para usted durante este tiempo.
    - **Los hombres** cuyas parejas femeninas pueden quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con LORBRENA y durante al menos 3 meses después de la dosis final de LORBRENA.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si LORBRENA pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con LORBRENA y durante 7 días después de la dosis final. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante este tiempo.

**Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluyendo** medicamentos recetados, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. LORBRENA puede afectar el funcionamiento de otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar el funcionamiento de LORBRENA y causar efectos secundarios.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de estos para mostrársela a su proveedor de atención médica y farmacéutico cuando se le recete un nuevo medicamento.

#### ¿Cómo debo tomar LORBRENA?

- Tome LORBRENA exactamente como se lo indique su profesional de la salud. No cambie la dosis ni deje de tomar LORBRENA a menos que su proveedor de atención médica se lo indique.
- Trague las tabletas de LORBRENA enteras. No mastique, triture ni parta las tabletas de LORBRENA. No tome tabletas de LORBRENA si están rotas, agrietadas o no están intactas.
- Tome LORBRENA 1 vez al día, a la misma hora cada día.
- Puede tomar LORBRENA con o sin alimentos.
- Si olvida una dosis, tómese la en cuanto se acuerde. Sin embargo, si está cerca de la hora de su siguiente dosis (dentro de las 4 horas), sólo tome su siguiente dosis a su hora habitual. No tome 2 dosis de LORBRENA al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada.
- Si vomita después de tomar una dosis de LORBRENA, no tome una dosis extra. Tome su siguiente dosis a la hora habitual.

#### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de LORBRENA?

- **Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre LORBRENA?".**

#### Los efectos secundarios más comunes de LORBRENA incluyen:

- Hinchazón en brazos, piernas, manos y pies (edema);
- Entumecimiento y sensación de hormigueo en las articulaciones, brazos y 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;
- Cambios de humor, como depresión e irritabilidad;
- Niveles altos de colesterol y triglicéridos en sangre;
- Tos,

LORBRENA puede causar disminución de la fertilidad en los hombres. En los hombres, esto podría afectar su capacidad de engendrar. 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, hable con su proveedor de atención médica o farmacéutico.

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

**¿Cómo debo almacenar LORBRENA?**

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

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

**Información general sobre el uso seguro y eficaz de LORBRENA.**

A veces, los medicamentos se recetan para fines distintos de los que figuran en el prospecto de información para el paciente. No use LORBRENA para una afección para la cual no fue recetado. No le dé LORBRENA a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño. Su proveedor de atención médica o farmacéutico puede darle más información acerca de LORBRENA que esté escrita para profesionales de la salud.

**¿Cuáles son los ingredientes de LORBRENA?**

**Ingrediente activo:** lorlatinib

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

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

Para obtener más información, visite [www.Pfizer.com](http://www.Pfizer.com).



Distributed by  
**Pfizer Labs**  
Division of Pfizer Inc.  
New York, NY 10001

LAB-1163-5.0