República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-1729-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 30 de Marzo de 2020

Referencia: EX-2019-38230580-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-38230580-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial LORBRENA, ingrediente farmacéutico activo LORLATINIB, a los fines de su importación a la República Argentina, indicada para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés) con metástasis en sistema nervioso central.

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley Nº 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor”.

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT Nº 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas que la Food and Drug Administration (FDA según sus siglas en inglés) aprobó el medicamento por el mecanismo de aprobación acelerada el 2 de noviembre de 2018.

Que teniendo en cuenta los informes incluidos en el expediente, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable: IF-2019-105503180-APN-DRI#ANMAT, en el que hace saber que luego del análisis de los antecedentes de presentados por el laboratorio PFIZER S.R.L. se puede concluir que presenta un balance beneficio-riesgo favorable, por lo que se sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal LORBRENA “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto Nº 1490/92, las prescripciones de la Ley Nº 16.463 y Disposición ANMAT Nº 4622/12, las características especiales del IFA LORLATINIB y los alcances de la autorización conferida por la Food and Drug Administration (FDA), corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición ANMAT Nº 4622/12, al producto LORBRENA.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) en el IF-2019-105480450-APN-DERM#ANMAT, que fue aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del INAME.

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue considerado adecuado por las dos áreas técnicas que procedieron a su evaluación y se considera aprobado según consta en GEDO N° IF-2019-105503180-APN-DRI#ANMAT.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorizase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial LORBRENA, la que será importada a la República Argentina por PFIZER S.R.L.

ARTICULO 2º - Acéptanse los textos de los Proyectos de rótulo según consta en el Anexo GEDO N° IF-2019-105480013-APN-DERM#ANMAT; Proyecto de etiqueta según consta en el Anexo GEDO N° IF-2019-105480167-APN-DERM#ANMAT; Proyecto de prospecto para profesional de la salud según consta en el Anexo GEDO N° IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT; Proyecto de Información para pacientes según consta en el Anexo GEDO N° IF-2019-105480863-APN-DERM#ANMAT;

ARTICULO 3º - Extiéndase, el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los Datos Identificatorios Característicos de la Especialidad Medicinal autorizados en la presente disposición.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº” y “AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1), contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 6º - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados de seguimiento de los pacientes (PMEES), tratados con LORBRENA, en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7º - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo amerite, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 8º - Establécese que la firma PFIZER S.R.L. deberá cumplir con el Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado según la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente, los resultados deberán presentarse a la Dirección de Evaluación y

Registro de Medicamentos con copia a la Comisión de Asignación y Evaluación de los medicamentos aprobados Bajo Condiciones Especiales.

ARTICULO 9º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10º - Incorpórese el producto LORBRENA de la firma PFIZER S.R.L. al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 11º – Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado de la presente disposición, anexos y certificado mencionado en el artículo 3°. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LORBRENA

Nombre/s genérico/s: LORLATINIB

Nombre o razón social: PFIZER S.R.L.

Lugar/es elaborador/es: PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH, MOOSWALDALLEE 1, FREIBURG, ALEMANIA (ELABORACIÓN Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO); PFIZER PHARMACEUTICALS, LLC, VEGA BAJA, PUERTO RICO, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. Y/O ALTERNATIVAMENTE.

PFIZER SRL, CARLOS BERG 3669, BUENOS AIRES, ARGENTINA (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

País de Origen: ALEMANIA

País de procedencia: ALEMANIA Y/O BÉLGICA Y/O ALTERNATIVAMENTE PUERTO RICO, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

País de Consumo: E.E.U.U.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre comercial: LORBRENA.

Clasificación ATC: L01XE44

Indicación/es autorizada/s: PARA PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) METASTÁSICO POSITIVO PARA LA QUINASA DEL LINFOMA ANAPLÁSICO (ALK, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) CON METÁSTASIS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Concentración/es: 25 MG Y 100 MG.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: LORLATINIB 25 MG

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA 143,325 MG, FOSFATO DIBÁSICO DE CALCIO ANHIDRO 71,675 MG, ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO 7,500 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 2,500 MG, OPADRY II 33G200010 MARRÓN (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA, LACTOSA MONOHIDRATO, POLIETILENGLICOL, TRIACETINA, DIOXIDO DE TITANIO, ÓXIDO DE HIERRO NEGRO, ÓXIDO DE HIERRO ROJO) 7,500 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCOS DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**.**

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A UNA TEMPERATURA ENTRE 20°C Y 25 °C. SE PERMITEN OSCILACIONES ENTRE 15°C Y 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

IFA: LORLATINIB 100 MG

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA 355,540 MG, FOSFATO DIBÁSICO DE CALCIO ANHIDRO 177,800 MG, ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO 20,000 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 13,330 MG, OPADRY II 33G200003 LAVANDA (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA, LACTOSA MONOHIDRATO, POLIETILENGLICOL, TRIACETINA, DIOXIDO DE TITANIO, ÓXIDO DE HIERRO NEGRO, ÓXIDO DE HIERRO ROJO) 20,000 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCOS DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A UNA TEMPERATURA ENTRE 20°C Y 25 °C. SE PERMITEN OSCILACIONES ENTRE 15°C Y 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

MEDICAMENTO DESTINADO A SER UTILIZADO UNICAMENTE POR PROFESIONALES EXPERIMENTADOS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) METASTÁSICO POSITIVO PARA LA QUINASA DEL LINFOMA ANAPLÁSICO (ALK, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) CON METÁSTASIS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

EX-2019-38230580-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.03.30 15:07:25 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.30 15:07:27 -03:00

PROYECTO DE ROTULOS

Envase secundario

LORBRENA
LORLATINIB 25 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

PFIZER (logo)

Venta bajo receta archivada

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

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de LORBRENA 25 mg contiene:
LORLATINIB 25 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 143.325 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 71.675 mg, Almidón Glicolato Sódico 7.500 mg, Estearato de Magnesio 2.500 mg, Opadry II 33G200010 Marrón (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 7.500 mg.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

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

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico, Estados Unidos de América y/o alternativamente Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Procedencia: Alemania y/o Bélgica y/o alternativamente Puerto Rico, Estados Unidos de América.

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

Directora Técnica: Sandra B. Maza – Farmacéutica.

LOTE

VENCIMIENTO

PROYECTO DE ROTULOS

Envase secundario

LORBRENA
LORLATINIB 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

PFIZER (logo)

Venta bajo receta archivada

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

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de LORBRENA 100 mg contiene:
LORLATINIB 100 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 355.540 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 177.800 mg, Almidón Glicolato Sódico 20.000 mg, Estearato de Magnesio 13.330 mg, Opadry II 33G200003 Lavanda (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 20.000 mg.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

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

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico, Estados Unidos de América y/o alternativamente Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Procedencia: Alemania y/o Bélgica y/o alternativamente Puerto Rico, Estados Unidos de América.

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

Directora Técnica: Sandra B. Maza – Farmacéutica.

LOTE

VENCIMIENTO

PROYECTO DE ROTULOS

Envase secundario

LORBRENA
LORLATINIB 25 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

PFIZER (logo)

Venta bajo receta archivada

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

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de LORBRENA 25 mg contiene:
LORLATINIB 25 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 143.325 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 71.675 mg, Almidón Glicolato Sódico 7.500 mg, Estearato de Magnesio 2.500 mg, Opadry II 33G200010 Marrón (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 7.500 mg.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

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

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico, Estados Unidos de América y/o alternativamente Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Procedencia: Alemania y/o Bélgica y/o alternativamente Puerto Rico, Estados Unidos de América.

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

Directora Técnica: Sandra B. Maza – Farmacéutica.

LOTE

VENCIMIENTO

PROYECTO DE ROTULOS

Envase secundario

LORBRENA
LORLATINIB 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

PFIZER (logo)

Venta bajo receta archivada

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

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de LORBRENA 100 mg contiene:
LORLATINIB 100 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 355.540 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 177.800 mg, Almidón Glicolato Sódico 20.000 mg, Estearato de Magnesio 13.330 mg, Opadry II 33G200003 Lavanda (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 20.000 mg.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

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

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico, Estados Unidos de América y/o alternativamente Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Procedencia: Alemania y/o Bélgica y/o alternativamente Puerto Rico, Estados Unidos de América.

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

Directora Técnica: Sandra B. Maza – Farmacéutica.

LOTE

VENCIMIENTO

PROYECTO DE ROTULOS

Envase secundario

LORBRENA
LORLATINIB 25 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

PFIZER (logo)

Venta bajo receta archivada

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

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de LORBRENA 25 mg contiene:
LORLATINIB 25 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 143.325 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 71.675 mg, Almidón Glicolato Sódico 7.500 mg, Estearato de Magnesio 2.500 mg, Opadry II 33G200010 Marrón (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 7.500 mg.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

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

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico, Estados Unidos de América y/o alternativamente Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Procedencia: Alemania y/o Bélgica y/o alternativamente Puerto Rico, Estados Unidos de América.

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

Directora Técnica: Sandra B. Maza – Farmacéutica.

LOTE

VENCIMIENTO

PROYECTO DE ROTULOS

Envase secundario

LORBRENA
LORLATINIB 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

PFIZER (logo)

Venta bajo receta archivada

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

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de LORBRENA 100 mg contiene:
LORLATINIB 100 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 355.540 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 177.800 mg, Almidón Glicolato Sódico 20.000 mg, Estearato de Magnesio 13.330 mg, Opadry II 33G200003 Lavanda (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 20.000 mg.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

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

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico, Estados Unidos de América y/o alternativamente Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Procedencia: Alemania y/o Bélgica y/o alternativamente Puerto Rico, Estados Unidos de América.

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

Directora Técnica: Sandra B. Maza – Farmacéutica.

LOTE

VENCIMIENTO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-105480013-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 27 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-69623489 Proyecto de Rotulos - LORLATINIB

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.27 13:30:56 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.27 13:30:57 -03:00

PROYECTO DE ROTULOS

Envase primario - Etiqueta

LORBRENA
LORLATINIB 25 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

PFIZER (logo)

Venta bajo receta archivada

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

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

LOTE

VENCIMIENTO

PROYECTO DE ROTULOS

Envase primario - Etiqueta

LORBRENA
LORLATINIB 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

PFIZER (logo)

Venta bajo receta archivada.

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

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

LOTE

VENCIMIENTO

PROYECTO DE ROTULOS

Envase primario - Etiqueta

LORBRENA
LORLATINIB 25 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

PFIZER (logo)

Venta bajo receta archivada

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

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

LOTE

VENCIMIENTO

PROYECTO DE ROTULOS

Envase primario - Etiqueta

LORBRENA
LORLATINIB 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

PFIZER (logo)

Venta bajo receta archivada.

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

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

LOTE

VENCIMIENTO

PROYECTO DE ROTULOS

Envase primario - Etiqueta

LORBRENA
LORLATINIB 25 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

PFIZER (logo)

Venta bajo receta archivada

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

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

LOTE

VENCIMIENTO

PROYECTO DE ROTULOS

Envase primario - Etiqueta

LORBRENA
LORLATINIB 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

PFIZER (logo)

Venta bajo receta archivada.

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

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

LOTE

VENCIMIENTO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-105480167-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 27 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-69623489 Proyecto de Etiquetas - LORLATINIB

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.27 13:31:15 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.27 13:31:15 -03:00

ORIGINAL

LORBRENA
LORLATINIB
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada

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

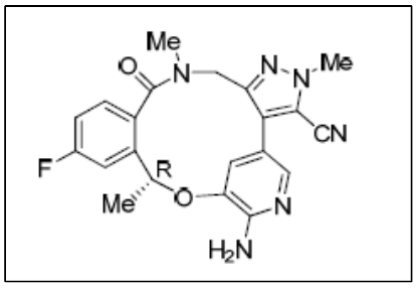
COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de LORBRENA 25 mg contiene:
LORLATINIB 25 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 143.325 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 71.675 mg, Almidón Glicolato Sódico 7.500 mg, Estearato de Magnesio 2.500 mg, Opadry II 33G200010 Marrón (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 7.500 mg.

Cada comprimido recubierto de LORBRENA 100 mg contiene:
LORLATINIB 100 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 355.540 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 177.800 mg, Almidón Glicolato Sódico 20.000 mg, Estearato de Magnesio 13.330 mg, Opadry II 33G200003 Lavanda (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 20.000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico, código ATC: L01XE44

INDICACIONES
LORBRENA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés) cuya enfermedad haya progresado con el tratamiento con:
- crizotinib y al menos otro tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica; o
- alectinib como primer tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica; o
- ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
DESCRIPCIÓN
LORBRENA (lorlatinib) es un inhibidor de la quinasa para administración oral. La fórmula molecular es $C_{21}H_{19}FN_6O_2$ (forma anhidra) y tiene un peso molecular de 406,31 daltons. El nombre químico es (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11] benzoxadiazaciclotetradecina-3-carbonitrilo.



IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

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

FARMACOLOGIA CLÍNICA
Mecanismo de acción
Lorlatinib es un inhibidor de la quinasa que tiene actividad *in vitro* contra las quinasas ALK y ROS1, como también contra las TYK1, FER, FPS, TRKA, TRKB, TRKC, FAK, FAK2 y ACK. Lorlatinib demostró tener actividad *in vitro* contra múltiples formas mutantes de la enzima ALK, incluso algunas mutaciones detectadas en tumores en el momento de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con crizotinib y otros inhibidores de la ALK.
En ratones a los que se les habían implantado por vía subcutánea tumores que tenían fusiones del gen EML4 con ALK variante 1 o mutaciones de la ALK, incluso las mutaciones G1202R e I1171T detectadas en los tumores en el momento de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con inhibidores de la ALK, la administración de lorlatinib tuvo actividad antitumoral. Lorlatinib también demostró tener actividad antitumoral y prolongó la supervivencia en ratones que tenían implantes intracraneales de líneas de células de tumores impulsados por la ALK EML4. La actividad antitumoral general de lorlatinib en modelos *in vivo* fue dependiente de la dosis y se correlaciono con la inhibición de la fosforilación.

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

Electrofisiología cardíaca
En 295 pacientes tratados con LORBRENA con la posología recomendada de 100 mg una vez al día a los que se les realizó un ECG en el Estudio B7461001, el cambio medio máximo respecto del nivel inicial para el intervalo PR fue de 15,4 ms (intervalo de confianza [IC] del 90% bilateral 19,4 ms). Entre los 284 pacientes con un intervalo PR < 200 ms al inicio, 15% tuvo una prolongación del intervalo PR de ≥ 200 ms después de iniciar el tratamiento con LORBRENA. La prolongación del intervalo PR se produjo de manera dependiente de la dosis. Se observó bloqueo auriculoventricular en 1% de los pacientes.
En 275 pacientes que recibieron LORBRENA con la posología recomendada en la parte destinada a estimar la actividad en el Estudio B7461001, no se detectaron incrementos medios importantes respecto del nivel inicial en el intervalo QTcF (es decir, > 20 ms).

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

Absorción
La mediana de la $T_{máx}$ de lorlatinib fue 1,2 horas (0,5 a 4 horas) después de la administración de una dosis única oral de 100 mg y 2 horas (0,5 a 23 horas) después de la administración de 100 mg por vía oral una vez al día en estado estacionario.
A biodisponibilidad absoluta es 81% (IC del 90% 86,2%) después de la administración oral, comparada con la administración intravenosa.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

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

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

Eliminación
La semivida plasmática ($t_{1/2}$) de lorlatinib fue de 24 horas (40%) después de una dosis oral única de 100 mg de LORBRENA. El clearance oral medio (CL/F) fue de 11 l/h (35%) después de una dosis oral única de 100 mg y aumentó a 18 l/h (30%) en estado estable, lo que indica una autoinducción.

Metabolismo
In vitro, lorlatinib se metaboliza, principalmente a través del CYP3A4 y de la enzima UGT1A4, con un aporte menor del CYP2C8, CYP2C19 CYP3A5 y la UGT1A3.
En plasma, un metabolito ácido benzoico (M8) de lorlatinib, que es el resultado de la descomposición oxidativa de los enlaces amida y éter aromático, representó el 21% de la radioactividad circulante en un estudio de equilibrio de masas [^{14}C]. El metabolito de la descomposición oxidativa, M8, es farmacológicamente inactivo.

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

Poblaciones específicas
No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de lorlatinib en función de la edad (19 a 85 años), el sexo, la raza/grupo étnico, el peso corporal, el deterioro renal leve o moderado (CLcr30 a 89 ml/min), el deterioro hepático leve (bilirrubina total ≤ LSN y AST > LSN o bilirrubina total > 1,5 × LSN y cualquier nivel de AST), o fenotipos de metabolizador para el CYP3A5 y el CYP2C19. Se desconocer el efecto de deterioro hepático grave o del deterioro renal grave en la farmacocinética de lorlatinib [ver *Uso en poblaciones específicas*].

Estudios de interacción medicamentosa
Estudios clínicos
Efecto de los inductores del CYP3A sobre lorlatinib
Veinte sujetos sanos recibieron rifampina, un inductor fuerte del CYP3A que también activa el PXR, 600 mg una vez al día durante 8 días (Días 1 a 8) y una dosis única oral de 100 mg de LORBRENA el Día 8. La coadministración de rifampina con LORBRENA redujo el ABC_{inf} media de lorlatinib un 85% y la $C_{máx}$ en un 76%. Se produjeron aumentos de grado 2 a 4 de la ALT y la AST dentro de los 3 días. Se observaron aumentos de grado 4 de la ALT o la AST en el 50%, aumentos de grado 3 de la ALT o la AST en 33% y aumentos de grado 2 de la ALT o la AST en 8% de los sujetos. La ALT y la AST volvieron a los límites normales dentro del término de 7 a 34 días (mediana 15 días). Se desconoce el efecto del uso concomitante de inductores moderados del CYP3A sobre la farmacocinética de lorlatinib o sobre el riesgo de hepatotoxicidad con el uso concomitante de inductores moderados del CYP3A [ver *Interacciones medicamentosas*].

Efecto de los inhibidores fuertes del CYP3A sobre lorlatinib

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

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

Efecto de lorlatinib sobre los sustratos del CYP3A
LORBRENA, con un régimen de 150 mg por vía oral una vez al día durante 15 días, redujo el ABC_{inf} un 64% y la $C_{máx}$ un 50% de una única dosis oral de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) [ver *Interacciones medicamentosas*].

Efecto de los agentes antiácidos sobre lorlatinib
EL uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones, rabeprazol, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de lorlatinib.

Estudios in vitro
Efecto de lorlatinib sobre las enzimas CYP
Los estudios *in vitro* indican que lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo y también inductor del CYP3A y que activa el PXR, cuyo efecto neto *in vivo* es la inducción. Lorlatinib induce el CYP2B6 y activa el receptor constitutivo de androstano (CAR) humano. Lorlatinib y el principal metabolito circulante, M8, no inhiben los CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6. EL M8 no inhibe el CYP3A.
EL M8 no induce los CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A.

Efectos de lorlatinib en la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT)
Lorlatinib y el M8 no inhiben las UGT1A1, UGT1A4, UG1A6, UGT1A9, UGT2B7 ni UGTB15.

Efecto de lorlatinib sobre los transportadores
Lorlatinib inhibe la glucoproteína P (P-gp), el transportador de cationes orgánicos (OCT)1, el transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)1, y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) en el intestino. Lorlatinib no inhibe el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3, OAT1, OCT2, MATE2K ni la BCRP. EL M8 no inhibe la P-gp, la BCRP, OATP1B1, PATP1B3, OAT1, AT3, OCT1, OCT2, MATE1 ni MATE2K.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Dosis recomendada
La dosis recomendada de LORBRENA es de 100 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable [ver *Farmacología clínica*].
Los comprimidos se deben ingerir enteros. No se los debe masticar, triturar ni partir. No ingiera los comprimidos si están rotos, quebrados o, en definitiva, si no están intactos.
Tome LORBRENA todos los días a la misma hora. Si olvida una dosis, tome la dosis que no tomó, a menos que deba tomar la siguiente dosis dentro de las 4 horas. No tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis que no tomó.
No tome una dosis adicional si vomita después de tomar LORBRENA, pero continúe con la siguiente dosis programada.

Modificaciones de la dosis a causa de reacciones adversas
Las reducciones de la dosis que se recomiendan son:
- Primera reducción de la dosis: 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

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

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.
IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

En la Tabla 4 se observan las modificaciones de la posología de LORBRENA a causa de reacciones adversas.

Tabla 4 Modificaciones recomendadas de la posología de LORBRENA a causa de reacciones adversas

Reacción adversa[a]	**Modificaciones de la posología**
Efectos sobre el sistema nervioso central [ver *Advertencias y precauciones*]	
Grado 1	Continuar con la misma dosis o suspender la dosis hasta la recuperación al nivel inicial. Reanudar LORBRENA con la misma dosis o con una dosis reducida.
Grado 2 O grado 3	Suspender la dosis hasta la recuperación de Grado 0 o 1. Reanudar LORBRENA con una dosis reducida.
Grado 4	Discontinuar permanentemente LORBRENA
Hiperlipidemia [ver *Advertencias y precauciones*]	
Hipercolesterolemia Grado 4 O Hipertrigliceridemia Grado 4	Suspender LORBRENA hasta la recuperación de la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia a Grado 2 o inferior. Reanudar LORBRENA con la misma dosis. En caso de recurrencia de la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia graves, reanudar LORBRENA con una dosis reducida.
Bloqueo auriculoventricular (AV) [ver *Advertencias y precauciones*]	
Bloqueo AV de segundo grado	Suspender LORBRENA hasta que el intervalo PR sea inferior a 200 ms. Reanudar LORBRENA con una dosis reducida.
Primera ocurrencia de bloqueo AV	Suspender LORBRENA hasta • que se coloque un marcapasos o • que el intervalo PR sea inferior a 200 mg Si se coloca un marcapasos, reanudar LORBRENA con la misma dosis. Si no se coloca un marcapasos, reanudar LORBRENA con una dosis reducida.
Bloque AV completo recurrente	Colocar un marcapasos o discontinuar LORBRENA en forma permanente.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis [ver *Advertencias y precauciones*]	
EPI/neumonitis de cualquier grado relacionada con la enfermedad	Discontinuar LORBRENA en forma permanente.
Otras reacciones adversas	
Grado 1 o grado 2	Continuar LORBRENA con la misma dosis o con una dosis reducida.
Grado 3 o grado 4	Suspender LORBRENA hasta que se resuelvan los síntomas hasta menor o igual al Grado 2 o nivel inicial. Reanudar LORBRENA a dosis reducida

Abreviatura: AV = auriculoventricular - [a] Grado basado en los Criterios Terminológicos comunes para Eventos Adversos [*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)] del Instituto Nacional del Cáncer [*National Cancer Institute* (NCI)] versión 4.0

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

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

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

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

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Riesgo de hepatotoxicidad seria con el uso concomitante de inductores fuertes del CYP3A
Se produjo hepatotoxicidad grave en 10 de 12 sujetos sanos que recibieron una dosis única de LORBRENA con múltiples dosis diarias de rifampina, un inductor fuerte del CYP3A. Se observaron incrementos de grado 4 de la alanina aminotransferasa (ALT) o la aspartato aminotransferasa (AST) en 50% de los sujetos, incrementos de grado 3 de la ALT o la AST en 33% de los sujetos e incrementos de grado 2 de la ALT o la AST en 8% de los sujetos. Los incrementos de la ALT o la AST se produjeron dentro de los 3 días y volvieron a los límites normales después de una mediana de 15 días (7 a 34 días); la mediana del tiempo hasta la recuperación fue de 18 días en los sujetos con incrementos de grado 3 o 4 de la ALT o la AST y de 7 días en los sujetos con incrementos de grado 2 de la ALT o la AST.
LORBRENA está contraindicado en pacientes que toman inductores fuertes del CYP3A. Se deben discontinuar los inductores del CYP3A durante 3 semividas plasmáticas del inductor fuerte del CYP3A antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA.
Se debe evitar el uso concomitante de LORBRENA con inductores moderados del CYP3A. Si el uso concomitante de inductores moderados del CYP3A es inevitable, se deben monitorear la AST, la ALT y la bilirrubina 48 horas antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA y, como mínimo 3 veces durante la primera semana después de iniciar el tratamiento con LORBRENA.
Dependiendo de la importancia relativa de cada fármaco, se debe discontinuar LORBRENA o el inductor del CYP3A por la hepatotoxicidad de grado 2 o superior persistente [ver *Farmacología clínica*].

Efectos sobre el sistema nervioso central
Se puede producir un amplio espectro de efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) en los pacientes que toman LORBRENA. Entre ellos, pueden observarse convulsiones, alucinaciones y alteraciones de la función cognitiva, del estado de ánimo (incluso ideación suicida), del habla, del estado mental y del sueño. En general, se observaron efectos sobre el SNC en 54% de los pacientes tratados con LORBRENA [ver *Reacciones adversas*]. Se produjeron efectos cognitivos en 29% de los 332 pacientes tratados con cualquier dosis de LORBRENA en el estudio B7461001; 2,1% de estos eventos fueron graves (grado 3 o 4). Se produjeron efectos sobre el estado de ánimo en 24% de los pacientes; 18% de estos eventos fueron graves. Se produjeron efectos sobre el habla en 14% de los pacientes; 0,3% de estos eventos fueron graves. Se produjeron alucinaciones en 7% de los pacientes; 0,6% de estos eventos fueron graves. Se produjeron alteraciones del estado mental en 2,1% de los pacientes; 1,8% de estos eventos fueron graves. Se produjeron convulsiones en 3% de los pacientes, a veces en conjunción con otros hallazgos neurológico. Se produjeron trastornos del sueño en 10% de los pacientes. La mediana hasta la primera manifestación de cualquier efecto sobre el SNC fue 1,2 meses (1 día a 1,7 años). En general, 1,5% de los pacientes requirió la discontinuación permanente de LORBRENA a causa de un efecto sobre el SNC, 9% requirió la discontinuación temporaria y 8% requirió una reducción de la dosis.
Se debe suspender y reanudar la administración con la misma dosis o con una dosis reducida o discontinuar en forma permanente LORBRENA en función de la gravedad [ver *Posología y administración*].

Hiperlipidemia

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Se pueden producir aumentos del colesterol y los triglicéridos séricos en los pacientes tratados con LORBRENA [ver *Reacciones adversas*]. Se produjeron aumentos de grado 3 y 4 del colesterol total en 17% y aumentos de grado 3 o 4 de los triglicéridos en 17% de los 332 pacientes tratados con LORBRENA en el estudio B7461001. La mediana del tiempo hasta la manifestación fue 15 días tanto para la hipercolesterolemia como para la hipertrigliceridemia. Aproximadamente, 7% de los pacientes requirió la discontinuación temporal y 3% requirió una reducción de la dosis de LORBRENA a causa del incremento del colesterol y de los triglicéridos. Ochenta por ciento de los pacientes debió comenzar a tomar medicamentos hipolipemiantes, con una mediana de tiempo hasta el comienzo de esa medicación de 21 días.
Se debe iniciar o aumentar la dosis de agentes hipolipemiantes en los pacientes con hiperlipidemia. Se deben monitorear el colesterol y los triglicéridos séricos antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA, 1 y 2 meses después de iniciar el tratamiento con LORBRENA y, posteriormente, en forma periódica. En la primera ocurrencia, se debe suspender y reanudar con la misma dosis; en caso de recurrencia, se debe reanudar con la misma dosis o con una dosis reducida de LORBRENA en función de la gravedad [ver *Posología y administración*].

Bloqueo auriculoventricular
Se pueden producir una prolongación del intervalo PR y bloqueo auriculoventricular (AV) en los pacientes tratados con LORBRENA [ver *Reacciones adversas*, *Farmacología clínica*]. En 295 pacientes tratados con una dosis de 100 mg de LORBRENA por vía oral una vez al día en el estudio B7461001 a quienes se les había realizado un electrocardiograma (ECG) al inicio, 1% tuvo bloqueo AV y 0,3% tuvo un bloqueo AV de grado 3 y se le tuvo que colocar un marcapasos.
Se debe monitorear el ECG antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA y, posteriormente, en forma periódica. Asimismo, se debe suspender y reanudar con una dosis reducida o con la misma dosis en los pacientes a los que se les coloque un marcapasos. Se debe discontinuar el tratamiento en forma permanente en caso de recurrencia en pacientes que tengan marcapasos [ver *Posología y administración*].

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis
Con el tratamiento con LORBRENA pueden aparecer reacciones adversas pulmonares, tales como enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis, con riesgo de muerte. Se produjo EPI/neumonitis en 1,5% de los pacientes tratados con cualquier dosis de LOBRENA en el estudio B7461001, incluso EPI/neumonitis grado 3 o 4 en 1,2% de los pacientes. Un paciente (0,3%) discontinuó LORBRENA a causa de la EPI/neumonitis.
Se debe investigar de inmediato a cualquier paciente que presente empeoramiento de los síntomas respiratorios, que pueden ser indicativos de EPI/neumonitis (p.ej., disnea, tos y fiebre), para intentar detectar la presencia de EPI/neumonitis. Se debe suspender de inmediato el tratamiento con LORBRENA en los pacientes con sospecha de EPI/neumonitis. Se debe discontinuar permanentemente la administración de LORBRENA para el tratamiento de EPI/neumonitis relacionadas con el tratamiento, cualquiera sea su gravedad [ver *Posología y administración*].

Toxicidad embriofetal
Sobre la base de las conclusiones de los estudios en animales y su mecanismo de acción LORBRENA puede causar daño fetal si se lo administra a una mujer embarazada. La administración de lorlatinib por sonda nasogástrica a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis produjo malformaciones, aumento de las pérdidas posteriores a la implantación y aborto con concentraciones maternas iguales o inferiores a la exposición humana con la dosis recomendada de 100 mg una vez al día sobre la base del área bajo la curva (ABC).
Se les debe advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Se les debe advertir a las mujeres con capacidad de concebir que usen un método anticonceptivo no hormonal eficaz, ya que LORBRENA puede hacer que los anticonceptivos hormonales pierdan su eficacia, durante el tratamiento con LORBRENA y, al menos, durante los 6 meses posteriores a la última dosis. Se les debe advertir a los hombres que tengan parejas de sexo femenino con capacidad de concebir que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con LORBRENA y

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

durante los 3 meses posteriores a la última dosis [ver *Interacciones*, *Uso en poblaciones específicas*, *Toxicología preclínica*].

INTERACCIONES

Efecto de otros fármacos sobre LORBRENA

Efecto de los inductores del CYP3A

El uso concomitante de LORBRENA con un inductor fuerte del CYP3A redujo las concentraciones plasmáticas del lorlatinib, y esto puede reducir la eficacia de LORBRENA. No se ha estudiado el efecto del uso concomitante de LORBRENA con un inductor moderado del CYP3A sobre las concentraciones plasmáticas del lorlatinib.

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

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

Se debe evitar el uso concomitante de LORBRENA con inductores moderados del CYP3A. Si el uso concomitante de inductores moderados del CYP3A es inevitable, se deben monitorear la ALT, la AST y la bilirrubina de la manera recomendada [ver *Posología y Administración*, *Advertencias y precauciones*, *Farmacología clínica*].

Efecto de los inhibidores fuertes del CYP3A

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

Efecto de LORBRENA sobre otros fármacos

Sustratos del CYP3A

El uso concomitante de LORBRENA reduce la concentración de los sustratos del CP3A [ver *Farmacología clínica* (12.3)], y esto puede reducir la eficacia de estos sustratos. Se debe evitar el uso concomitante de LORBRENA con sustratos del CYP3A, ya que cualquier cambio mínimo en la concentración puede dar origen a fallas terapéuticas serias. Si el uso concomitante es inevitable, se debe aumentar la dosis del sustrato del CYP3A de acuerdo con el rótulo aprobado del producto.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del riesgo

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

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

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

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

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

Mujeres y hombres con potencial reproductivo
Pruebas de embarazo
Se debe verificar que las mujeres con potencial reproductivo no estén embarazadas antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA [ver *Uso en poblaciones específicas*].

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

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

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

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

IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT
María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

Uso pediátrico
No se han establecido la seguridad ni la eficacia de LORBRENA en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico
De los 295 pacientes del estudio B461001 tratados con 100 mg de LORBRENA por vía oral una vez al día, 15% tenían 65 años de edad o más. Si bien los datos son limitados, no se observaron diferencias de importancia clínica en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes más jóvenes.

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

Deterioro de la función renal
No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con deterioro leve o moderado de la función renal (clearance de creatinina [CLcr] 30 a 89 ml/min estimado mediante el método de Cockroft-Gault). No se estableció la dosis recomendada de LORRENA para pacientes con deterioro grave de la función renal [ver *Farmacología clínica*].

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas están descriptas en otras secciones del rótulo:
- Riesgo de hepatotoxicidad seria con el uso de inductores fuertes del CYP3A [ver *Advertencias y precauciones*].
- Efectos sobre el sistema nervioso central [ver *Advertencias y precauciones*]
- Hiperlipidemia [ver *Advertencias y precauciones*]
- Bloqueo auriculoventricular [ver *Advertencias y precauciones*]
- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis [ver *Advertencias y precauciones*]

Experiencia en estudios clínicos
Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variables, las tasas de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica.
Los datos de la sección Advertencias y precauciones reflejan la exposición a LORBRENA en 332 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, positivo para ALK o positivo para ROS1, enrolados en un estudio de múltiples cohortes, multinacional, no comparativo, de búsqueda de dosis y estimación de la actividad (Estudio B7461001) que recibieron LORBRENA en dosis de 10 mg a 200 mg diarios en una dosis o en dosis divididas.
Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a LORBRENA en 295 pacientes con NSCLC metastásico positivo para ALK o positivo para ROS1 que recibieron 100 mg de LORBENA por vía oral una vez al día en el Estudio B7461001. La mediana de la duración de la exposición a LORBRENA fue de 12,5 meses (1 día a 35 meses) y 52% recibieron LORBRENA durante ≥ 12 meses. Las características de los pacientes fueron una mediana de edad de 53 años (19 a 85 años), edad ≥ 65 años (18%), sexo femenino (58%), raza blanca (49%), asiáticos (37%) y estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este [*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG] de 0 o 1 (96%).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20%) fueron edema, neuropatía periférica, efectos cognitivos, disnea, fatiga, aumento de peso, artralgia, efectos sobre el estado de ánimo y diarrea; las anormalidades de laboratorio más frecuentes (≥ 20%) fueron hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, anemia, hiperglucemia, aumento de la AST,

IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT
María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

hipoalbuminemia, aumento de la ALT, aumento de la lipasa y aumento de la fosfatasa alcalina.

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

Las reacciones adversas más frecuentes que dieron origen a la discontinuación permanente fueron insuficiencia respiratoria (1,4%), disnea (0,7%), infarto de miocardio (0,7%), efectos cognitivos (0,7%) y efectos sobre el estado de ánimo (0,7%). Aproximadamente 48% de los pacientes debió interrumpir la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron origen a interrupciones de la dosis fueron edema (7%), hipertrigliceridemia (6%), neuropatía periférica (5%), efectos cognitivos (4,4%), aumento de la lipasa (3,7%), hipercolesterolemia (3,4%), efectos sobre el estado de ánimo (3,1%), disnea (2,7%), neumonía (2,7%) e hipertensión (2,0%). Aproximadamente 24% de los pacientes requirieron al menos 1 reducción de la dosis a causa de las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron origen a reducciones de la dosis fueron edema (6%), neuropatía periférica (4,7%), efectos cognitivos (4,1%) y efectos sobre el estado de ánimo (3,1%).
En las tablas 5 y 6 se resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio comunes, respectivamente, en los pacientes tratados con LORBRENA en el Estudio B7461001.

Tabla 5 Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes del estudio B7461001*

Reacción adversa	LORBRENA (N=295)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Psiquiátricas		
Efectos sobre el estado de ánimo[a]	23	1,7
Sistema nervioso		
Neuropatía periférica[b]	47	2,7
Efectos cognitivos[c]	27	2,0
Cefalea	18	0,7
Mareos	16	0,7
Efectos sobre el habla[d]	12	0,3
Efectos sobre el sueño[e]	10	0
Respiratorias		
Disnea	27	5,4
Tos	18	0
Oculares		
Trastornos de la visión[f]	15	0,3
Gastrointestinales		
Diarrea	22	0,7
Náuseas	18	0,7
Estreñimiento	15	0
Vómitos	12	1
Osteomusculares y tejido conjuntivo		
Artralgia	23	0,7
Mialgia[g]	17	0
Dolor de espalda	13	0,7
Dolor de extremidades	13	0,3

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

Reacción adversa	LORBRENA (N=295)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Generales		
Edema[h]	57	3,1
Fatiga[i]	26	0,3
Aumento de peso	24	4,4
Pirexia	12	0,7
Infecciones		
Infección respiratoria alta[j]	12	0
Piel		
Erupción[k]	14	0,3

* Las reacciones adversas se calificaron usando los CTCAE del NCI versión 4.0
Abreviaturas: CTCAE del NCI: Criterios Terminológicos comunes para Eventos Adversos [*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)] del Instituto Nacional del Cáncer [*National Cancer Institute* (NCI)]; SOC: Clase de sistema orgánico
[a] Efectos sobre el estado de ánimo (tales como trastornos afectivos, labilidad afectiva, agresión, agitación, ansiedad, depresión anímica, depresión, euforia, irritabilidad, manía, alteración del estado de ánimo, cambios de estado de ánimo, cambios de personalidad, estrés, ideación suicida)
[b] Neuropatía periférica (incluso sensación de ardor, síndrome del túnel carpiano, disestesia, hormigueo, trastornos para caminar, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía sensorial periférica, alteraciones sensoriales)
[c] Efectos cognitivos (incluso eventos provocados por trastornos del SOC sistema nervioso: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental y también eventos del SOC trastornos psiquiátricos; déficit de atención/trastorno de hiperactividad, estado confusional, delirio, desorientación, trastorno de la lectura.
[d] Efectos sobre el habla (incluso afasia, disartria, habla lenta, trastorno del habla
[e] Efectos sobre el sueño (incluso sueños anormales, insomnio, pesadillas, alteraciones del sueño, hablar dormido, sonambulismo)
[f] Trastornos de la visión (incluso ceguera, diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, reducción de la agudeza visual, deterioro de la visión, moscas volantes
[g] Mialgia (incluso dolor osteomuscular, mialgia)
[h] Edema (incluso edema, edema periférico, edema de párpados, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema periorbital, inflamación periférica, inflamación)
[i] Fatiga (incluso astenia, fatiga)
[j] Infección respiratoria alta (incluso infección respiratoria alta por hongos, infección respiratoria alta, infección respiratoria alta viral)
[k] Erupción (incluso dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción).
Otras reacciones adversas clínicamente significativas que se registraron con una incidencia entre 1% y 10% fueron alucinaciones (7%).

Tabla 6 Empeoramiento de los valores de laboratorio que se observaron en ≥ 20% de los pacientes del estudio B7461001*

Anormalidad de laboratorio	LORBRENA	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)

IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

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

* Los grados se basan en los CTCAE del NCI, versión 4.0
Abreviaturas: ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa; CTCAE del NCI= Criterios Terminológicos comunes para Eventos Adversos [*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)] del Instituto Nacional del Cáncer [*National Cancer Institute* (NCI)].
N=cantidad de pacientes que tuvieron, al menos, una evaluación de un parámetro de interés durante el estudio.
[a]N=292
[b]N=293
[c]N=291
[d]N=290
[e]N=284

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:
http://sistemas.anamt.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIS
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

TOXICOLOGÍA PRECLINICA
Carcinogenesis, mutagenesis y deterioro de la fertilidad
No se llevaron a cabo estudios de carcinogenia con lorlatinib. Lorlatinib fue aneugénico en un ensayo *in vitro* en células linfoblastoides TK6 humanas y positivo para la formación de micronúcleos *in vivo* en la médula ósea de ratas. Lorlatinib no fue mutágeno en un ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) *in vitro*.
No se llevaron a cabo estudios específicos de fertilidad con lorlatinib. Las observaciones en los órganos reproductores masculinos surgieron en estudios de toxicidad de dosis repetidas e incluyeron menor peso de testículos, epidídimo y próstata, degeneración/atrofia de los túbulos testiculares, atrofia prostática e inflamación del epidídimo con 15 mg/kg/día y 7 mg/kg/día en ratas y perros, respectivamente (aproximadamente, 8 y 2 veces, respectivamente, la exposición

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

humana con la dosis recomendada de 100 mg sobre la base del ABC). Los efectos sobre los órganos reproductores masculinos fueron reversibles.

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

ESTUDIOS CLÍNICOS
NSCLC metastásico positivo para ALK previamente tratado con un inhibidor de la quinasa ALK
Se demostró la eficacia de LORBRENA en un subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón no de células pequeñas (NSCLC) metastásico positivo para ALK previamente tratados con uno o más inhibidores de la quinasa ALK que se enrolaron en un estudio no aleatorizado, de búsqueda de dosis, múltiples cohortes y multicéntrico para estimar la actividad (Estudio 7461001; NCT01970865). Los pacientes incluidos en este subgrupo debían tener enfermedad metastásica, con al menos 1 lesión de referencia mensurable de acuerdo con los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)] versión 1.1 (v.1.1), estado funcional del ECOG de 0 a 2, y reorganización documentada de la ALK en el tejido tumoral determinada mediante un ensayo de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o inmunohistoquímica (ICH), y debían recibir 100 mg de LORBRENA por vía oral una vez al día. Fueron elegibles los pacientes con metástasis asintomáticas en el SNC, incluso los pacientes que tomaban unan dosis estable o decreciente de esteroide dentro de las 2 semanas previas al ingreso al estudio. Se excluyó a los pacientes con enfermedades psiquiátricas graves, agudas o crónicas, tales como ideación o conducta suicida. Además, para los pacientes con NSCLC metastásico positivo para ALK, se especificó el grado y el tipo del tratamiento previo de cada cohorte en particular (ver la Tabla 1). Las principales medidas del resultado fueron la tasa de respuesta global (ORR) y la ORR intracraneal de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 evaluada por un comité de Revisión Central Independiente [*Independent Central Review* (ICR)]. Se combinaron los datos de todos los subgrupos enumerados en la Tabla 1. Otras medidas del resultado de la eficacia fueron la duración de la respuesta (DOR) y la DOR intracraneal.
Se enroló a un total de 215 pacientes en los subgrupos de la Tabla 1. La distribución de los pacientes por tipo y grado del tratamiento previo se incluye en la Tabla 1. Las características demográficas de los 215 pacientes fueron: 59% mujeres, 51% de raza blanca, 34% de raza asiática, y la mediana de edad fue de 53 años (29 a 85 años), con un 18% de pacientes ≥ 65 años. El estado funcional del ECOG al inicio fue 0 o 1 en 96% de los pacientes. Todos los pacientes tenían enfermedad metastásica y 95% tenían adenocarcinoma. Un 69% de los pacientes tenían metástasis cerebrales identificadas mediante ICR; de estos, 60% habían recibido previamente radiación en el cerebro y 60% (n=89) tenían enfermedad mensurable según la ICR.

Tabla 1 Grado del tratamiento previo en el subgrupo de pacientes con NSCLC metastásico positivo para ALK previamente tratados en el Estudio B7461001

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

Abreviaturas: ALK=quinasa de linfoma anaplásico; NSCLC= cáncer de pulmón no de células pequeñas
[a] Quimioterapia administrada para le enfermedad metastásica

Los resultados de la eficacia del Estudio B7461001 se resumen en las Tablas 2 y 3.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

Tabla 2 Resultados de la eficacia del Estudio B7461001

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

Abreviaturas: CI= Intervalo de confianza; N=cantidad de pacientes
[a] Por Revisión Central Independiente;
[b] Usando el método exacto en base a la distribución binomial
[c] Estimado según el método de Kaplan Meier

En la Tabla 3 se resumen una evaluación de la ORR intracraneal y la duración de la respuesta en las metástasis en el SNC del subgrupo de 89 pacientes del Estudio B7461001 con lesiones iniciales en el SNC mesurables de acuerdo con los criterios RECIST v1.1. De estos, 56 (63%) pacientes recibieron radiación previa en el cerebro, incluso 42 pacientes (47%) que completaron la radioterapia en el cerebro al menos 6 meses antes de comenzar el tratamiento con LORBRENA.

Tabla 3 Tasa de respuesta intracraneal en pacientes con lesiones intracraneales mensurables en el Estudio B7461001

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

Abreviaturas: CI= Intervalo de confianza; N=cantidad de pacientes; NR=No alcanzada
[a] Por Revisión Central Independiente;
[b] Usando el método exacto en base a la distribución binomial
[c] Estimado según el método de Kaplan Meier

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

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

PRESENTACIONES
Lorbrena 25mg se presenta en envases que contienen con 30 comprimidos recubiertos
Lorbrena 100mg se presenta en envases que contienen con 30 comprimidos recubiertos

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

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

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

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals, LLC, Vega Baja, Puerto Rico, Estados Unidos de América. y/o alternativamente Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Procedencia: Alemania y/o Bélgica y/o alternativamente Puerto Rico, Estados Unidos de América

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

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha última revisión:
LPD: 02 NOV 2018

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT

DUPLICADO

LORBRENA
LORLATINIB
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada

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

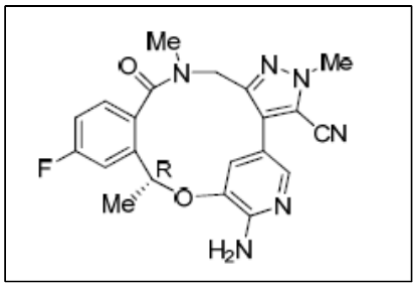
COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de LORBRENA 25 mg contiene:
LORLATINIB 25 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 143.325 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 71.675 mg, Almidón Glicolato Sódico 7.500 mg, Estearato de Magnesio 2.500 mg, Opadry II 33G200010 Marrón (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 7.500 mg.

Cada comprimido recubierto de LORBRENA 100 mg contiene:
LORLATINIB 100 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 355.540 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 177.800 mg, Almidón Glicolato Sódico 20.000 mg, Estearato de Magnesio 13.330 mg, Opadry II 33G200003 Lavanda (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 20.000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico, código ATC: L01XE44

INDICACIONES
LORBRENA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés) cuya enfermedad haya progresado con el tratamiento con:
- crizotinib y al menos otro tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica; o
- alectinib como primer tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica; o
- ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
DESCRIPCIÓN
LORBRENA (lorlatinib) es un inhibidor de la quinasa para administración oral. La fórmula molecular es $C_{21}H_{19}FN_6O_2$ (forma anhidra) y tiene un peso molecular de 406,31 daltons. El nombre químico es (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11] benzoxadiazaciclotetradecina-3-carbonitrilo.



IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

DUPLICADO

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

FARMACOLOGIA CLÍNICA
Mecanismo de acción
Lorlatinib es un inhibidor de la quinasa que tiene actividad *in vitro* contra las quinasas ALK y ROS1, como también contra las TYK1, FER, FPS, TRKA, TRKB, TRKC, FAK, FAK2 y ACK. Lorlatinib demostró tener actividad *in vitro* contra múltiples formas mutantes de la enzima ALK, incluso algunas mutaciones detectadas en tumores en el momento de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con crizotinib y otros inhibidores de la ALK.
En ratones a los que se les habían implantado por vía subcutánea tumores que tenían fusiones del gen EML4 con ALK variante 1 o mutaciones de la ALK, incluso las mutaciones G1202R e I1171T detectadas en los tumores en el momento de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con inhibidores de la ALK, la administración de lorlatinib tuvo actividad antitumoral. Lorlatinib también demostró tener actividad antitumoral y prolongó la supervivencia en ratones que tenían implantes intracraneales de líneas de células de tumores impulsados por la ALK EML4. La actividad antitumoral general de lorlatinib en modelos *in vivo* fue dependiente de la dosis y se correlaciono con la inhibición de la fosforilación.

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

Electrofisiología cardíaca
En 295 pacientes tratados con LORBRENA con la posología recomendada de 100 mg una vez al día a los que se les realizó un ECG en el Estudio B7461001, el cambio medio máximo respecto del nivel inicial para el intervalo PR fue de 15,4 ms (intervalo de confianza [IC] del 90% bilateral 19,4 ms). Entre los 284 pacientes con un intervalo PR < 200 ms al inicio, 15% tuvo una prolongación del intervalo PR de ≥ 200 ms después de iniciar el tratamiento con LORBRENA. La prolongación del intervalo PR se produjo de manera dependiente de la dosis. Se observó bloqueo auriculoventricular en 1% de los pacientes.
En 275 pacientes que recibieron LORBRENA con la posología recomendada en la parte destinada a estimar la actividad en el Estudio B7461001, no se detectaron incrementos medios importantes respecto del nivel inicial en el intervalo QTcF (es decir, > 20 ms).

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

Absorción
La mediana de la $T_{máx}$ de lorlatinib fue 1,2 horas (0,5 a 4 horas) después de la administración de una dosis única oral de 100 mg y 2 horas (0,5 a 23 horas) después de la administración de 100 mg por vía oral una vez al día en estado estacionario.
A biodisponibilidad absoluta es 81% (IC del 90% 86,2%) después de la administración oral, comparada con la administración intravenosa.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

DUPLICADO

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

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

Eliminación
La semivida plasmática ($t_{1/2}$) de lorlatinib fue de 24 horas (40%) después de una dosis oral única de 100 mg de LORBRENA. El clearance oral medio (CL/F) fue de 11 l/h (35%) después de una dosis oral única de 100 mg y aumentó a 18 l/h (30%) en estado estable, lo que indica una autoinducción.

Metabolismo
In vitro, lorlatinib se metaboliza, principalmente a través del CYP3A4 y de la enzima UGT1A4, con un aporte menor del CYP2C8, CYP2C19 CYP3A5 y la UGT1A3.
En plasma, un metabolito ácido benzoico (M8) de lorlatinib, que es el resultado de la descomposición oxidativa de los enlaces amida y éter aromático, representó el 21% de la radioactividad circulante en un estudio de equilibrio de masas [^{14}C]. El metabolito de la descomposición oxidativa, M8, es farmacológicamente inactivo.

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

Poblaciones específicas
No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de lorlatinib en función de la edad (19 a 85 años), el sexo, la raza/grupo étnico, el peso corporal, el deterioro renal leve o moderado (CLcr30 a 89 ml/min), el deterioro hepático leve (bilirrubina total ≤ LSN y AST > LSN o bilirrubina total > 1,5 × LSN y cualquier nivel de AST), o fenotipos de metabolizador para el CYP3A5 y el CYP2C19. Se desconocer el efecto de deterioro hepático grave o del deterioro renal grave en la farmacocinética de lorlatinib [ver *Uso en poblaciones específicas*].

Estudios de interacción medicamentosa
Estudios clínicos
Efecto de los inductores del CYP3A sobre lorlatinib
Veinte sujetos sanos recibieron rifampina, un inductor fuerte del CYP3A que también activa el PXR, 600 mg una vez al día durante 8 días (Días 1 a 8) y una dosis única oral de 100 mg de LORBRENA el Día 8. La coadministración de rifampina con LORBRENA redujo el ABC_{inf} media de lorlatinib un 85% y la $C_{máx}$ en un 76%. Se produjeron aumentos de grado 2 a 4 de la ALT y la AST dentro de los 3 días. Se observaron aumentos de grado 4 de la ALT o la AST en el 50%, aumentos de grado 3 de la ALT o la AST en 33% y aumentos de grado 2 de la ALT o la AST en 8% de los sujetos. La ALT y la AST volvieron a los límites normales dentro del término de 7 a 34 días (mediana 15 días). Se desconoce el efecto del uso concomitante de inductores moderados del CYP3A sobre la farmacocinética de lorlatinib o sobre el riesgo de hepatotoxicidad con el uso concomitante de inductores moderados del CYP3A [ver *Interacciones medicamentosas*].

Efecto de los inhibidores fuertes del CYP3A sobre lorlatinib

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

DUPLICADO

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

Efecto de lorlatinib sobre los sustratos del CYP3A
LORBRENA, con un régimen de 150 mg por vía oral una vez al día durante 15 días, redujo el ABC_{inf} un 64% y la $C_{máx}$ un 50% de una única dosis oral de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) [ver *Interacciones medicamentosas*].

Efecto de los agentes antiácidos sobre lorlatinib
EL uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones, rabeprazol, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de lorlatinib.

Estudios in vitro
Efecto de lorlatinib sobre las enzimas CYP
Los estudios *in vitro* indican que lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo y también inductor del CYP3A y que activa el PXR, cuyo efecto neto *in vivo* es la inducción. Lorlatinib induce el CYP2B6 y activa el receptor constitutivo de androstano (CAR) humano. Lorlatinib y el principal metabolito circulante, M8, no inhiben los CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6. EL M8 no inhibe el CYP3A.
EL M8 no induce los CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A.

Efectos de lorlatinib en la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT)
Lorlatinib y el M8 no inhiben las UGT1A1, UGT1A4, UG1A6, UGT1A9, UGT2B7 ni UGTB15.

Efecto de lorlatinib sobre los transportadores
Lorlatinib inhibe la glucoproteína P (P-gp), el transportador de cationes orgánicos (OCT)1, el transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)1, y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) en el intestino. Lorlatinib no inhibe el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3, OAT1, OCT2, MATE2K ni la BCRP. EL M8 no inhibe la P-gp, la BCRP, OATP1B1, PATP1B3, OAT1, AT3, OCT1, OCT2, MATE1 ni MATE2K.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Dosis recomendada
La dosis recomendada de LORBRENA es de 100 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable [ver *Farmacología clínica*].
Los comprimidos se deben ingerir enteros. No se los debe masticar, triturar ni partir. No ingiera los comprimidos si están rotos, quebrados o, en definitiva, si no están intactos.
Tome LORBRENA todos los días a la misma hora. Si olvida una dosis, tome la dosis que no tomó, a menos que deba tomar la siguiente dosis dentro de las 4 horas. No tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis que no tomó.
No tome una dosis adicional si vomita después de tomar LORBRENA, pero continúe con la siguiente dosis programada.

Modificaciones de la dosis a causa de reacciones adversas
Las reducciones de la dosis que se recomiendan son:
- Primera reducción de la dosis: 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

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

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.
IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT

DUPLICADO

En la Tabla 4 se observan las modificaciones de la posología de LORBRENA a causa de reacciones adversas.

Tabla 4 Modificaciones recomendadas de la posología de LORBRENA a causa de reacciones adversas

Reacción adversa[a]	**Modificaciones de la posología**
Efectos sobre el sistema nervioso central [ver *Advertencias y precauciones*]	
Grado 1	Continuar con la misma dosis o suspender la dosis hasta la recuperación al nivel inicial. Reanudar LORBRENA con la misma dosis o con una dosis reducida.
Grado 2 O grado 3	Suspender la dosis hasta la recuperación de Grado 0 o 1. Reanudar LORBRENA con una dosis reducida.
Grado 4	Discontinuar permanentemente LORBRENA
Hiperlipidemia [ver *Advertencias y precauciones*]	
Hipercolesterolemia Grado 4 O Hipertrigliceridemia Grado 4	Suspender LORBRENA hasta la recuperación de la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia a Grado 2 o inferior. Reanudar LORBRENA con la misma dosis. En caso de recurrencia de la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia graves, reanudar LORBRENA con una dosis reducida.
Bloqueo auriculoventricular (AV) [ver *Advertencias y precauciones*]	
Bloqueo AV de segundo grado	Suspender LORBRENA hasta que el intervalo PR sea inferior a 200 ms. Reanudar LORBRENA con una dosis reducida.
Primera ocurrencia de bloqueo AV	Suspender LORBRENA hasta • que se coloque un marcapasos o • que el intervalo PR sea inferior a 200 mg Si se coloca un marcapasos, reanudar LORBRENA con la misma dosis. Si no se coloca un marcapasos, reanudar LORBRENA con una dosis reducida.
Bloque AV completo recurrente	Colocar un marcapasos o discontinuar LORBRENA en forma permanente.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis [ver *Advertencias y precauciones*]	
EPI/neumonitis de cualquier grado relacionada con la enfermedad	Discontinuar LORBRENA en forma permanente.
Otras reacciones adversas	
Grado 1 o grado 2	Continuar LORBRENA con la misma dosis o con una dosis reducida.
Grado 3 o grado 4	Suspender LORBRENA hasta que se resuelvan los síntomas hasta menor o igual al Grado 2 o nivel inicial. Reanudar LORBRENA a dosis reducida

Abreviatura: AV = auriculoventricular - [a] Grado basado en los Criterios Terminológicos comunes para Eventos Adversos [*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)] del Instituto Nacional del Cáncer [*National Cancer Institute* (NCI)] versión 4.0

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

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

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

DUPLICADO

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

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Riesgo de hepatotoxicidad seria con el uso concomitante de inductores fuertes del CYP3A
Se produjo hepatotoxicidad grave en 10 de 12 sujetos sanos que recibieron una dosis única de LORBRENA con múltiples dosis diarias de rifampina, un inductor fuerte del CYP3A. Se observaron incrementos de grado 4 de la alanina aminotransferasa (ALT) o la aspartato aminotransferasa (AST) en 50% de los sujetos, incrementos de grado 3 de la ALT o la AST en 33% de los sujetos e incrementos de grado 2 de la ALT o la AST en 8% de los sujetos. Los incrementos de la ALT o la AST se produjeron dentro de los 3 días y volvieron a los límites normales después de una mediana de 15 días (7 a 34 días); la mediana del tiempo hasta la recuperación fue de 18 días en los sujetos con incrementos de grado 3 o 4 de la ALT o la AST y de 7 días en los sujetos con incrementos de grado 2 de la ALT o la AST.
LORBRENA está contraindicado en pacientes que toman inductores fuertes del CYP3A. Se deben discontinuar los inductores del CYP3A durante 3 semividas plasmáticas del inductor fuerte del CYP3A antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA.
Se debe evitar el uso concomitante de LORBRENA con inductores moderados del CYP3A. Si el uso concomitante de inductores moderados del CYP3A es inevitable, se deben monitorear la AST, la ALT y la bilirrubina 48 horas antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA y, como mínimo 3 veces durante la primera semana después de iniciar el tratamiento con LORBRENA.
Dependiendo de la importancia relativa de cada fármaco, se debe discontinuar LORBRENA o el inductor del CYP3A por la hepatotoxicidad de grado 2 o superior persistente [ver *Farmacología clínica*].

Efectos sobre el sistema nervioso central
Se puede producir un amplio espectro de efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) en los pacientes que toman LORBRENA. Entre ellos, pueden observarse convulsiones, alucinaciones y alteraciones de la función cognitiva, del estado de ánimo (incluso ideación suicida), del habla, del estado mental y del sueño. En general, se observaron efectos sobre el SNC en 54% de los pacientes tratados con LORBRENA [ver *Reacciones adversas*]. Se produjeron efectos cognitivos en 29% de los 332 pacientes tratados con cualquier dosis de LORBRENA en el estudio B7461001; 2,1% de estos eventos fueron graves (grado 3 o 4). Se produjeron efectos sobre el estado de ánimo en 24% de los pacientes; 18% de estos eventos fueron graves. Se produjeron efectos sobre el habla en 14% de los pacientes; 0,3% de estos eventos fueron graves. Se produjeron alucinaciones en 7% de los pacientes; 0,6% de estos eventos fueron graves. Se produjeron alteraciones del estado mental en 2,1% de los pacientes; 1,8% de estos eventos fueron graves. Se produjeron convulsiones en 3% de los pacientes, a veces en conjunción con otros hallazgos neurológico. Se produjeron trastornos del sueño en 10% de los pacientes. La mediana hasta la primera manifestación de cualquier efecto sobre el SNC fue 1,2 meses (1 día a 1,7 años). En general, 1,5% de los pacientes requirió la discontinuación permanente de LORBRENA a causa de un efecto sobre el SNC, 9% requirió la discontinuación temporaria y 8% requirió una reducción de la dosis.
Se debe suspender y reanudar la administración con la misma dosis o con una dosis reducida o discontinuar en forma permanente LORBRENA en función de la gravedad [ver *Posología y administración*].

Hiperlipidemia

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT

DUPLICADO

Se pueden producir aumentos del colesterol y los triglicéridos séricos en los pacientes tratados con LORBRENA [ver *Reacciones adversas*]. Se produjeron aumentos de grado 3 y 4 del colesterol total en 17% y aumentos de grado 3 o 4 de los triglicéridos en 17% de los 332 pacientes tratados con LORBRENA en el estudio B7461001. La mediana del tiempo hasta la manifestación fue 15 días tanto para la hipercolesterolemia como para la hipertrigliceridemia. Aproximadamente, 7% de los pacientes requirió la discontinuación temporal y 3% requirió una reducción de la dosis de LORBRENA a causa del incremento del colesterol y de los triglicéridos. Ochenta por ciento de los pacientes debió comenzar a tomar medicamentos hipolipemiantes, con una mediana de tiempo hasta el comienzo de esa medicación de 21 días.
Se debe iniciar o aumentar la dosis de agentes hipolipemiantes en los pacientes con hiperlipidemia. Se deben monitorear el colesterol y los triglicéridos séricos antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA, 1 y 2 meses después de iniciar el tratamiento con LORBRENA y, posteriormente, en forma periódica. En la primera ocurrencia, se debe suspender y reanudar con la misma dosis; en caso de recurrencia, se debe reanudar con la misma dosis o con una dosis reducida de LORBRENA en función de la gravedad [ver *Posología y administración*].

Bloqueo auriculoventricular
Se pueden producir una prolongación del intervalo PR y bloqueo auriculoventricular (AV) en los pacientes tratados con LORBRENA [ver *Reacciones adversas*, *Farmacología clínica*]. En 295 pacientes tratados con una dosis de 100 mg de LORBRENA por vía oral una vez al día en el estudio B7461001 a quienes se les había realizado un electrocardiograma (ECG) al inicio, 1% tuvo bloqueo AV y 0,3% tuvo un bloqueo AV de grado 3 y se le tuvo que colocar un marcapasos.
Se debe monitorear el ECG antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA y, posteriormente, en forma periódica. Asimismo, se debe suspender y reanudar con una dosis reducida o con la misma dosis en los pacientes a los que se les coloque un marcapasos. Se debe discontinuar el tratamiento en forma permanente en caso de recurrencia en pacientes que tengan marcapasos [ver *Posología y administración*].

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis
Con el tratamiento con LORBRENA pueden aparecer reacciones adversas pulmonares, tales como enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis, con riesgo de muerte. Se produjo EPI/neumonitis en 1,5% de los pacientes tratados con cualquier dosis de LOBRENA en el estudio B7461001, incluso EPI/neumonitis grado 3 o 4 en 1,2% de los pacientes. Un paciente (0,3%) discontinuó LORBRENA a causa de la EPI/neumonitis.
Se debe investigar de inmediato a cualquier paciente que presente empeoramiento de los síntomas respiratorios, que pueden ser indicativos de EPI/neumonitis (p.ej., disnea, tos y fiebre), para intentar detectar la presencia de EPI/neumonitis. Se debe suspender de inmediato el tratamiento con LORBRENA en los pacientes con sospecha de EPI/neumonitis. Se debe discontinuar permanentemente la administración de LORBRENA para el tratamiento de EPI/neumonitis relacionadas con el tratamiento, cualquiera sea su gravedad [ver *Posología y administración*].

Toxicidad embriofetal
Sobre la base de las conclusiones de los estudios en animales y su mecanismo de acción LORBRENA puede causar daño fetal si se lo administra a una mujer embarazada. La administración de lorlatinib por sonda nasogástrica a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis produjo malformaciones, aumento de las pérdidas posteriores a la implantación y aborto con concentraciones maternas iguales o inferiores a la exposición humana con la dosis recomendada de 100 mg una vez al día sobre la base del área bajo la curva (ABC).
Se les debe advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Se les debe advertir a las mujeres con capacidad de concebir que usen un método anticonceptivo no hormonal eficaz, ya que LORBRENA puede hacer que los anticonceptivos hormonales pierdan su eficacia, durante el tratamiento con LORBRENA y, al menos, durante los 6 meses posteriores a la última dosis. Se les debe advertir a los hombres que tengan parejas de sexo femenino con capacidad de concebir que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con LORBRENA y

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

DUPLICADO

durante los 3 meses posteriores a la última dosis [ver *Interacciones*, *Uso en poblaciones específicas*, *Toxicología preclínica*].

INTERACCIONES

Efecto de otros fármacos sobre LORBRENA

Efecto de los inductores del CYP3A

El uso concomitante de LORBRENA con un inductor fuerte del CYP3A redujo las concentraciones plasmáticas del lorlatinib, y esto puede reducir la eficacia de LORBRENA. No se ha estudiado el efecto del uso concomitante de LORBRENA con un inductor moderado del CYP3A sobre las concentraciones plasmáticas del lorlatinib.

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

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

Se debe evitar el uso concomitante de LORBRENA con inductores moderados del CYP3A. Si el uso concomitante de inductores moderados del CYP3A es inevitable, se deben monitorear la ALT, la AST y la bilirrubina de la manera recomendada [ver *Posología y Administración*, *Advertencias y precauciones*, *Farmacología clínica*].

Efecto de los inhibidores fuertes del CYP3A

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

Efecto de LORBRENA sobre otros fármacos

Sustratos del CYP3A

El uso concomitante de LORBRENA reduce la concentración de los sustratos del CP3A [ver *Farmacología clínica* (12.3)], y esto puede reducir la eficacia de estos sustratos. Se debe evitar el uso concomitante de LORBRENA con sustratos del CYP3A, ya que cualquier cambio mínimo en la concentración puede dar origen a fallas terapéuticas serias. Si el uso concomitante es inevitable, se debe aumentar la dosis del sustrato del CYP3A de acuerdo con el rótulo aprobado del producto.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del riesgo

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

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

DUPLICADO

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

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

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

Mujeres y hombres con potencial reproductivo
Pruebas de embarazo
Se debe verificar que las mujeres con potencial reproductivo no estén embarazadas antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA [ver *Uso en poblaciones específicas*].

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

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

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

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

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

DUPLICADO

Uso pediátrico
No se han establecido la seguridad ni la eficacia de LORBRENA en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico
De los 295 pacientes del estudio B461001 tratados con 100 mg de LORBRENA por vía oral una vez al día, 15% tenían 65 años de edad o más. Si bien los datos son limitados, no se observaron diferencias de importancia clínica en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes más jóvenes.

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

Deterioro de la función renal
No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con deterioro leve o moderado de la función renal (clearance de creatinina [CLcr] 30 a 89 ml/min estimado mediante el método de Cockroft-Gault). No se estableció la dosis recomendada de LORRENA para pacientes con deterioro grave de la función renal [ver *Farmacología clínica*].

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas están descriptas en otras secciones del rótulo:
- Riesgo de hepatotoxicidad seria con el uso de inductores fuertes del CYP3A [ver *Advertencias y precauciones*].
- Efectos sobre el sistema nervioso central [ver *Advertencias y precauciones*]
- Hiperlipidemia [ver *Advertencias y precauciones*]
- Bloqueo auriculoventricular [ver *Advertencias y precauciones*]
- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis [ver *Advertencias y precauciones*]

Experiencia en estudios clínicos
Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variables, las tasas de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica.
Los datos de la sección Advertencias y precauciones reflejan la exposición a LORBRENA en 332 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, positivo para ALK o positivo para ROS1, enrolados en un estudio de múltiples cohortes, multinacional, no comparativo, de búsqueda de dosis y estimación de la actividad (Estudio B7461001) que recibieron LORBRENA en dosis de 10 mg a 200 mg diarios en una dosis o en dosis divididas.
Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a LORBRENA en 295 pacientes con NSCLC metastásico positivo para ALK o positivo para ROS1 que recibieron 100 mg de LORBENA por vía oral una vez al día en el Estudio B7461001. La mediana de la duración de la exposición a LORBRENA fue de 12,5 meses (1 día a 35 meses) y 52% recibieron LORBRENA durante ≥ 12 meses. Las características de los pacientes fueron una mediana de edad de 53 años (19 a 85 años), edad ≥ 65 años (18%), sexo femenino (58%), raza blanca (49%), asiáticos (37%) y estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este [*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG] de 0 o 1 (96%).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20%) fueron edema, neuropatía periférica, efectos cognitivos, disnea, fatiga, aumento de peso, artralgia, efectos sobre el estado de ánimo y diarrea; las anormalidades de laboratorio más frecuentes (≥ 20%) fueron hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, anemia, hiperglucemia, aumento de la AST,

IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT
María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

DUPLICADO

hipoalbuminemia, aumento de la ALT, aumento de la lipasa y aumento de la fosfatasa alcalina.

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

Las reacciones adversas más frecuentes que dieron origen a la discontinuación permanente fueron insuficiencia respiratoria (1,4%), disnea (0,7%), infarto de miocardio (0,7%), efectos cognitivos (0,7%) y efectos sobre el estado de ánimo (0,7%). Aproximadamente 48% de los pacientes debió interrumpir la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron origen a interrupciones de la dosis fueron edema (7%), hipertrigliceridemia (6%), neuropatía periférica (5%), efectos cognitivos (4,4%), aumento de la lipasa (3,7%), hipercolesterolemia (3,4%), efectos sobre el estado de ánimo (3,1%), disnea (2,7%), neumonía (2,7%) e hipertensión (2,0%). Aproximadamente 24% de los pacientes requirieron al menos 1 reducción de la dosis a causa de las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron origen a reducciones de la dosis fueron edema (6%), neuropatía periférica (4,7%), efectos cognitivos (4,1%) y efectos sobre el estado de ánimo (3,1%).
En las tablas 5 y 6 se resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio comunes, respectivamente, en los pacientes tratados con LORBRENA en el Estudio B7461001.

Tabla 5 Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes del estudio B7461001*

Reacción adversa	**LORBRENA (N=295)**	
	Todos los grados (%)	**Grados 3 o 4 (%)**
Psiquiátricas		
Efectos sobre el estado de ánimo[a]	23	1,7
Sistema nervioso		
Neuropatía periférica[b]	47	2,7
Efectos cognitivos[c]	27	2,0
Cefalea	18	0,7
Mareos	16	0,7
Efectos sobre el habla[d]	12	0,3
Efectos sobre el sueño[e]	10	0
Respiratorias		
Disnea	27	5,4
Tos	18	0
Oculares		
Trastornos de la visión[f]	15	0,3
Gastrointestinales		
Diarrea	22	0,7
Náuseas	18	0,7
Estreñimiento	15	0
Vómitos	12	1
Osteomusculares y tejido conjuntivo		
Artralgia	23	0,7
Mialgia[g]	17	0
Dolor de espalda	13	0,7
Dolor de extremidades	13	0,3

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

DUPLICADO

Reacción adversa	LORBRENA (N=295)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Generales		
Edema[h]	57	3,1
Fatiga[i]	26	0,3
Aumento de peso	24	4,4
Pirexia	12	0,7
Infecciones		
Infección respiratoria alta[j]	12	0
Piel		
Erupción[k]	14	0,3

* Las reacciones adversas se calificaron usando los CTCAE del NCI versión 4.0
Abreviaturas: CTCAE del NCI: Criterios Terminológicos comunes para Eventos Adversos [*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)] del Instituto Nacional del Cáncer [*National Cancer Institute* (NCI)]; SOC: Clase de sistema orgánico
[a] Efectos sobre el estado de ánimo (tales como trastornos afectivos, labilidad afectiva, agresión, agitación, ansiedad, depresión anímica, depresión, euforia, irritabilidad, manía, alteración del estado de ánimo, cambios de estado de ánimo, cambios de personalidad, estrés, ideación suicida)
[b] Neuropatía periférica (incluso sensación de ardor, síndrome del túnel carpiano, disestesia, hormigueo, trastornos para caminar, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía sensorial periférica, alteraciones sensoriales)
[c] Efectos cognitivos (incluso eventos provocados por trastornos del SOC sistema nervioso: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental y también eventos del SOC trastornos psiquiátricos; déficit de atención/trastorno de hiperactividad, estado confusional, delirio, desorientación, trastorno de la lectura.
[d] Efectos sobre el habla (incluso afasia, disartria, habla lenta, trastorno del habla
[e] Efectos sobre el sueño (incluso sueños anormales, insomnio, pesadillas, alteraciones del sueño, hablar dormido, sonambulismo)
[f] Trastornos de la visión (incluso ceguera, diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, reducción de la agudeza visual, deterioro de la visión, moscas volantes
[g] Mialgia (incluso dolor osteomuscular, mialgia)
[h] Edema (incluso edema, edema periférico, edema de párpados, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema periorbital, inflamación periférica, inflamación)
[i] Fatiga (incluso astenia, fatiga)
[j] Infección respiratoria alta (incluso infección respiratoria alta por hongos, infección respiratoria alta, infección respiratoria alta viral)
[k] Erupción (incluso dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción).
Otras reacciones adversas clínicamente significativas que se registraron con una incidencia entre 1% y 10% fueron alucinaciones (7%).

Tabla 6 Empeoramiento de los valores de laboratorio que se observaron en ≥ 20% de los pacientes del estudio B7461001*

Anormalidad de laboratorio	LORBRENA	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)

IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

DUPLICADO

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

* Los grados se basan en los CTCAE del NCI, versión 4.0
Abreviaturas: ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa; CTCAE del NCI= Criterios Terminológicos comunes para Eventos Adversos [*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)] del Instituto Nacional del Cáncer [*National Cancer Institute* (NCI)].
N=cantidad de pacientes que tuvieron, al menos, una evaluación de un parámetro de interés durante el estudio.
[a]N=292
[b]N=293
[c]N=291
[d]N=290
[e]N=284

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:
http://sistemas.anamt.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIS
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

TOXICOLOGÍA PRECLINICA
Carcinogenesis, mutagenesis y deterioro de la fertilidad
No se llevaron a cabo estudios de carcinogenia con lorlatinib. Lorlatinib fue aneugénico en un ensayo *in vitro* en células linfoblastoides TK6 humanas y positivo para la formación de micronúcleos *in vivo* en la médula ósea de ratas. Lorlatinib no fue mutágeno en un ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) *in vitro*.
No se llevaron a cabo estudios específicos de fertilidad con lorlatinib. Las observaciones en los órganos reproductores masculinos surgieron en estudios de toxicidad de dosis repetidas e incluyeron menor peso de testículos, epidídimo y próstata, degeneración/atrofia de los túbulos testiculares, atrofia prostática e inflamación del epidídimo con 15 mg/kg/día y 7 mg/kg/día en ratas y perros, respectivamente (aproximadamente, 8 y 2 veces, respectivamente, la exposición

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

DUPLICADO

humana con la dosis recomendada de 100 mg sobre la base del ABC). Los efectos sobre los órganos reproductores masculinos fueron reversibles.

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

ESTUDIOS CLÍNICOS
NSCLC metastásico positivo para ALK previamente tratado con un inhibidor de la quinasa ALK
Se demostró la eficacia de LORBRENA en un subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón no de células pequeñas (NSCLC) metastásico positivo para ALK previamente tratados con uno o más inhibidores de la quinasa ALK que se enrolaron en un estudio no aleatorizado, de búsqueda de dosis, múltiples cohortes y multicéntrico para estimar la actividad (Estudio 7461001; NCT01970865). Los pacientes incluidos en este subgrupo debían tener enfermedad metastásica, con al menos 1 lesión de referencia mensurable de acuerdo con los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)] versión 1.1 (v.1.1), estado funcional del ECOG de 0 a 2, y reorganización documentada de la ALK en el tejido tumoral determinada mediante un ensayo de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o inmunohistoquímica (ICH), y debían recibir 100 mg de LORBRENA por vía oral una vez al día. Fueron elegibles los pacientes con metástasis asintomáticas en el SNC, incluso los pacientes que tomaban unan dosis estable o decreciente de esteroide dentro de las 2 semanas previas al ingreso al estudio. Se excluyó a los pacientes con enfermedades psiquiátricas graves, agudas o crónicas, tales como ideación o conducta suicida. Además, para los pacientes con NSCLC metastásico positivo para ALK, se especificó el grado y el tipo del tratamiento previo de cada cohorte en particular (ver la Tabla 1). Las principales medidas del resultado fueron la tasa de respuesta global (ORR) y la ORR intracraneal de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 evaluada por un comité de Revisión Central Independiente [*Independent Central Review* (ICR)]. Se combinaron los datos de todos los subgrupos enumerados en la Tabla 1. Otras medidas del resultado de la eficacia fueron la duración de la respuesta (DOR) y la DOR intracraneal.
Se enroló a un total de 215 pacientes en los subgrupos de la Tabla 1. La distribución de los pacientes por tipo y grado del tratamiento previo se incluye en la Tabla 1. Las características demográficas de los 215 pacientes fueron: 59% mujeres, 51% de raza blanca, 34% de raza asiática, y la mediana de edad fue de 53 años (29 a 85 años), con un 18% de pacientes ≥ 65 años. El estado funcional del ECOG al inicio fue 0 o 1 en 96% de los pacientes. Todos los pacientes tenían enfermedad metastásica y 95% tenían adenocarcinoma. Un 69% de los pacientes tenían metástasis cerebrales identificadas mediante ICR; de estos, 60% habían recibido previamente radiación en el cerebro y 60% (n=89) tenían enfermedad mensurable según la ICR.

Tabla 1 Grado del tratamiento previo en el subgrupo de pacientes con NSCLC metastásico positivo para ALK previamente tratados en el Estudio B7461001

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

Abreviaturas: ALK=quinasa de linfoma anaplásico; NSCLC= cáncer de pulmón no de células pequeñas
[a] Quimioterapia administrada para le enfermedad metastásica

Los resultados de la eficacia del Estudio B7461001 se resumen en las Tablas 2 y 3.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

DUPLICADO

Tabla 2 Resultados de la eficacia del Estudio B7461001

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

Abreviaturas: CI= Intervalo de confianza; N=cantidad de pacientes
[a] Por Revisión Central Independiente;
[b] Usando el método exacto en base a la distribución binomial
[c] Estimado según el método de Kaplan Meier

En la Tabla 3 se resumen una evaluación de la ORR intracraneal y la duración de la respuesta en las metástasis en el SNC del subgrupo de 89 pacientes del Estudio B7461001 con lesiones iniciales en el SNC mesurables de acuerdo con los criterios RECIST v1.1. De estos, 56 (63%) pacientes recibieron radiación previa en el cerebro, incluso 42 pacientes (47%) que completaron la radioterapia en el cerebro al menos 6 meses antes de comenzar el tratamiento con LORBRENA.

Tabla 3 Tasa de respuesta intracraneal en pacientes con lesiones intracraneales mensurables en el Estudio B7461001

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

Abreviaturas: CI= Intervalo de confianza; N=cantidad de pacientes; NR=No alcanzada
[a] Por Revisión Central Independiente;
[b] Usando el método exacto en base a la distribución binomial
[c] Estimado según el método de Kaplan Meier

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

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

PRESENTACIONES
Lorbrena 25mg se presenta en envases que contienen con 30 comprimidos recubiertos
Lorbrena 100mg se presenta en envases que contienen con 30 comprimidos recubiertos

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

DUPLICADO

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

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

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals, LLC, Vega Baja, Puerto Rico, Estados Unidos de América. y/o alternativamente Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Procedencia: Alemania y/o Bélgica y/o alternativamente Puerto Rico, Estados Unidos de América

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

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha última revisión:
LPD: 02 NOV 2018

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

TRIPLICADO

LORBRENA
LORLATINIB
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada

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

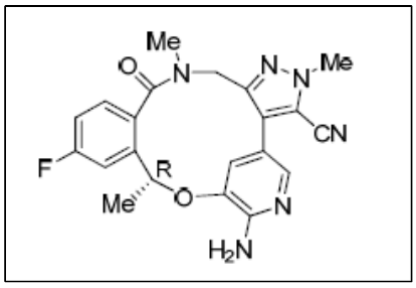
COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de LORBRENA 25 mg contiene:
LORLATINIB 25 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 143.325 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 71.675 mg, Almidón Glicolato Sódico 7.500 mg, Estearato de Magnesio 2.500 mg, Opadry II 33G200010 Marrón (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 7.500 mg.

Cada comprimido recubierto de LORBRENA 100 mg contiene:
LORLATINIB 100 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 355.540 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 177.800 mg, Almidón Glicolato Sódico 20.000 mg, Estearato de Magnesio 13.330 mg, Opadry II 33G200003 Lavanda (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 20.000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico, código ATC: L01XE44

INDICACIONES
LORBRENA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés) cuya enfermedad haya progresado con el tratamiento con:
- crizotinib y al menos otro tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica; o
- alectinib como primer tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica; o
- ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
DESCRIPCIÓN
LORBRENA (lorlatinib) es un inhibidor de la quinasa para administración oral. La fórmula molecular es $C_{21}H_{19}FN_6O_2$ (forma anhidra) y tiene un peso molecular de 406,31 daltons. El nombre químico es (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11] benzoxadiazaciclotetradecina-3-carbonitrilo.



IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

TRIPLICADO

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

FARMACOLOGIA CLÍNICA
Mecanismo de acción
Lorlatinib es un inhibidor de la quinasa que tiene actividad *in vitro* contra las quinasas ALK y ROS1, como también contra las TYK1, FER, FPS, TRKA, TRKB, TRKC, FAK, FAK2 y ACK. Lorlatinib demostró tener actividad *in vitro* contra múltiples formas mutantes de la enzima ALK, incluso algunas mutaciones detectadas en tumores en el momento de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con crizotinib y otros inhibidores de la ALK.
En ratones a los que se les habían implantado por vía subcutánea tumores que tenían fusiones del gen EML4 con ALK variante 1 o mutaciones de la ALK, incluso las mutaciones G1202R e I1171T detectadas en los tumores en el momento de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con inhibidores de la ALK, la administración de lorlatinib tuvo actividad antitumoral. Lorlatinib también demostró tener actividad antitumoral y prolongó la supervivencia en ratones que tenían implantes intracraneales de líneas de células de tumores impulsados por la ALK EML4. La actividad antitumoral general de lorlatinib en modelos *in vivo* fue dependiente de la dosis y se correlaciono con la inhibición de la fosforilación.

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

Electrofisiología cardíaca
En 295 pacientes tratados con LORBRENA con la posología recomendada de 100 mg una vez al día a los que se les realizó un ECG en el Estudio B7461001, el cambio medio máximo respecto del nivel inicial para el intervalo PR fue de 15,4 ms (intervalo de confianza [IC] del 90% bilateral 19,4 ms). Entre los 284 pacientes con un intervalo PR < 200 ms al inicio, 15% tuvo una prolongación del intervalo PR de ≥ 200 ms después de iniciar el tratamiento con LORBRENA. La prolongación del intervalo PR se produjo de manera dependiente de la dosis. Se observó bloqueo auriculoventricular en 1% de los pacientes.
En 275 pacientes que recibieron LORBRENA con la posología recomendada en la parte destinada a estimar la actividad en el Estudio B7461001, no se detectaron incrementos medios importantes respecto del nivel inicial en el intervalo QTcF (es decir, > 20 ms).

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

Absorción
La mediana de la $T_{máx}$ de lorlatinib fue 1,2 horas (0,5 a 4 horas) después de la administración de una dosis única oral de 100 mg y 2 horas (0,5 a 23 horas) después de la administración de 100 mg por vía oral una vez al día en estado estacionario.
A biodisponibilidad absoluta es 81% (IC del 90% 86,2%) después de la administración oral, comparada con la administración intravenosa.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

TRIPLICADO

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

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

Eliminación
La semivida plasmática ($t_{1/2}$) de lorlatinib fue de 24 horas (40%) después de una dosis oral única de 100 mg de LORBRENA. El clearance oral medio (CL/F) fue de 11 l/h (35%) después de una dosis oral única de 100 mg y aumentó a 18 l/h (30%) en estado estable, lo que indica una autoinducción.

Metabolismo
In vitro, lorlatinib se metaboliza, principalmente a través del CYP3A4 y de la enzima UGT1A4, con un aporte menor del CYP2C8, CYP2C19 CYP3A5 y la UGT1A3.
En plasma, un metabolito ácido benzoico (M8) de lorlatinib, que es el resultado de la descomposición oxidativa de los enlaces amida y éter aromático, representó el 21% de la radioactividad circulante en un estudio de equilibrio de masas [^{14}C]. El metabolito de la descomposición oxidativa, M8, es farmacológicamente inactivo.

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

Poblaciones específicas
No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de lorlatinib en función de la edad (19 a 85 años), el sexo, la raza/grupo étnico, el peso corporal, el deterioro renal leve o moderado (CLcr30 a 89 ml/min), el deterioro hepático leve (bilirrubina total ≤ LSN y AST > LSN o bilirrubina total > 1,5 × LSN y cualquier nivel de AST), o fenotipos de metabolizador para el CYP3A5 y el CYP2C19. Se desconocer el efecto de deterioro hepático grave o del deterioro renal grave en la farmacocinética de lorlatinib [ver *Uso en poblaciones específicas*].

Estudios de interacción medicamentosa
Estudios clínicos
Efecto de los inductores del CYP3A sobre lorlatinib
Veinte sujetos sanos recibieron rifampina, un inductor fuerte del CYP3A que también activa el PXR, 600 mg una vez al día durante 8 días (Días 1 a 8) y una dosis única oral de 100 mg de LORBRENA el Día 8. La coadministración de rifampina con LORBRENA redujo el ABC_{inf} media de lorlatinib un 85% y la $C_{máx}$ en un 76%. Se produjeron aumentos de grado 2 a 4 de la ALT y la AST dentro de los 3 días. Se observaron aumentos de grado 4 de la ALT o la AST en el 50%, aumentos de grado 3 de la ALT o la AST en 33% y aumentos de grado 2 de la ALT o la AST en 8% de los sujetos. La ALT y la AST volvieron a los límites normales dentro del término de 7 a 34 días (mediana 15 días). Se desconoce el efecto del uso concomitante de inductores moderados del CYP3A sobre la farmacocinética de lorlatinib o sobre el riesgo de hepatotoxicidad con el uso concomitante de inductores moderados del CYP3A [ver *Interacciones medicamentosas*].

Efecto de los inhibidores fuertes del CYP3A sobre lorlatinib

IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT
María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

TRIPLICADO

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

Efecto de lorlatinib sobre los sustratos del CYP3A
LORBRENA, con un régimen de 150 mg por vía oral una vez al día durante 15 días, redujo el ABC_{inf} un 64% y la $C_{máx}$ un 50% de una única dosis oral de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) [ver *Interacciones medicamentosas*].

Efecto de los agentes antiácidos sobre lorlatinib
EL uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones, rabeprazol, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de lorlatinib.

Estudios in vitro
Efecto de lorlatinib sobre las enzimas CYP
Los estudios *in vitro* indican que lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo y también inductor del CYP3A y que activa el PXR, cuyo efecto neto *in vivo* es la inducción. Lorlatinib induce el CYP2B6 y activa el receptor constitutivo de androstano (CAR) humano. Lorlatinib y el principal metabolito circulante, M8, no inhiben los CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6. EL M8 no inhibe el CYP3A.
EL M8 no induce los CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A.

Efectos de lorlatinib en la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT)
Lorlatinib y el M8 no inhiben las UGT1A1, UGT1A4, UG1A6, UGT1A9, UGT2B7 ni UGTB15.

Efecto de lorlatinib sobre los transportadores
Lorlatinib inhibe la glucoproteína P (P-gp), el transportador de cationes orgánicos (OCT)1, el transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)1, y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) en el intestino. Lorlatinib no inhibe el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3, OAT1, OCT2, MATE2K ni la BCRP. EL M8 no inhibe la P-gp, la BCRP, OATP1B1, PATP1B3, OAT1, AT3, OCT1, OCT2, MATE1 ni MATE2K.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Dosis recomendada
La dosis recomendada de LORBRENA es de 100 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable [ver *Farmacología clínica*].
Los comprimidos se deben ingerir enteros. No se los debe masticar, triturar ni partir. No ingiera los comprimidos si están rotos, quebrados o, en definitiva, si no están intactos.
Tome LORBRENA todos los días a la misma hora. Si olvida una dosis, tome la dosis que no tomó, a menos que deba tomar la siguiente dosis dentro de las 4 horas. No tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis que no tomó.
No tome una dosis adicional si vomita después de tomar LORBRENA, pero continúe con la siguiente dosis programada.

Modificaciones de la dosis a causa de reacciones adversas
Las reducciones de la dosis que se recomiendan son:
- Primera reducción de la dosis: 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

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

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.
IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT

TRIPLICADO

En la Tabla 4 se observan las modificaciones de la posología de LORBRENA a causa de reacciones adversas.

Tabla 4 Modificaciones recomendadas de la posología de LORBRENA a causa de reacciones adversas

Reacción adversa[a]	**Modificaciones de la posología**
Efectos sobre el sistema nervioso central [ver *Advertencias y precauciones*]	
Grado 1	Continuar con la misma dosis o suspender la dosis hasta la recuperación al nivel inicial. Reanudar LORBRENA con la misma dosis o con una dosis reducida.
Grado 2 O grado 3	Suspender la dosis hasta la recuperación de Grado 0 o 1. Reanudar LORBRENA con una dosis reducida.
Grado 4	Discontinuar permanentemente LORBRENA
Hiperlipidemia [ver *Advertencias y precauciones*]	
Hipercolesterolemia Grado 4 O Hipertrigliceridemia Grado 4	Suspender LORBRENA hasta la recuperación de la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia a Grado 2 o inferior. Reanudar LORBRENA con la misma dosis. En caso de recurrencia de la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia graves, reanudar LORBRENA con una dosis reducida.
Bloqueo auriculoventricular (AV) [ver *Advertencias y precauciones*]	
Bloqueo AV de segundo grado	Suspender LORBRENA hasta que el intervalo PR sea inferior a 200 ms. Reanudar LORBRENA con una dosis reducida.
Primera ocurrencia de bloqueo AV	Suspender LORBRENA hasta • que se coloque un marcapasos o • que el intervalo PR sea inferior a 200 mg Si se coloca un marcapasos, reanudar LORBRENA con la misma dosis. Si no se coloca un marcapasos, reanudar LORBRENA con una dosis reducida.
Bloque AV completo recurrente	Colocar un marcapasos o discontinuar LORBRENA en forma permanente.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis [ver *Advertencias y precauciones*]	
EPI/neumonitis de cualquier grado relacionada con la enfermedad	Discontinuar LORBRENA en forma permanente.
Otras reacciones adversas	
Grado 1 o grado 2	Continuar LORBRENA con la misma dosis o con una dosis reducida.
Grado 3 o grado 4	Suspender LORBRENA hasta que se resuelvan los síntomas hasta menor o igual al Grado 2 o nivel inicial. Reanudar LORBRENA a dosis reducida

Abreviatura: AV = auriculoventricular - [a] Grado basado en los Criterios Terminológicos comunes para Eventos Adversos [*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)] del Instituto Nacional del Cáncer [*National Cancer Institute* (NCI)] versión 4.0

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

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

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

TRIPLICADO

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

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Riesgo de hepatotoxicidad seria con el uso concomitante de inductores fuertes del CYP3A
Se produjo hepatotoxicidad grave en 10 de 12 sujetos sanos que recibieron una dosis única de LORBRENA con múltiples dosis diarias de rifampina, un inductor fuerte del CYP3A. Se observaron incrementos de grado 4 de la alanina aminotransferasa (ALT) o la aspartato aminotransferasa (AST) en 50% de los sujetos, incrementos de grado 3 de la ALT o la AST en 33% de los sujetos e incrementos de grado 2 de la ALT o la AST en 8% de los sujetos. Los incrementos de la ALT o la AST se produjeron dentro de los 3 días y volvieron a los límites normales después de una mediana de 15 días (7 a 34 días); la mediana del tiempo hasta la recuperación fue de 18 días en los sujetos con incrementos de grado 3 o 4 de la ALT o la AST y de 7 días en los sujetos con incrementos de grado 2 de la ALT o la AST.
LORBRENA está contraindicado en pacientes que toman inductores fuertes del CYP3A. Se deben discontinuar los inductores del CYP3A durante 3 semividas plasmáticas del inductor fuerte del CYP3A antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA.
Se debe evitar el uso concomitante de LORBRENA con inductores moderados del CYP3A. Si el uso concomitante de inductores moderados del CYP3A es inevitable, se deben monitorear la AST, la ALT y la bilirrubina 48 horas antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA y, como mínimo 3 veces durante la primera semana después de iniciar el tratamiento con LORBRENA.
Dependiendo de la importancia relativa de cada fármaco, se debe discontinuar LORBRENA o el inductor del CYP3A por la hepatotoxicidad de grado 2 o superior persistente [ver *Farmacología clínica*].

Efectos sobre el sistema nervioso central
Se puede producir un amplio espectro de efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) en los pacientes que toman LORBRENA. Entre ellos, pueden observarse convulsiones, alucinaciones y alteraciones de la función cognitiva, del estado de ánimo (incluso ideación suicida), del habla, del estado mental y del sueño. En general, se observaron efectos sobre el SNC en 54% de los pacientes tratados con LORBRENA [ver *Reacciones adversas*]. Se produjeron efectos cognitivos en 29% de los 332 pacientes tratados con cualquier dosis de LORBRENA en el estudio B7461001; 2,1% de estos eventos fueron graves (grado 3 o 4). Se produjeron efectos sobre el estado de ánimo en 24% de los pacientes; 18% de estos eventos fueron graves. Se produjeron efectos sobre el habla en 14% de los pacientes; 0,3% de estos eventos fueron graves. Se produjeron alucinaciones en 7% de los pacientes; 0,6% de estos eventos fueron graves. Se produjeron alteraciones del estado mental en 2,1% de los pacientes; 1,8% de estos eventos fueron graves. Se produjeron convulsiones en 3% de los pacientes, a veces en conjunción con otros hallazgos neurológico. Se produjeron trastornos del sueño en 10% de los pacientes. La mediana hasta la primera manifestación de cualquier efecto sobre el SNC fue 1,2 meses (1 día a 1,7 años). En general, 1,5% de los pacientes requirió la discontinuación permanente de LORBRENA a causa de un efecto sobre el SNC, 9% requirió la discontinuación temporaria y 8% requirió una reducción de la dosis.
Se debe suspender y reanudar la administración con la misma dosis o con una dosis reducida o discontinuar en forma permanente LORBRENA en función de la gravedad [ver *Posología y administración*].

Hiperlipidemia

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

TRIPLICADO

Se pueden producir aumentos del colesterol y los triglicéridos séricos en los pacientes tratados con LORBRENA [ver *Reacciones adversas*]. Se produjeron aumentos de grado 3 y 4 del colesterol total en 17% y aumentos de grado 3 o 4 de los triglicéridos en 17% de los 332 pacientes tratados con LORBRENA en el estudio B7461001. La mediana del tiempo hasta la manifestación fue 15 días tanto para la hipercolesterolemia como para la hipertrigliceridemia. Aproximadamente, 7% de los pacientes requirió la discontinuación temporal y 3% requirió una reducción de la dosis de LORBRENA a causa del incremento del colesterol y de los triglicéridos. Ochenta por ciento de los pacientes debió comenzar a tomar medicamentos hipolipemiantes, con una mediana de tiempo hasta el comienzo de esa medicación de 21 días.
Se debe iniciar o aumentar la dosis de agentes hipolipemiantes en los pacientes con hiperlipidemia. Se deben monitorear el colesterol y los triglicéridos séricos antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA, 1 y 2 meses después de iniciar el tratamiento con LORBRENA y, posteriormente, en forma periódica. En la primera ocurrencia, se debe suspender y reanudar con la misma dosis; en caso de recurrencia, se debe reanudar con la misma dosis o con una dosis reducida de LORBRENA en función de la gravedad [ver *Posología y administración*].

Bloqueo auriculoventricular
Se pueden producir una prolongación del intervalo PR y bloqueo auriculoventricular (AV) en los pacientes tratados con LORBRENA [ver *Reacciones adversas*, *Farmacología clínica*]. En 295 pacientes tratados con una dosis de 100 mg de LORBRENA por vía oral una vez al día en el estudio B7461001 a quienes se les había realizado un electrocardiograma (ECG) al inicio, 1% tuvo bloqueo AV y 0,3% tuvo un bloqueo AV de grado 3 y se le tuvo que colocar un marcapasos.
Se debe monitorear el ECG antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA y, posteriormente, en forma periódica. Asimismo, se debe suspender y reanudar con una dosis reducida o con la misma dosis en los pacientes a los que se les coloque un marcapasos. Se debe discontinuar el tratamiento en forma permanente en caso de recurrencia en pacientes que tengan marcapasos [ver *Posología y administración*].

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis
Con el tratamiento con LORBRENA pueden aparecer reacciones adversas pulmonares, tales como enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis, con riesgo de muerte. Se produjo EPI/neumonitis en 1,5% de los pacientes tratados con cualquier dosis de LOBRENA en el estudio B7461001, incluso EPI/neumonitis grado 3 o 4 en 1,2% de los pacientes. Un paciente (0,3%) discontinuó LORBRENA a causa de la EPI/neumonitis.
Se debe investigar de inmediato a cualquier paciente que presente empeoramiento de los síntomas respiratorios, que pueden ser indicativos de EPI/neumonitis (p.ej., disnea, tos y fiebre), para intentar detectar la presencia de EPI/neumonitis. Se debe suspender de inmediato el tratamiento con LORBRENA en los pacientes con sospecha de EPI/neumonitis. Se debe discontinuar permanentemente la administración de LORBRENA para el tratamiento de EPI/neumonitis relacionadas con el tratamiento, cualquiera sea su gravedad [ver *Posología y administración*].

Toxicidad embriofetal
Sobre la base de las conclusiones de los estudios en animales y su mecanismo de acción LORBRENA puede causar daño fetal si se lo administra a una mujer embarazada. La administración de lorlatinib por sonda nasogástrica a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis produjo malformaciones, aumento de las pérdidas posteriores a la implantación y aborto con concentraciones maternas iguales o inferiores a la exposición humana con la dosis recomendada de 100 mg una vez al día sobre la base del área bajo la curva (ABC).
Se les debe advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Se les debe advertir a las mujeres con capacidad de concebir que usen un método anticonceptivo no hormonal eficaz, ya que LORBRENA puede hacer que los anticonceptivos hormonales pierdan su eficacia, durante el tratamiento con LORBRENA y, al menos, durante los 6 meses posteriores a la última dosis. Se les debe advertir a los hombres que tengan parejas de sexo femenino con capacidad de concebir que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con LORBRENA y

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

TRIPLICADO

durante los 3 meses posteriores a la última dosis [ver *Interacciones*, *Uso en poblaciones específicas*, *Toxicología preclínica*].

INTERACCIONES

Efecto de otros fármacos sobre LORBRENA

Efecto de los inductores del CYP3A

El uso concomitante de LORBRENA con un inductor fuerte del CYP3A redujo las concentraciones plasmáticas del lorlatinib, y esto puede reducir la eficacia de LORBRENA. No se ha estudiado el efecto del uso concomitante de LORBRENA con un inductor moderado del CYP3A sobre las concentraciones plasmáticas del lorlatinib.

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

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

Se debe evitar el uso concomitante de LORBRENA con inductores moderados del CYP3A. Si el uso concomitante de inductores moderados del CYP3A es inevitable, se deben monitorear la ALT, la AST y la bilirrubina de la manera recomendada [ver *Posología y Administración*, *Advertencias y precauciones*, *Farmacología clínica*].

Efecto de los inhibidores fuertes del CYP3A

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

Efecto de LORBRENA sobre otros fármacos

Sustratos del CYP3A

El uso concomitante de LORBRENA reduce la concentración de los sustratos del CP3A [ver *Farmacología clínica* (12.3)], y esto puede reducir la eficacia de estos sustratos. Se debe evitar el uso concomitante de LORBRENA con sustratos del CYP3A, ya que cualquier cambio mínimo en la concentración puede dar origen a fallas terapéuticas serias. Si el uso concomitante es inevitable, se debe aumentar la dosis del sustrato del CYP3A de acuerdo con el rótulo aprobado del producto.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del riesgo

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

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

TRIPLICADO

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

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

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

Mujeres y hombres con potencial reproductivo
Pruebas de embarazo
Se debe verificar que las mujeres con potencial reproductivo no estén embarazadas antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA [ver *Uso en poblaciones específicas*].

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

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

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

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

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

TRIPLICADO

Uso pediátrico
No se han establecido la seguridad ni la eficacia de LORBRENA en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico
De los 295 pacientes del estudio B461001 tratados con 100 mg de LORBRENA por vía oral una vez al día, 15% tenían 65 años de edad o más. Si bien los datos son limitados, no se observaron diferencias de importancia clínica en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes más jóvenes.

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

Deterioro de la función renal
No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con deterioro leve o moderado de la función renal (clearance de creatinina [CLcr] 30 a 89 ml/min estimado mediante el método de Cockroft-Gault). No se estableció la dosis recomendada de LORRENA para pacientes con deterioro grave de la función renal [ver *Farmacología clínica*].

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas están descriptas en otras secciones del rótulo:
- Riesgo de hepatotoxicidad seria con el uso de inductores fuertes del CYP3A [ver *Advertencias y precauciones*].
- Efectos sobre el sistema nervioso central [ver *Advertencias y precauciones*]
- Hiperlipidemia [ver *Advertencias y precauciones*]
- Bloqueo auriculoventricular [ver *Advertencias y precauciones*]
- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis [ver *Advertencias y precauciones*]

Experiencia en estudios clínicos
Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variables, las tasas de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica.
Los datos de la sección Advertencias y precauciones reflejan la exposición a LORBRENA en 332 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, positivo para ALK o positivo para ROS1, enrolados en un estudio de múltiples cohortes, multinacional, no comparativo, de búsqueda de dosis y estimación de la actividad (Estudio B7461001) que recibieron LORBRENA en dosis de 10 mg a 200 mg diarios en una dosis o en dosis divididas.
Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a LORBRENA en 295 pacientes con NSCLC metastásico positivo para ALK o positivo para ROS1 que recibieron 100 mg de LORBENA por vía oral una vez al día en el Estudio B7461001. La mediana de la duración de la exposición a LORBRENA fue de 12,5 meses (1 día a 35 meses) y 52% recibieron LORBRENA durante ≥ 12 meses. Las características de los pacientes fueron una mediana de edad de 53 años (19 a 85 años), edad ≥ 65 años (18%), sexo femenino (58%), raza blanca (49%), asiáticos (37%) y estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este [*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG] de 0 o 1 (96%).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20%) fueron edema, neuropatía periférica, efectos cognitivos, disnea, fatiga, aumento de peso, artralgia, efectos sobre el estado de ánimo y diarrea; las anormalidades de laboratorio más frecuentes (≥ 20%) fueron hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, anemia, hiperglucemia, aumento de la AST,

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT

TRIPLICADO

hipoalbuminemia, aumento de la ALT, aumento de la lipasa y aumento de la fosfatasa alcalina.

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

Las reacciones adversas más frecuentes que dieron origen a la discontinuación permanente fueron insuficiencia respiratoria (1,4%), disnea (0,7%), infarto de miocardio (0,7%), efectos cognitivos (0,7%) y efectos sobre el estado de ánimo (0,7%). Aproximadamente 48% de los pacientes debió interrumpir la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron origen a interrupciones de la dosis fueron edema (7%), hipertrigliceridemia (6%), neuropatía periférica (5%), efectos cognitivos (4,4%), aumento de la lipasa (3,7%), hipercolesterolemia (3,4%), efectos sobre el estado de ánimo (3,1%), disnea (2,7%), neumonía (2,7%) e hipertensión (2,0%). Aproximadamente 24% de los pacientes requirieron al menos 1 reducción de la dosis a causa de las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron origen a reducciones de la dosis fueron edema (6%), neuropatía periférica (4,7%), efectos cognitivos (4,1%) y efectos sobre el estado de ánimo (3,1%).
En las tablas 5 y 6 se resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio comunes, respectivamente, en los pacientes tratados con LORBRENA en el Estudio B7461001.

Tabla 5 Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes del estudio B7461001*

Reacción adversa	LORBRENA (N=295)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Psiquiátricas		
Efectos sobre el estado de ánimo[a]	23	1,7
Sistema nervioso		
Neuropatía periférica[b]	47	2,7
Efectos cognitivos[c]	27	2,0
Cefalea	18	0,7
Mareos	16	0,7
Efectos sobre el habla[d]	12	0,3
Efectos sobre el sueño[e]	10	0
Respiratorias		
Disnea	27	5,4
Tos	18	0
Oculares		
Trastornos de la visión[f]	15	0,3
Gastrointestinales		
Diarrea	22	0,7
Náuseas	18	0,7
Estreñimiento	15	0
Vómitos	12	1
Osteomusculares y tejido conjuntivo		
Artralgia	23	0,7
Mialgia[g]	17	0
Dolor de espalda	13	0,7
Dolor de extremidades	13	0,3

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

TRIPLICADO

Reacción adversa	LORBRENA (N=295)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Generales		
Edema[h]	57	3,1
Fatiga[i]	26	0,3
Aumento de peso	24	4,4
Pirexia	12	0,7
Infecciones		
Infección respiratoria alta[j]	12	0
Piel		
Erupción[k]	14	0,3

* Las reacciones adversas se calificaron usando los CTCAE del NCI versión 4.0
Abreviaturas: CTCAE del NCI: Criterios Terminológicos comunes para Eventos Adversos [*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)] del Instituto Nacional del Cáncer [*National Cancer Institute* (NCI)]; SOC: Clase de sistema orgánico
[a] Efectos sobre el estado de ánimo (tales como trastornos afectivos, labilidad afectiva, agresión, agitación, ansiedad, depresión anímica, depresión, euforia, irritabilidad, manía, alteración del estado de ánimo, cambios de estado de ánimo, cambios de personalidad, estrés, ideación suicida)
[b] Neuropatía periférica (incluso sensación de ardor, síndrome del túnel carpiano, disestesia, hormigueo, trastornos para caminar, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía sensorial periférica, alteraciones sensoriales)
[c] Efectos cognitivos (incluso eventos provocados por trastornos del SOC sistema nervioso: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental y también eventos del SOC trastornos psiquiátricos; déficit de atención/trastorno de hiperactividad, estado confusional, delirio, desorientación, trastorno de la lectura.
[d] Efectos sobre el habla (incluso afasia, disartria, habla lenta, trastorno del habla
[e] Efectos sobre el sueño (incluso sueños anormales, insomnio, pesadillas, alteraciones del sueño, hablar dormido, sonambulismo)
[f] Trastornos de la visión (incluso ceguera, diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, reducción de la agudeza visual, deterioro de la visión, moscas volantes
[g] Mialgia (incluso dolor osteomuscular, mialgia)
[h] Edema (incluso edema, edema periférico, edema de párpados, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema periorbital, inflamación periférica, inflamación)
[i] Fatiga (incluso astenia, fatiga)
[j] Infección respiratoria alta (incluso infección respiratoria alta por hongos, infección respiratoria alta, infección respiratoria alta viral)
[k] Erupción (incluso dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción).
Otras reacciones adversas clínicamente significativas que se registraron con una incidencia entre 1% y 10% fueron alucinaciones (7%).

Tabla 6 Empeoramiento de los valores de laboratorio que se observaron en ≥ 20% de los pacientes del estudio B7461001*

Anormalidad de laboratorio	LORBRENA	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)

IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

TRIPLICADO

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

* Los grados se basan en los CTCAE del NCI, versión 4.0
Abreviaturas: ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa; CTCAE del NCI= Criterios Terminológicos comunes para Eventos Adversos [*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)] del Instituto Nacional del Cáncer [*National Cancer Institute* (NCI)].
N=cantidad de pacientes que tuvieron, al menos, una evaluación de un parámetro de interés durante el estudio.
[a]N=292
[b]N=293
[c]N=291
[d]N=290
[e]N=284

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:
http://sistemas.anamt.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIS
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

TOXICOLOGÍA PRECLINICA
Carcinogenesis, mutagenesis y deterioro de la fertilidad
No se llevaron a cabo estudios de carcinogenia con lorlatinib. Lorlatinib fue aneugénico en un ensayo *in vitro* en células linfoblastoides TK6 humanas y positivo para la formación de micronúcleos *in vivo* en la médula ósea de ratas. Lorlatinib no fue mutágeno en un ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) *in vitro*.
No se llevaron a cabo estudios específicos de fertilidad con lorlatinib. Las observaciones en los órganos reproductores masculinos surgieron en estudios de toxicidad de dosis repetidas e incluyeron menor peso de testículos, epidídimo y próstata, degeneración/atrofia de los túbulos testiculares, atrofia prostática e inflamación del epidídimo con 15 mg/kg/día y 7 mg/kg/día en ratas y perros, respectivamente (aproximadamente, 8 y 2 veces, respectivamente, la exposición

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

humana con la dosis recomendada de 100 mg sobre la base del ABC). Los efectos sobre los órganos reproductores masculinos fueron reversibles.

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

ESTUDIOS CLÍNICOS
NSCLC metastásico positivo para ALK previamente tratado con un inhibidor de la quinasa ALK
Se demostró la eficacia de LORBRENA en un subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón no de células pequeñas (NSCLC) metastásico positivo para ALK previamente tratados con uno o más inhibidores de la quinasa ALK que se enrolaron en un estudio no aleatorizado, de búsqueda de dosis, múltiples cohortes y multicéntrico para estimar la actividad (Estudio 7461001; NCT01970865). Los pacientes incluidos en este subgrupo debían tener enfermedad metastásica, con al menos 1 lesión de referencia mensurable de acuerdo con los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)] versión 1.1 (v.1.1), estado funcional del ECOG de 0 a 2, y reorganización documentada de la ALK en el tejido tumoral determinada mediante un ensayo de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o inmunohistoquímica (ICH), y debían recibir 100 mg de LORBRENA por vía oral una vez al día. Fueron elegibles los pacientes con metástasis asintomáticas en el SNC, incluso los pacientes que tomaban unan dosis estable o decreciente de esteroide dentro de las 2 semanas previas al ingreso al estudio. Se excluyó a los pacientes con enfermedades psiquiátricas graves, agudas o crónicas, tales como ideación o conducta suicida. Además, para los pacientes con NSCLC metastásico positivo para ALK, se especificó el grado y el tipo del tratamiento previo de cada cohorte en particular (ver la Tabla 1). Las principales medidas del resultado fueron la tasa de respuesta global (ORR) y la ORR intracraneal de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 evaluada por un comité de Revisión Central Independiente [*Independent Central Review* (ICR)]. Se combinaron los datos de todos los subgrupos enumerados en la Tabla 1. Otras medidas del resultado de la eficacia fueron la duración de la respuesta (DOR) y la DOR intracraneal.
Se enroló a un total de 215 pacientes en los subgrupos de la Tabla 1. La distribución de los pacientes por tipo y grado del tratamiento previo se incluye en la Tabla 1. Las características demográficas de los 215 pacientes fueron: 59% mujeres, 51% de raza blanca, 34% de raza asiática, y la mediana de edad fue de 53 años (29 a 85 años), con un 18% de pacientes ≥ 65 años. El estado funcional del ECOG al inicio fue 0 o 1 en 96% de los pacientes. Todos los pacientes tenían enfermedad metastásica y 95% tenían adenocarcinoma. Un 69% de los pacientes tenían metástasis cerebrales identificadas mediante ICR; de estos, 60% habían recibido previamente radiación en el cerebro y 60% (n=89) tenían enfermedad mensurable según la ICR.

Tabla 1 Grado del tratamiento previo en el subgrupo de pacientes con NSCLC metastásico positivo para ALK previamente tratados en el Estudio B7461001

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

Abreviaturas: ALK=quinasa de linfoma anaplásico; NSCLC= cáncer de pulmón no de células pequeñas
[a] Quimioterapia administrada para le enfermedad metastásica

Los resultados de la eficacia del Estudio B7461001 se resumen en las Tablas 2 y 3.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

TRIPLICADO

Tabla 2 Resultados de la eficacia del Estudio B7461001

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

Abreviaturas: CI= Intervalo de confianza; N=cantidad de pacientes
[a] Por Revisión Central Independiente;
[b] Usando el método exacto en base a la distribución binomial
[c] Estimado según el método de Kaplan Meier

En la Tabla 3 se resumen una evaluación de la ORR intracraneal y la duración de la respuesta en las metástasis en el SNC del subgrupo de 89 pacientes del Estudio B7461001 con lesiones iniciales en el SNC mesurables de acuerdo con los criterios RECIST v1.1. De estos, 56 (63%) pacientes recibieron radiación previa en el cerebro, incluso 42 pacientes (47%) que completaron la radioterapia en el cerebro al menos 6 meses antes de comenzar el tratamiento con LORBRENA.

Tabla 3 Tasa de respuesta intracraneal en pacientes con lesiones intracraneales mensurables en el Estudio B7461001

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

Abreviaturas: CI= Intervalo de confianza; N=cantidad de pacientes; NR=No alcanzada
[a] Por Revisión Central Independiente;
[b] Usando el método exacto en base a la distribución binomial
[c] Estimado según el método de Kaplan Meier

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

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

PRESENTACIONES
Lorbrena 25mg se presenta en envases que contienen con 30 comprimidos recubiertos
Lorbrena 100mg se presenta en envases que contienen con 30 comprimidos recubiertos

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

TRIPLICADO

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

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

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals, LLC, Vega Baja, Puerto Rico, Estados Unidos de América. y/o alternativamente Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Procedencia: Alemania y/o Bélgica y/o alternativamente Puerto Rico, Estados Unidos de América

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

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha última revisión:
LPD: 02 NOV 2018

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-105480302-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 27 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-69623489 Prospecto profesional de la salud - LORLATINIB

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 48 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.27 13:31:29 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.27 13:31:32 -03:00

LORBRENA
LORLATINIB
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

"CONSULTE A SU MÉDICO"

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada

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

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de LORBRENA 25 mg contiene:
LORLATINIB 25 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 143.325 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 71.675 mg, Almidón Glicolato Sódico 7.500 mg, Estearato de Magnesio 2.500 mg, Opadry II 33G200010 Marrón (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 7.500 mg.

Cada comprimido recubierto de LORBRENA 100 mg contiene:
LORLATINIB 100 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 355.540 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 177.800 mg, Almidón Glicolato Sódico 20.000 mg, Estearato de Magnesio 13.330 mg, Opadry II 33G200003 Lavanda (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 20.000 mg.

¿QUE ES LORBRENA Y PARA QUE SE UTILIZA?
LORBRENA es un medicamento que está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés) cuya enfermedad haya progresado con el tratamiento con:
• crizotinib y, al menos, otro tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica; o
• alectinib como primer tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica; o
• ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica.

ANTES DE USAR LORBRENA
No tome LORBRENA:
Si toma ciertos medicamentos llamados inductores fuertes del CYP3A. Pídale a su médico una lista de estos medicamentos si no está seguro.

Antes de tomar LORBRENA, infórmele a su médico todas las demás enfermedades que padezca, incluso si:
- está tomando otros medicamentos
- tuvo o tiene episodios de depresión o convulsiones
- tiene niveles elevados de colesterol triglicéridos en la sangre

- tiene problemas de ritmo cardíaco
- tiene problemas pulmonares o respiratorios
- está embarazada o planea quedar embarazada. LORBRENA puede causarle daño al bebé por nacer.
- Su médico le realizará una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con LORBRENA.
- Infórmele de inmediato a su médico si queda embarazada o cree que puede estar embarazada durante el tratamiento con LORBRENA.

- **Mujeres**: las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento con LORBRENA y, al menos, durante los 6 meses posteriores a la última dosis de LORBRENA. La píldora (anticonceptivos orales) y otras formas hormonales de anticoncepción pueden no ser eficaces si se usan durante el tratamiento con LORBRENA, Hable con su médico sobre las opciones de anticonceptivos que sean mejores para usted en este momento.

- **Hombres**: Los hombres que tengan parejas de sexo femenino capaces de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con LORBRENA y, al menos, durante los 3 meses posteriores a la última dosis 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 los 7 días posteriores a la última dosis. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante este tiempo.

Infórmele a su médico todos los medicamentos que tome, incluso los medicamentos de venta con receta, los medicamentos de venta libre las vitaminas y los suplementos herbales.

¿CÓMO DEBO TOMAR LORBRENA?

- Tome LORBRENA de la manera exacta en que lo indique su médico, No cambie la dosis ni deje de tomar LORBRENA, a menos que se lo diga su médico.
- Su médico puede cambiar la dosis, detener temporalmente o suspender en forma permanente el tratamiento con LORBRENA si usted tiene efectos secundarios.
- Los comprimidos se deben tomar enteros. No los mastique, triture ni parta. No ingiera los comprimidos si están rotos, quebrados o, en definitiva, si no están intactos.
- Tome LORBRENA todos los días a la misma hora.
- Puede tomar LORBRENA con las comidas o alejado de ellas.
- Si olvida una dosis, tome la dosis que no tomó ni bien lo recuerde, Pero, si es cerca del horario de la próxima dosis (dentro de las 4 horas), solo tome la siguiente dosis en el horario habitual.
- No tome una dosis adicional si vomita después de tomar LORBRENA. Tome la siguiente dosis en el horario habitual.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

LORBRENA puede causar efectos secundarios serios, tales como:

- Problemas en el hígado debido a las interacciones con otros medicamentos. Es importante saber qué medicamentos no se pueden tomar con LORBRENA.
- Problemas en las funciones del cerebro (sistema nervioso central [SNC]). Muchos pacientes tuvieron problemas con las funciones cerebrales, tales como pensar (por ejemplo, olvidos o confusión), estado de ánimo (por ejemplo, depresión), hablar, ver o escuchar cosas que no son reales (alucinaciones) y convulsiones durante el tratamiento con LORBRENA. En algunos casos, estos problemas son graves y el médico puede necesitar que deje de tomar LORBRENA.
- Aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos (lípidos) en la sangre. En la mayoría de los pacientes se produce un aumento de los niveles de lípidos en la sangre durante el tratamiento con LORBRENA.
- Si sufre un aumento de los niveles de lípidos en sangre durante el tratamiento con LORBRENA, su médico puede necesitar que comience a tomar un medicamento para bajar los niveles. Si ya está tomando un medicamento para bajar los niveles de lípidos en la sangre, su médico puede necesitar aumentar su dosis de ese medicamento.
- Su médico debe realizarle análisis de sangre para comprobar los niveles de lípidos en la sangre antes

de iniciar el tratamiento, 1 o 2 meses después de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento con LORBRENA.

- Problemas cardíacos. LORBRENA puede hacer que los latidos cardíacos sean muy lentos o anormales. Su médico debe controlarle el ritmo cardíaco (electrocardiograma [ECC]) antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA y durante el tratamiento. Infórmele inmediatamente a su médico si siente mareos, desmayos o latidos cardíacos anormales. EN algunos pacientes, estos problemas son graves y su médico puede necesitar que deje de tomar LORBRENA o que le coloquen un marcapasos.
- Problemas pulmonares. LORBRENA puede causar inflamación grave y con riesgo de muerte de los pulmones durante el tratamiento, y esto puede llevar a la muerte. Los síntomas pueden ser similares a los del cáncer de pulmón. Infórmele inmediatamente a su médico si tiene síntomas nuevos o que empeoren de problemas pulmonares, incluso dificultad para respirar, falta de aliento, tos o fiebre.

En algunos pacientes estos problemas sin graves y su médico puede necesitar que deje de tomar LORBRENA.

Los efectos secundarios más comunes de LORBRENA son:

- inflamación de los brazos, las piernas, las manos y los pies (edema)
- entumecimiento u hormigueo en las articulaciones o los brazos y las piernas (neuropatía periférica)
- dificultad para pensar o confusión
- dificultad para respirar
- cansancio (fatiga)
- aumento de peso
- dolor en las articulaciones
- cambios de ánimo, sensación de tristeza o ansiedad
- diarrea

LORBRENA puede reducir la fertilidad en los hombres. En los hombres, esto puede afectar la capacidad de tener un hijo. Hable con su médico si tiene inquietudes sobre la fertilidad.
Estos no son todos los efectos secundarios de LORBRENA. Para obtener más información, hable con su médico o farmacéutico.
Llame a su médico para solicitar asesoramiento sobre los efectos secundarios.

PRESENTACIONES
Lorbrena 25mg se presenta en envases que contienen con 30 comprimidos recubiertos
Lorbrena 100mg se presenta en envases que contienen con 30 comprimidos recubiertos

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals, Vega Baja, Puerto Rico, Estados Unidos de América. y/o alternativamente Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Procedencia: Alemania y/o Bélgica y/o alternativamente Puerto Rico, Estados Unidos de América

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza,Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:
htpp:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Fecha última revisión: _____
LPD: 02/NOV/2018

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

LORBRENA
LORLATINIB
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

"CONSULTE A SU MÉDICO"

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada

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

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de LORBRENA 25 mg contiene:
LORLATINIB 25 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 143.325 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 71.675 mg, Almidón Glicolato Sódico 7.500 mg, Estearato de Magnesio 2.500 mg, Opadry II 33G200010 Marrón (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 7.500 mg.

Cada comprimido recubierto de LORBRENA 100 mg contiene:
LORLATINIB 100 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 355.540 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 177.800 mg, Almidón Glicolato Sódico 20.000 mg, Estearato de Magnesio 13.330 mg, Opadry II 33G200003 Lavanda (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 20.000 mg.

¿QUE ES LORBRENA Y PARA QUE SE UTILIZA?
LORBRENA es un medicamento que está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés) cuya enfermedad haya progresado con el tratamiento con:
• crizotinib y, al menos, otro tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica; o
• alectinib como primer tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica; o
• ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica.

ANTES DE USAR LORBRENA
No tome LORBRENA:
Si toma ciertos medicamentos llamados inductores fuertes del CYP3A. Pídale a su médico una lista de estos medicamentos si no está seguro.

Antes de tomar LORBRENA, infórmele a su médico todas las demás enfermedades que padezca, incluso si:
- está tomando otros medicamentos
- tuvo o tiene episodios de depresión o convulsiones
- tiene niveles elevados de colesterol triglicéridos en la sangre

- tiene problemas de ritmo cardíaco
- tiene problemas pulmonares o respiratorios
- está embarazada o planea quedar embarazada. LORBRENA puede causarle daño al bebé por nacer.
- Su médico le realizará una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con LORBRENA.
- Infórmele de inmediato a su médico si queda embarazada o cree que puede estar embarazada durante el tratamiento con LORBRENA.

- **Mujeres**: las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento con LORBRENA y, al menos, durante los 6 meses posteriores a la última dosis de LORBRENA. La píldora (anticonceptivos orales) y otras formas hormonales de anticoncepción pueden no ser eficaces si se usan durante el tratamiento con LORBRENA, Hable con su médico sobre las opciones de anticonceptivos que sean mejores para usted en este momento.

- **Hombres**: Los hombres que tengan parejas de sexo femenino capaces de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con LORBRENA y, al menos, durante los 3 meses posteriores a la última dosis 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 los 7 días posteriores a la última dosis. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante este tiempo.

Infórmele a su médico todos los medicamentos que tome, incluso los medicamentos de venta con receta, los medicamentos de venta libre las vitaminas y los suplementos herbales.

¿CÓMO DEBO TOMAR LORBRENA?

- Tome LORBRENA de la manera exacta en que lo indique su médico, No cambie la dosis ni deje de tomar LORBRENA, a menos que se lo diga su médico.
- Su médico puede cambiar la dosis, detener temporalmente o suspender en forma permanente el tratamiento con LORBRENA si usted tiene efectos secundarios.
- Los comprimidos se deben tomar enteros. No los mastique, triture ni parta. No ingiera los comprimidos si están rotos, quebrados o, en definitiva, si no están intactos.
- Tome LORBRENA todos los días a la misma hora.
- Puede tomar LORBRENA con las comidas o alejado de ellas.
- Si olvida una dosis, tome la dosis que no tomó ni bien lo recuerde, Pero, si es cerca del horario de la próxima dosis (dentro de las 4 horas), solo tome la siguiente dosis en el horario habitual.
- No tome una dosis adicional si vomita después de tomar LORBRENA. Tome la siguiente dosis en el horario habitual.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

LORBRENA puede causar efectos secundarios serios, tales como:

- Problemas en el hígado debido a las interacciones con otros medicamentos. Es importante saber qué medicamentos no se pueden tomar con LORBRENA.
- Problemas en las funciones del cerebro (sistema nervioso central [SNC]). Muchos pacientes tuvieron problemas con las funciones cerebrales, tales como pensar (por ejemplo, olvidos o confusión), estado de ánimo (por ejemplo, depresión), hablar, ver o escuchar cosas que no son reales (alucinaciones) y convulsiones durante el tratamiento con LORBRENA. En algunos casos, estos problemas son graves y el médico puede necesitar que deje de tomar LORBRENA.
- Aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos (lípidos) en la sangre. En la mayoría de los pacientes se produce un aumento de los niveles de lípidos en la sangre durante el tratamiento con LORBRENA.
- Si sufre un aumento de los niveles de lípidos en sangre durante el tratamiento con LORBRENA, su médico puede necesitar que comience a tomar un medicamento para bajar los niveles. Si ya está tomando un medicamento para bajar los niveles de lípidos en la sangre, su médico puede necesitar aumentar su dosis de ese medicamento.
- Su médico debe realizarle análisis de sangre para comprobar los niveles de lípidos en la sangre antes

de iniciar el tratamiento, 1 o 2 meses después de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento con LORBRENA.

- Problemas cardíacos. LORBRENA puede hacer que los latidos cardíacos sean muy lentos o anormales. Su médico debe controlarle el ritmo cardíaco (electrocardiograma [ECC]) antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA y durante el tratamiento. Infórmele inmediatamente a su médico si siente mareos, desmayos o latidos cardíacos anormales. EN algunos pacientes, estos problemas son graves y su médico puede necesitar que deje de tomar LORBRENA o que le coloquen un marcapasos.
- Problemas pulmonares. LORBRENA puede causar inflamación grave y con riesgo de muerte de los pulmones durante el tratamiento, y esto puede llevar a la muerte. Los síntomas pueden ser similares a los del cáncer de pulmón. Infórmele inmediatamente a su médico si tiene síntomas nuevos o que empeoren de problemas pulmonares, incluso dificultad para respirar, falta de aliento, tos o fiebre.

En algunos pacientes estos problemas sin graves y su médico puede necesitar que deje de tomar LORBRENA.

Los efectos secundarios más comunes de LORBRENA son:

- inflamación de los brazos, las piernas, las manos y los pies (edema)
- entumecimiento u hormigueo en las articulaciones o los brazos y las piernas (neuropatía periférica)
- dificultad para pensar o confusión
- dificultad para respirar
- cansancio (fatiga)
- aumento de peso
- dolor en las articulaciones
- cambios de ánimo, sensación de tristeza o ansiedad
- diarrea

LORBRENA puede reducir la fertilidad en los hombres. En los hombres, esto puede afectar la capacidad de tener un hijo. Hable con su médico si tiene inquietudes sobre la fertilidad.
Estos no son todos los efectos secundarios de LORBRENA. Para obtener más información, hable con su médico o farmacéutico.
Llame a su médico para solicitar asesoramiento sobre los efectos secundarios.

PRESENTACIONES
Lorbrena 25mg se presenta en envases que contienen con 30 comprimidos recubiertos
Lorbrena 100mg se presenta en envases que contienen con 30 comprimidos recubiertos

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals, Vega Baja, Puerto Rico, Estados Unidos de América. y/o alternativamente Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Procedencia: Alemania y/o Bélgica y/o alternativamente Puerto Rico, Estados Unidos de América

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza,Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:
htpp:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Fecha última revisión: _____
LPD: 02/NOV/2018

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

LORBRENA
LORLATINIB
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

"CONSULTE A SU MÉDICO"

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada

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

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de LORBRENA 25 mg contiene:
LORLATINIB 25 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 143.325 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 71.675 mg, Almidón Glicolato Sódico 7.500 mg, Estearato de Magnesio 2.500 mg, Opadry II 33G200010 Marrón (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 7.500 mg.

Cada comprimido recubierto de LORBRENA 100 mg contiene:
LORLATINIB 100 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina 355.540 mg, Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro 177.800 mg, Almidón Glicolato Sódico 20.000 mg, Estearato de Magnesio 13.330 mg, Opadry II 33G200003 Lavanda (Hidroxipropilmetilcelulosa, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Negro y Óxido de Hierro Rojo) 20.000 mg.

¿QUE ES LORBRENA Y PARA QUE SE UTILIZA?
LORBRENA es un medicamento que está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés) cuya enfermedad haya progresado con el tratamiento con:
• crizotinib y, al menos, otro tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica; o
• alectinib como primer tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica; o
• ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la ALK para la enfermedad metastásica.

ANTES DE USAR LORBRENA
No tome LORBRENA:
Si toma ciertos medicamentos llamados inductores fuertes del CYP3A. Pídale a su médico una lista de estos medicamentos si no está seguro.

Antes de tomar LORBRENA, infórmele a su médico todas las demás enfermedades que padezca, incluso si:
- está tomando otros medicamentos
- tuvo o tiene episodios de depresión o convulsiones
- tiene niveles elevados de colesterol triglicéridos en la sangre

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

- tiene problemas de ritmo cardíaco
- tiene problemas pulmonares o respiratorios
- está embarazada o planea quedar embarazada. LORBRENA puede causarle daño al bebé por nacer.
- Su médico le realizará una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con LORBRENA.
- Infórmele de inmediato a su médico si queda embarazada o cree que puede estar embarazada durante el tratamiento con LORBRENA.

- **Mujeres**: las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento con LORBRENA y, al menos, durante los 6 meses posteriores a la última dosis de LORBRENA. La píldora (anticonceptivos orales) y otras formas hormonales de anticoncepción pueden no ser eficaces si se usan durante el tratamiento con LORBRENA, Hable con su médico sobre las opciones de anticonceptivos que sean mejores para usted en este momento.

- **Hombres**: Los hombres que tengan parejas de sexo femenino capaces de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con LORBRENA y, al menos, durante los 3 meses posteriores a la última dosis 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 los 7 días posteriores a la última dosis. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante este tiempo.

Infórmele a su médico todos los medicamentos que tome, incluso los medicamentos de venta con receta, los medicamentos de venta libre las vitaminas y los suplementos herbales.

¿CÓMO DEBO TOMAR LORBRENA?

- Tome LORBRENA de la manera exacta en que lo indique su médico, No cambie la dosis ni deje de tomar LORBRENA, a menos que se lo diga su médico.
- Su médico puede cambiar la dosis, detener temporalmente o suspender en forma permanente el tratamiento con LORBRENA si usted tiene efectos secundarios.
- Los comprimidos se deben tomar enteros. No los mastique, triture ni parta. No ingiera los comprimidos si están rotos, quebrados o, en definitiva, si no están intactos.
- Tome LORBRENA todos los días a la misma hora.
- Puede tomar LORBRENA con las comidas o alejado de ellas.
- Si olvida una dosis, tome la dosis que no tomó ni bien lo recuerde, Pero, si es cerca del horario de la próxima dosis (dentro de las 4 horas), solo tome la siguiente dosis en el horario habitual.
- No tome una dosis adicional si vomita después de tomar LORBRENA. Tome la siguiente dosis en el horario habitual.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

LORBRENA puede causar efectos secundarios serios, tales como:

- Problemas en el hígado debido a las interacciones con otros medicamentos. Es importante saber qué medicamentos no se pueden tomar con LORBRENA.
- Problemas en las funciones del cerebro (sistema nervioso central [SNC]). Muchos pacientes tuvieron problemas con las funciones cerebrales, tales como pensar (por ejemplo, olvidos o confusión), estado de ánimo (por ejemplo, depresión), hablar, ver o escuchar cosas que no son reales (alucinaciones) y convulsiones durante el tratamiento con LORBRENA. En algunos casos, estos problemas son graves y el médico puede necesitar que deje de tomar LORBRENA.
- Aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos (lípidos) en la sangre. En la mayoría de los pacientes se produce un aumento de los niveles de lípidos en la sangre durante el tratamiento con LORBRENA.
- Si sufre un aumento de los niveles de lípidos en sangre durante el tratamiento con LORBRENA, su médico puede necesitar que comience a tomar un medicamento para bajar los niveles. Si ya está tomando un medicamento para bajar los niveles de lípidos en la sangre, su médico puede necesitar aumentar su dosis de ese medicamento.
- Su médico debe realizarle análisis de sangre para comprobar los niveles de lípidos en la sangre antes

de iniciar el tratamiento, 1 o 2 meses después de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento con LORBRENA.

- Problemas cardíacos. LORBRENA puede hacer que los latidos cardíacos sean muy lentos o anormales. Su médico debe controlarle el ritmo cardíaco (electrocardiograma [ECC]) antes de iniciar el tratamiento con LORBRENA y durante el tratamiento. Infórmele inmediatamente a su médico si siente mareos, desmayos o latidos cardíacos anormales. EN algunos pacientes, estos problemas son graves y su médico puede necesitar que deje de tomar LORBRENA o que le coloquen un marcapasos.
- Problemas pulmonares. LORBRENA puede causar inflamación grave y con riesgo de muerte de los pulmones durante el tratamiento, y esto puede llevar a la muerte. Los síntomas pueden ser similares a los del cáncer de pulmón. Infórmele inmediatamente a su médico si tiene síntomas nuevos o que empeoren de problemas pulmonares, incluso dificultad para respirar, falta de aliento, tos o fiebre.

En algunos pacientes estos problemas sin graves y su médico puede necesitar que deje de tomar LORBRENA.

Los efectos secundarios más comunes de LORBRENA son:

- inflamación de los brazos, las piernas, las manos y los pies (edema)
- entumecimiento u hormigueo en las articulaciones o los brazos y las piernas (neuropatía periférica)
- dificultad para pensar o confusión
- dificultad para respirar
- cansancio (fatiga)
- aumento de peso
- dolor en las articulaciones
- cambios de ánimo, sensación de tristeza o ansiedad
- diarrea

LORBRENA puede reducir la fertilidad en los hombres. En los hombres, esto puede afectar la capacidad de tener un hijo. Hable con su médico si tiene inquietudes sobre la fertilidad.
Estos no son todos los efectos secundarios de LORBRENA. Para obtener más información, hable con su médico o farmacéutico.
Llame a su médico para solicitar asesoramiento sobre los efectos secundarios.

PRESENTACIONES
Lorbrena 25mg se presenta en envases que contienen con 30 comprimidos recubiertos
Lorbrena 100mg se presenta en envases que contienen con 30 comprimidos recubiertos

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals, Vega Baja, Puerto Rico, Estados Unidos de América. y/o alternativamente Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Procedencia: Alemania y/o Bélgica y/o alternativamente Puerto Rico, Estados Unidos de América

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza,Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:
htpp:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Fecha última revisión: _____
LPD: 02/NOV/2018

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-105480863-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 27 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-69623489 Informacion para el paciente - LORLATINIB

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.27 13:32:27 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.27 13:32:28 -03:00

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Certificado - Redacción libre

Número: CE-2020-21600839-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 1 de Abril de 2020

Referencia: CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REM N° 59.190

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO Nº 59.190

EX-2019-38230580-APN-DGA#ANMAT

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de un nuevo producto, **BAJO CONDICIONES ESPECIALES**, con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LORBRENA

Nombre/s genérico/s: LORLATINIB

Nombre o razón social del titular: PFIZER S.R.L.

Lugar/es elaborador/es: PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH, MOOSWALDALLEE 1, FREIBURG, ALEMANIA (ELABORACIÓN Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO); PFIZER PHARMACEUTICALS, LLC, VEGA BAJA, PUERTO RICO, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. Y/O ALTERNATIVAMENTE PFIZER SRL, CARLOS BERG 3669, BUENOS AIRES, ARGENTINA (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

País de Origen: ALEMANIA

País de procedencia: ALEMANIA Y/O BÉLGICA Y/O ALTERNATIVAMENTE PUERTO RICO, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

País de Consumo: E.E.U.U.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre comercial: LORBRENA.

Concentración/es: 25 MG Y 100 MG.

Clasificación ATC: L01XE44

Indicación/es autorizada/s: PARA PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) METASTÁSICO POSITIVO PARA LA QUINASA DEL LINFOMA ANAPLÁSICO (ALK, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) CON METÁSTASIS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: LORLATINIB 25 MG

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA 143,325 MG, FOSFATO DIBÁSICO DE CALCIO ANHIDRO 71,675 MG, ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO 7,500 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 2,500 MG, OPADRY II 33G200010 MARRÓN (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA, LACTOSA MONOHIDRATO, POLIETILENGLICOL, TRIACETINA, DIOXIDO DE TITANIO, ÓXIDO DE HIERRO NEGRO, ÓXIDO DE HIERRO ROJO) 7,500 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCOS DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**.**

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A UNA TEMPERATURA ENTRE 20°C Y 25 °C. SE PERMITEN OSCILACIONES ENTRE 15°C Y 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

IFA: LORLATINIB 100 MG

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA 355,540 MG, FOSFATO DIBÁSICO DE CALCIO ANHIDRO 177,800 MG, ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO 20,000 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 13,330 MG, OPADRY II 33G200003 LAVANDA (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA, LACTOSA MONOHIDRATO,

POLIETILENGLICOL, TRIACETINA, DIOXIDO DE TITANIO, ÓXIDO DE HIERRO NEGRO, ÓXIDO DE HIERRO ROJO) 20,000 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCOS DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**.**

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A UNA TEMPERATURA ENTRE 20°C Y 25 °C. SE PERMITEN OSCILACIONES ENTRE 15°C Y 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

MEDICAMENTO DESTINADO A SER UTILIZADO UNICAMENTE POR PROFESIONALES EXPERIMENTADOS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) METASTÁSICO POSITIVO PARA LA QUINASA DEL LINFOMA ANAPLÁSICO (ALK, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) CON METÁSTASIS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

SE EXTIENDE A LA FIRMA PFIZER S.R.L EL PRESENTE CERTIFICADO CON VIGENCIA DE UN (1) AÑO A PARTIR DE LA FECHA DE LA DISPOSICIÓN AUTORIZANTE.

EX-2019-38230580-APN-DGA#ANMAT

DI-2020-1729-APN-ANMAT#MS

TROQUEL:

660400 - 25 mg

660413 - 100 mg

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.01 13:52:39 -03:00

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.01 13:53:24 -03:00