Lorbrena®
lorlatinibe

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Lorbrena®
Nome genérico: lorlatinibe

APRESENTAÇÕES

Lorbrena® 25 mg em frascos contendo 90 comprimidos revestidos e 100 mg em frascos contendo 30 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Lorbrena® 25 mg contém 25 mg de lorlatinibe.
Cada comprimido revestido de Lorbrena®100 mg contém 100 mg de lorlatinibe.
Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, macrogol 4000, triacetina, dióxido de titânio, óxido ferroso, óxido de ferro vermelho.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Lorbrena® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para quinase do linfoma anaplásico (ALK).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

CPNPC ALK-positivo avançado previamente não tratado (estudo CROWN).

A eficácia do lorlatinibe para o tratamento de pacientes com CPNPC ALK-positivo que não receberam terapia sistêmica anterior para doença metastática foi estabelecida em um estudo aberto, randomizado, controlado com ativo, multicêntrico B7461006 (Estudo CROWN). Os pacientes deveriam ter um status de desempenho ECOG de 0-2 e CPNPC ALK-positivo conforme identificado pelo ensaio VENTANA ALK (D5F3) CDx. Pacientes neurologicamente estáveis com metástases do SNC assintomáticas tratadas ou não tratadas, incluindo metástases leptomeníngeas, foram elegíveis. Os pacientes deveriam ter terminado a terapia de radiação, incluindo irradiação cerebral estereotáxica ou parcial dentro de 2 semanas antes da randomização; irradiação do cérebro inteiro nas 4 semanas anteriores à randomização.

Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber lorlatinibe 100 mg por via oral uma vez ao dia ou crizotinibe 250 mg por via oral duas vezes ao dia. A randomização foi estratificada por origem étnica (asiática vs. não asiática) e a presença ou ausência de metástases do SNC no início do estudo. O tratamento em ambos os braços foi continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A principal medida de resultado de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (PFS), conforme determinado pela Revisão Central Independente Cega (BICR) de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) versão 1.1 (v1.1). Medidas de resultados de eficácia adicionais foram sobrevida global (OS), taxa de resposta objetiva (TRO), duração da resposta (DDR), tempo para progressão intracraniana (IC-TTP), tudo por BICR. Em pacientes com metástases mensuráveis do SNC no início do estudo, as medidas de desfecho adicionais foram a taxa de resposta objetiva intracraniana (IC-TRO) e a duração da resposta intracraniana (IC-DDR), todas por BICR.

Um total de 296 pacientes foram randomizados para lorlatinibe (n = 149) ou crizotinibe (n = 147). As características demográficas da população geral do estudo foram: idade mediana de 59 anos (faixa: 26 a 90 anos), idade ≥ 65 anos (35%), 59% mulheres, 49% brancas, 44% asiáticas e 0,3% negras. A maioria dos pacientes tinham adenocarcinoma (94%) e nunca fumaram (59%). As metástases do SNC conforme determinado por neurorradiologistas do BICR estavam presentes em 26% (n = 78) dos pacientes: destes, 30 pacientes tinham lesões mensuráveis do SNC.

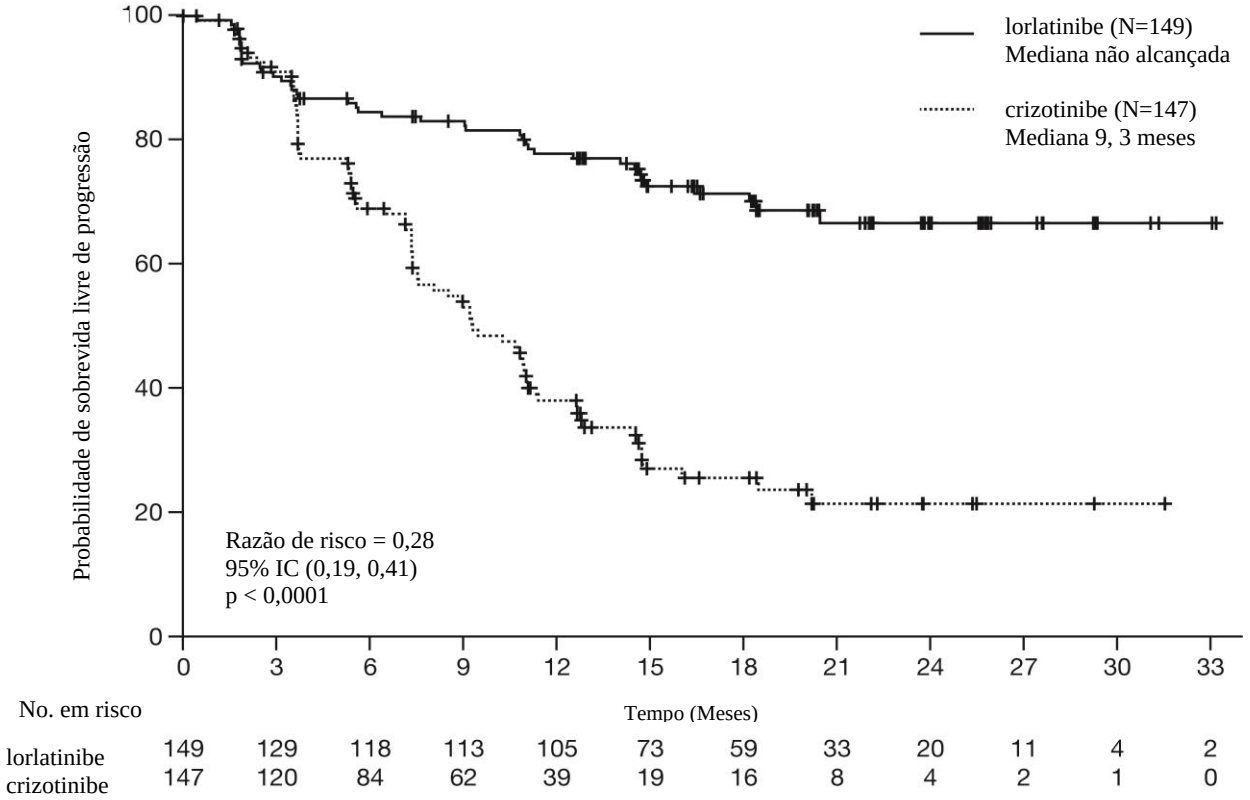
Os resultados do estudo CROWN demonstraram uma melhoria significativa na PFS para o braço Lorbrena® em relação ao braço crizotinibe. O benefício do tratamento com lorlatinibe foi comparável em subgrupos de pacientes de linha de base e características da doença. Houve uma menor incidência de progressão no SNC como primeiro local de progressão da doença, sozinho ou com progressão sistêmica simultânea, 3% no braço Lorbrena® em comparação com 24% no braço crizotinibe [razão de risco (IC de 95%) para o tempo de progressão do SNC por causa específica: 0,06 (0,02; 0,18)]. Os resultados de eficácia do estudo CROWN, conforme avaliado pelo BICR, estão resumidos na Tabela 1 e na Figura 1. No ponto de corte de dados, os dados de OS não estavam maduros.

Tabela 1. Resultados de eficácia geral no estudo CROWN

Parâmetros de eficácia	lorlatinibe N=149	crizotinibe N=147
Sobrevida livre de progressão		
Número de eventos, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Doença progressiva, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
Morte, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Mediana, meses (IC 95%)[a]	NE (NE, NE)	9,3 (7,6, 11,1)
Probabilidade de PFS em 12 meses (IC 95%)[b]	0,78 (0,70, 0,84)	0,39 (0,30, 0,48)
Razão de risco (IC 95%)[c]	0,28 (0,19, 0,41)	
Valor de p[*]	<0,0001	
Taxa de resposta geral		
Taxa de resposta geral (IC 95%)[d]	76% (68, 83)	58% (49, 66)
Valores de p [**]	0,0005	
Resposta completa	3%	0%
Resposta parcial	73%	58%
Duração da resposta		
Número de respondedores, n	113	85
Duração da resposta ≥6 meses, n (%)	101 (89%)	53 (62%)
Duração da resposta ≥12 meses, n (%)	79 (70%)	23 (27)%
Duração da resposta ≥18 meses, n (%)	34 (30%)	9 (11%)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; N = número de pacientes; NE = não estimável; PFS = sobrevida livre de progressão.
[*] valor de p com base no teste de log-rank estratificado unilateral.
[**] valor de p com base no teste de Cochran-Mantel-Haenszel unilateral.
[a] Com base no método de Brookmeyer e Crowley.
[b] ICs foram derivados usando a transformação log-log com transformação de volta para a escala original.
[c] Razão de risco baseada no modelo de risco proporcional de Cox; sob riscos proporcionais, razão de risco <1 indica uma redução na taxa de risco em favor do lorlatinibe.
[d] Usando o método exato baseado na distribuição binomial.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão por revisão central independente cega no estudo CROWN



Os resultados das análises exploratórias pré-especificadas da taxa de resposta intracraniana em 30 pacientes com lesões mensuráveis do SNC na linha de base, conforme avaliado pelo BICR, estão resumidos na Tabela 2. Destes, nenhum paciente recebeu radiação cerebral anterior.

Tabela 2. Respostas intracranianas em pacientes com lesões intracranianas mensuráveis na linha de base no estudo CROWN

Avaliação da resposta ao tumor intracraniano	**lorlatinibe N=17**	**crizotinibe N=13**
Taxa de resposta intracraniana (IC 95%)[a]	82% (57, 96)	23% (5, 54)
Resposta completa	71%	8%
Resposta parcial	12%	15%
Duração da resposta		
Número de respondedores, n	14	3
Duração da resposta ≥12 meses, n (%)	11 (79%)	0

Abreviação: IC=intervalo de confiança; N/n=número de pacientes.
[a] Usando o método exato baseado na distribuição binomial.

Funcionamento relatado pelo paciente, sintomas e qualidade de vida global (QoL) foram avaliados usando o questionário (QLQ)-C30 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) e seu módulo de câncer de pulmão correspondente (EORTC QLQ-LC13), bem como o questionário EuroQol dimensão 5 nível 5 (EQ-5D-5L). As taxas de conclusão foram de 100% no início do estudo e permaneceram ≥96% ao longo do ciclo 18.

As pontuações basais médias na QoL global foram 64,6 (SE ± 1,82) no braço do lorlatinibe e 59,8 [erro padrão (SE) ± 1,90] no braço do crizotinibe.

O tratamento com lorlatinbe resultou em uma melhora numericamente maior na QoL global relatada pelo paciente em comparação com o tratamento com crizotinibe em pacientes com CPNPC ALK-positivo previamente não tratados: diferença média = 4,65 [IC 95%: 1,14-8,16; valor de p (bilateral) = 0,0096.

O tempo para deterioração (TTD) foi pré-especificado como o tempo entre a linha de base e a primeira ocorrência de aumento ≥10 pontos da linha de base no desfecho composto por escores de dor no peito, dispneia e sintomas de tosse. TTD no desfecho composto de sintomas de câncer de pulmão (tosse, dispneia ou dor no peito) não foi diferente entre os braços de tratamento [HR = 1,09, IC de 95%: 0,82 - 1,44; valor de p (bilateral) = 0,5415].

CPNPC avançado ALK-positivo previamente tratado com um inibidor da ALK quinase

O uso de Lorbrena® no tratamento de CPNPC avançado com ALK positivo, previamente tratado com 1 ou mais ALK TKIs, foi investigado no Estudo B7461001, um estudo multicêntrico de fase 1/2 de braço único. Um total de 197 pacientes com CPNPC avançado com ALK, previamente tratados com 1 ou mais ALK TKIs, foram incluídos na fase 2 do estudo. Os pacientes receberam Lorbrena® por via oral na dose recomendada de 100 mg uma vez ao dia, continuamente.

O parâmetro de avaliação de eficácia primário na parte da Fase 2 do estudo foi TRO, incluindo TRO intracraniana, conforme a Revisão Central Independente (ICR) de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta modificados em Tumores Sólidos (RECIST v. 1.1 modificada). Os parâmetros de avaliação secundários incluíram DDR, DDR intracraniana, tempo para resposta (TTR) e sobrevida livre de progressão (PFS).

Os dados demográficos dos 197 pacientes com CPNPC avançado de ALK positivo previamente tratados com 1 ou mais ALK TKIs foram 59% mulheres, 49% caucasianos, 36% asiáticos e a média de idade era de 53 anos (faixa de variação: 29 a 85 anos) com 19% ≥65 anos. O status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) [Grupo Oncológico Cooperativo Oriental] no início do estudo era de 0 ou 1 em 97% dos pacientes e 2 em 4% dos pacientes. Metástases cerebrais estavam presentes no início do estudo em 62% dos pacientes. Todos os 197 pacientes receberam terapia sistêmica prévia, 20% receberam 1, 28% receberam 2, 19% receberam 3 e 34% receberam 4 ou mais terapias sistêmicas prévias. Dos 197 pacientes, 44% receberam previamente 1 tratamento com ALK TKI, 33% receberam 2 tratamentos com ALK TKIs e 23% receberam 3 ou mais ALK TKIs.

Os principais resultados de eficácia do Estudo B7461001 estão resumidos nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3. Resultados de eficácia no Estudo B7461001 pelo tratamento prévio de ALK TKI

Parâmetro de eficácia	Grupo A crizotinibe (N=59)	Grupo B 1 ALK TKI,[a] excluindo crizotinibe como o único TKI (N=27)	Grupo C 2 ou mais ALK TKIs (N=111)	Grupos reunidos A, B, C 1 ou mais ALK TKIs (N=197)
Taxa de resposta objetiva[b] (IC de 95%)[c] Resposta completa, n Resposta parcial, n	69,5% (56,1, 80,8) 1 40	33,3% (16,5, 54,0) 1 8	38,7% (29,6, 48,5) 2 41	47,2% (40,1, 54,4) 4 89
Duração da resposta Mediana, meses (IC de 95%)[d]	NA (11,1, NA)	NA (4,1, NA)	NA (5,5, NA)	NA (11,1, NA)
Sobrevida livre de progressão Mediana, meses (IC de 95%)[d]	NA (12,5, NA)	5,5 (2,9, 9,0)	6,9 (5,4, 9,5)	7,4 (5,6, 11,0)

Abreviações: ALK = quinase do linfoma anaplásico; IC = intervalo de confiança; ICR = revisão central independente; N/n = número de pacientes; NA = não atingido; TKI = inibidor da tirosina quinase.
[a] alectinibe, brigatinibe ou ceritinibe.
[b] Conforme ICR.
[c] Usando o método exato com base na distribuição binomial.
[d] Usando o método Brookmeyer e Crowley.

Tabela 4. Resultados de eficácia intracraniana no Estudo B7461001 por tratamento prévio*

Parâmetro de eficácia	Grupo A crizotinibe (N=37)	Grupo B Uma 2ª geração ALK TKI[a] (N=12)	Grupo C 2 ou mais ALK TKIs (N=83)	Grupos reunidos A, B, C 1 ou mais ALK TKIs (N=132)
Taxa de resposta objetiva[b] (IC de 95%)[c] Resposta completa, n Resposta parcial, n	67,6% (50,2, 82,0) 10 15	41,7% (15,2, 72,3) 1 4	48,2% (37,1, 59,4) 24 16	53,0% (44,2, 61,8) 35 35
Duração da resposta Mediana, meses (IC de 95%)[d]	NA (NA, NA)	NA (4,1, NA)	14,5 (8,3, 14,5)	14,5 (NA, NA)

* Em pacientes com pelo menos 1 metástase cerebral de valor basal mensurável.
Abreviações: ALK = quinase do linfoma anaplásico; IC = intervalo de confiança; ICR = revisão central independente; N/n = número de pacientes; CPNPC = câncer de pulmão de células não pequenas; NA = não atingido; PFS = sobrevida livre de progressão; TKI = inibidor da tirosina quinase.
[a] alectinibe, brigatinibe ou ceritinibe.
[b] Conforme ICR.
[c] Usando o método exato com base na distribuição binomial.
[d] Usando o método Brookmeyer e Crowley.

Entre os 93 pacientes com uma resposta objetiva confirmada pelo ICR, o TTR médio foi de 1,4 meses (faixa de variação: 1,1 a 11,0 meses). Entre os 70 pacientes com uma resposta objetiva do tumor confirmada pelo ICR, a TTR intracraniana média foi de 1,4 meses (faixa de variação: 1,1 a 6,2 meses).

Referências

1. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. Lancet Oncol. 2018 Dec;19(12):1654-1667.

2. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2020 Nov 19;383(21):2018-2029.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O lorlatinibe é um inibidor de pequenas moléculas inibidoras da tirosina quinase ALK e ROS1, com penetração em sistema nervoso central, adenosina trifosfato (ATP) competitiva, seletivo, que atua em mecanismos de resistência desenvolvidos após tratamento prévio com inibidores de ALK.

Em estudos não clínicos, o lorlatinibe inibiu potencialmente as atividades catalíticas de ALK não mutantes e uma ampla gama de quinases mutantes de ALK clinicamente relevantes em enzimas recombinantes e ensaios com base em células. As mutações de ALK analisadas incluíram aquelas que conferiram resistência a outros inibidores de ALK, incluindo alectinibe, brigatinibe, ceritinibe e crizotinibe.

O lorlatinibe demonstrou atividade antitumoral marcada em baixas concentrações plasmáticas livres nanomolares em camundongos portadores de xenoenxertos tumorais que expressam fusões equinodermes de proteínas semelhantes a microtúbulos 4 (EML4) com ALK variante 1 (v1), incluindo mutações ALK L1196M, G1269A, G1202R e I1171T. Sabe-se que dois desses mutantes ALK, G1202R e I1171T, conferem resistência aos inibidores de ALK de primeira e segunda geração. O lorlatinibe também é capaz de penetrar na barreira hematoencefálica e alcançar exposição cerebral eficaz em camundongos e ratos. Em camundongos com implantes de tumor cerebral EML4ALK ou EML4ALK^{L1196M} ortotópicos, o lorlatinibe causou redução tumoral e proporcionou sobrevida prolongada. A eficácia antitumoral global do lorlatinibe foi dependente da dose e fortemente correlacionada com a inibição da fosforilação de ALK.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

As concentrações máximas de lorlatinibe no plasma são rapidamente atingidas com a T_{max} média de 1,2 horas após uma dose única de 100 mg e de 2,0 horas após uma dose múltipla de 100 mg uma vez por dia.

Após a administração oral de comprimidos de lorlatinibe, a biodisponibilidade absoluta média é de 80,8% (IC de 90%: 75,7%, 86,2%) em comparação com a administração intravenosa.

A administração de lorlatinibe com alimentação com alto teor de gordura e alto teor calórico resultou em exposição 5% maior em comparação ao jejum noturno (razão AUC_{inf} de 104,7%; IC de 90% para a razão: 101,3%, 108,3%). O lorlatinibe pode ser administrado com ou sem alimento. O rabeprazol, inibidor da bomba de prótons, teve um efeito mínimo sobre a exposição plasmática do lorlatinibe (razão AUC_{inf} de 100,9%; IC de 90% para a razão: 97,6%, 104,3%). Nenhum ajuste de dose é necessário quando lorlatinibe é tomado com inibidores da bomba de prótons, antagonistas dos H_2-receptores ou antiácidos de ação local.

Após múltiplas administrações de dose uma vez ao dia, o C_{max} de lorlatinibe aumentou proporcionalmente à dose e o AUC_{tau} aumentou ligeiramente menos do que proporcionalmente em uma dose de lorlatinibe de 10 a 200 mg uma vez ao dia. Na dose de 100 mg uma vez ao dia de lorlatinibe, a média geométrica de concentração plasmática máxima foi 577 ng/mL e a AUC_{24} 5.650 ng h/mL em pacientes com câncer. A depuração oral média geométrica foi 17,7 L/h. A depuração oral de lorlatinibe aumentou no estado de equilíbrio em comparação com a dose única, indicando autoindução.

Distribuição

A ligação *in vitro* do lorlatinibe às proteínas plasmáticas humanas é de 66% com ligação moderada à albumina à glicoproteína ácida α_1.

Metabolismo

Em humanos, o lorlatinibe sofre oxidação e glucuronidação como as principais vias metabólicas. Os dados *in vitro* indicam que o lorlatinibe é principalmente metabolizado pelo CYP3A4 e UGT1A4 com contribuições menores do CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 e UGT1A3.

No plasma, um ácido benzoico metabólito de lorlatinibe resultante da clivagem oxidativa das ligações amida e éter aromático do lorlatinibe foi observado como metabólito principal, responsável por 21% da radioatividade circulante. O metabólito de clivagem oxidativa é farmacologicamente inativo.

Eliminação

A meia-vida plasmática do lorlatinibe após uma dose única de 100 mg foi 23,6 horas. Após a administração oral de uma dose de 100 mg radiomarcada de lorlatinibe, uma média de 47,7% da radioatividade foi recuperada na urina e 40,9% da radioatividade foi recuperada nas fezes, com recuperação total média global de 88,6%.

O lorlatinibe inalterado era o principal componente do plasma e das fezes humanas, representando 44% e 9,1% da radioatividade total no plasma e nas fezes, respectivamente. Menos de 1% de lorlatinibe inalterado foi detectado na urina.

Eletrofisiologia cardíaca

- Intervalo QT

No Estudo B7461001, 2 pacientes (0,7%) apresentaram valores de QTc (QTcF) de correção de Fridericia absolutos >500 ms e 5 pacientes (1,8%) tiveram uma mudança no QTcF do valor basal >60 ms.

Além disso, o efeito de uma dose oral única de lorlatinibe (50 mg, 75 mg e 100 mg) com e sem 200 mg de itraconazol uma vez ao dia foi avaliado em um estudo cruzado de 2 vias em 16 voluntários saudáveis. Não foram observados aumentos no intervalo QTc médio para as concentrações médias observadas de lorlatinibe neste estudo.

Em 295 pacientes que receberam lorlatinibe na dose recomendada de 100 mg uma vez ao dia no Estudo B7461001, não foram detectados aumentos médios significativos do valor basal no intervalo QTcF (ou seja, >20 ms).

- Intervalo PR

Em 295 pacientes que receberam lorlatinibe na dose recomendada de 100 mg uma vez ao dia e tinham uma medição de ECG no Estudo B7461001, a alteração média máxima do valor basal para o intervalo PR foi de 16,4 ms (IC de 90% superior de 2 lados: 19,4 ms). Entre os 284 pacientes com intervalo PR <200 ms, 14% tiveram prolongamento do intervalo PR ≥200 ms após o início de lorlatinibe. O prolongamento do intervalo PR ocorreu de forma dependente da concentração. O bloqueio atrioventricular ocorreu em 1,0% dos pacientes.

Para aqueles pacientes que desenvolvem prolongamento PR, pode ser necessário (vide item 8. Posologia e Modo de usar).

Populações especiais

- Disfunção hepática

Uma vez que o lorlatinibe é metabolizado no fígado, é provável que a disfunção hepática aumente as concentrações plasmáticas do lorlatinibe. Os estudos clínicos que foram conduzidos excluíram pacientes com AST ou ALT >2,5 x LSN, ou devido a malignidade subjacente, >5,0 x LSN ou com bilirrubina total >1,5 x LSN. Análises populacionais farmacocinéticas mostraram que a exposição ao lorlatinibe não era clinicamente significativa em pacientes com disfunção hepática leve (n = 50). Não são recomendados ajustes da dose para pacientes com disfunção hepática leve (vide item 8. Posologia e Modo de usar). O lorlatinibe não foi estudado em pacientes portadores de disfunção hepática moderada ou grave.

- Disfunção renal

Menos de 1% da dose administrada é detectada como lorlatinibe inalterado na urina. Estudos clínicos excluíram pacientes com creatinina sérica >1,5 x LSN ou CL_{cr} estimado <60 mL/min. Análises farmacocinéticas populacionais mostraram que a exposição ao lorlatinibe não foi clinicamente significativa em pacientes com disfunção renal leve (n = 103) ou moderada (n = 41) ($CL_{cr} \geq 30$ mL/min). Com base em um estudo de disfunção renal, nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com disfunção renal leve ou moderada [TFGe absoluta com base na equação do Estudo de Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD) TFGe derivada (em mL/min/1,73 m^2) × medida da área de superfície corporal / 1,73 ≥30 mL/min]. Neste estudo, a AUCinf do lorlatinibe aumentou 41% em pacientes com disfunção renal grave (TFGe absoluta: <30 mL/min) comparativamente a participantes com função renal normal (TFGe absoluta: ≥90 ml/min). Recomenda-se uma dose reduzida de lorlatinibe em pacientes com disfunção renal grave, p. ex., uma dose inicial de 75 mg tomada uma vez por dia por via oral (vide item 8. Posologia e Modo de usar). Não existe informação disponível sobre pacientes que realizam diálise renal.

- Idosos (≥65 anos)

Dos 476 pacientes que receberam 100 mg de lorlatinibe por via oral uma vez ao dia no Estudo B7461001 (N=327) e no Estudo B7461006 (N=149), 25% dos pacientes tinham 65 anos ou mais. Dos 215 pacientes na população de eficácia do Estudo B7461001, 17,7% dos pacientes tinham 65 anos ou mais e dos 149 pacientes no braço lorlatinibe no Estudo CROWN, 40 % dos pacientes tinham 65 anos ou mais. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na segurança ou eficácia entre pacientes com idade maior ou igual a 65 anos de idade e pacientes mais jovens; não são recomendados ajustes de dose em pacientes idosos (vide item 8. Posologia e Modo de usar).

- Sexo, raça, peso corporal e fenótipo

Análises farmacocinéticas populacionais em pacientes com CPNPC avançado e voluntários saudáveis indicam que não há efeitos clinicamente relevantes de idade, sexo, raça, peso corporal ou fenótipos para CYP3A5 e CYP2C19.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

- Toxicidade por dose repetida

As principais toxicidades observadas foram inflamação em vários tecidos (com aumento das células sanguíneas) e alterações no pâncreas (com aumento de amilase e lipase), sistema hepatobiliar (com aumento de enzimas hepáticas), sistema reprodutor masculino, sistema cardiovascular, rins e trato gastrointestinal e, nervos periféricos e SNC (potencial para comprometimento funcional cognitivo) (aproximadamente 4,6 a 21 vezes a exposição clínica humana a 100 mg com base na AUC para todas as toxicidades). Foram também observadas alterações na pressão arterial e frequência cardíaca, e prolongamento do intervalo QRS e PR em animais após administração aguda (aproximadamente 2,6 vezes a exposição clínica humana a 100 mg após uma dose única com base na C_{max}). Todas as descobertas dos órgãos-alvo, com exceção da hiperplasia do duto biliar hepático (aproximadamente 7,1 a 21 vezes a exposição clínica humana a 100 mg, com base na AUC), foram parcialmente para totalmente reversíveis.

- Genotoxicidade

O lorlatinibe não foi mutagênico em um ensaio de mutação reversa bacteriana (Ames). O lorlatinibe induziu micronúcleos via mecanismo aneugênico em células TK6 linfoblastoides humanas *in vitro* e na medula óssea de ratos. A exposição de animais ao nível de efeito não observado para aneugenicidade foi de aproximadamente 16,5 vezes a exposição clínica humana a 100 mg com base na AUC.

- Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com lorlatinibe.

- Toxicidade reprodutiva

Foram observados efeitos nos órgãos reprodutores masculinos (testículos, epidídimos e próstata) em animais (aproximadamente 3,9 a 1,6 vezes a exposição clínica humana a 100 mg com base na AUC). Os efeitos nos órgãos reprodutores masculinos foram total ou parcialmente reversíveis.

Em estudos de toxicidade embrionária e fetal, aumento da mortalidade embrionária e pesos corporais fetais baixos foram observados. Anormalidades morfológicas fetais incluíram membros rotacionados, dígitos supranumerários, gastrosquise, rins mal formados, cabeça em cúpula, palato aumentado arqueado e dilatação dos ventrículos do cérebro. As doses mais baixas com efeitos embrionários e fetais em animais correlacionaram-se com 0,6 a 1,1 vezes a exposição clínica humana a 100 mg, com base na AUC.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso concomitante de indutores potentes do CYP3A com o lorlatinibe é contraindicado devido à potencialidade de hepatotoxicidade grave (elevações da aspartato aminotransferase [AST] e da alanina aminotransferase [ALT]) (vide item 6. Interações Medicamentosas).
Lorbrena® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidades ao lorlatinibe ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hiperlipidemia

O uso de lorlatinibe tem sido associado ao aumento de colesterol sérico e triglicerídeos (vide item 9. Reações Adversas). O colesterol sérico e os triglicerídeos devem ser monitorados antes do início de lorlatinibe; 2, 4 e 8 semanas após o início de lorlatinibe; e periodicamente depois disso. É necessário iniciar ou aumentar a dose de agentes hipolipemiantes (vide item 8. Posologia e Modo de usar).

Efeitos do sistema nervoso central

Foram observados efeitos no sistema nervoso central (SNC) em pacientes que tomavam lorlatinibe, incluindo efeitos psicóticos, alterações na função cognitiva, no humor, na fala, e no estado mental (vide item 9. Reações Adversas). A modificação ou suspensão da dose pode ser necessária para os pacientes que desenvolvem efeitos no SNC (vide item 8. Posologia e Modo de usar).

Bloqueio atrioventricular

Prolongamento do intervalo PR e eventos de bloqueio atrioventricular (AV) foram relatados em pacientes que receberam Lorbrena®. Monitorar o eletrocardiograma (ECG) antes de iniciar o lorlatinibe e após, mensalmente, particularmente em pacientes com condições predisponentes para a ocorrência de eventos cardíacos clinicamente significativos. A modificação da dose pode ser necessária para pacientes que desenvolvem bloqueio AV (vide item 8. Posologia e Modo de usar).

Pneumonite

Reações adversas ao medicamento graves ou fatais consistentes com pneumonite ocorreram com o lorlatinibe (vide item 9. Reações Adversas). Qualquer paciente que apresentar um agravamento dos sintomas respiratórios indicativos de pneumonite (por exemplo, dispneia, tosse e febre) deve ser prontamente avaliado para pneumonite. O lorlatinibe deve ser suspenso e/ou descontinuado permanentemente com base na gravidade (vide item 8. Posologia e Modo de usar).

Hipertensão

Hipertensão foi relatada em pacientes que receberam lorlatinibe (vide item 9. Reações Adversas). A pressão arterial deve ser controlada antes do início do lorlatinibe. A pressão arterial deve ser monitorada após 2 semanas e pelo menos mensalmente a partir de então durante o tratamento com lorlatinibe. O lorlatinibe deve ser suspenso e reiniciado com uma dose reduzida ou descontinuado definitivamente com base na gravidade (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Hiperglicemia

Ocorreu hiperglicemia em pacientes que receberam lorlatinibe (vide item 9. Reações Adversas). A glicose sérica em jejum deve ser avaliada antes do início do lorlatinibe e monitorada periodicamente depois disso. O lorlatinibe deve ser suspenso e reiniciado com uma dose reduzida ou descontinuado definitivamente com base na gravidade (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Interações medicamentosas

Em um estudo realizado em voluntários saudáveis, a utilização concomitante de lorlatinibe e rifampicina, um indutor potente de CYP3A, estava associada a aumentos de ALT e AST sem aumento da bilirrubina total e da fosfatase alcalina. O uso concomitante de qualquer indutor potente de CYP3A é contraindicado (vide item 4. Contraindicações). Quaisquer indutores potentes de CYP3A têm de ser descontinuados durante pelo menos 3 meias-vidas plasmáticas do indutor potente de CYP3A antes de iniciar o tratamento com lorlatinibe.
Alterações clinicamente significativas não foram observadas nos testes de função hepática em indivíduos saudáveis após receber uma combinação de lorlatinibe com o modafinila indutor moderado do CYP3A (vide item 6. Interações Medicamentosas).

A utilização concomitante com indutores moderados de CYP3A deve ser evitada, se possível, uma vez que também pode reduzir as concentrações plasmáticas do lorlatinibe.

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade e gravidez

Com base em dados de animais e mecanismo de ação, existe risco de dano fetal se exposta ao Lorbrena® (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas e Dados de Segurança Pré-clínicos). Mulheres em idade reprodutiva devem ser orientadas a evitar a gravidez durante o uso de Lorbrena®. É necessário um método anticoncepcional não hormonal altamente eficaz para pacientes do sexo feminino durante o tratamento com Lorbrena®, porque o lorlatinibe pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes (vide item 6. Interações Medicamentosas). Se um método hormonal de contracepção for inevitável, deve ser usado preservativo em combinação com o método hormonal. A contracepção eficaz deve ser continuada por pelo menos 21 dias após a conclusão da terapia.

Durante o tratamento com Lorbrena® e durante pelo menos 97 dias após a dose final, os pacientes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial reprodutivo devem usar métodos contraceptivos eficazes, incluindo preservativo, e os pacientes do sexo masculino com parceiras grávidas devem usar

preservativos. A fertilidade masculina pode ser comprometida durante o tratamento com lorlatinibe (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-clínicos). Os homens devem procurar aconselhamento sobre a preservação efetiva da fertilidade antes do tratamento.

Mulheres em idade fértil/Contracepção em homens e mulheres

Mulheres em idade reprodutiva devem ser orientadas a evitar a gravidez durante o uso de Lorbrena®. É necessário um método anticoncepcional não hormonal altamente eficaz para pacientes do sexo feminino durante o tratamento com Lorbrena®, porque o lorlatinibe pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes (vide item 6. Interações Medicamentosas). Se um método hormonal de contracepção for inevitável, um preservativo deve ser usado em combinação com o método hormonal. A contracepção eficaz deve ser continuada por pelo menos 21 dias após a conclusão da terapia.

Durante o tratamento com Lorbrena® e por pelo menos 97 dias após a dose final, aconselhar pacientes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino de potencial reprodutivo a usar contracepção eficaz, incluindo preservativo, e aconselhar pacientes do sexo masculino com parceiras grávidas a usarem preservativos.

Gravidez

Estudos em animais mostraram toxicidade embrionária (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-clínicos). Não existem dados de mulheres grávidas que utilizam Lorbrena®. Lorbrena® pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida.

Lorbrena® não é recomendado durante a gravidez ou para mulheres em idade fértil que não estejam usando métodos contraceptivos.

Lorbrena® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Amamentação

Não se sabe se o lorlatinibe e os seus metabólitos são excretados no leite humano. Não se pode excluir o risco a recém-nascidos.

Lorbrena® não deve ser usado durante a amamentação. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Lorbrena® e durante 7 dias após a última dose.

Fertilidade

Com base nos resultados de segurança não clínicos, a fertilidade masculina pode ficar comprometida durante o tratamento com Lorbrena® (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-clínicos). Não se sabe se Lorbrena® afeta a fertilidade feminina. Os homens devem procurar aconselhamento sobre a preservação efetiva da fertilidade antes do tratamento.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

O lorlatinibe tem influência moderada na capacidade de dirigir e operar máquinas. Recomenda-se precaução ao conduzir ou operar máquinas, uma vez que os pacientes podem apresentar efeitos no SNC (vide item 9. Reações Adversas).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os dados *in vitro* indicam que o lorlatinibe é principalmente metabolizado pelo CYP3A4 e pela uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) 1A4, com contribuições menores do CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 e UGT1A3 CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 e UGT1A3.

Inibidores de CYP3A

O itraconazol, um inibidor potente de CYP3A, administrado em dose de 200 mg uma vez ao dia durante 5 dias, aumentou a área média sob a curva (AUC) em 42% e C_{max} em 24% de dose oral única de 100 mg de lorlatinibe em voluntários saudáveis. Administração concomitante de lorlatinibe com inibidores potentes de CYP3A (ex. boceprevir, cobicistate, conivaptan, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, telaprevir, troleandomicina, voriconazol, ritonavir, paritaprevir em combinação com ritonavir e ombitasvir e/ou dasabuvir e ritonavir em combinação com danoprevir, elvitegravir, indinavir, lopinavir, saquinavir ou tipranavir) pode aumentar as concentrações plasmáticas de lorlatinibe. Os produtos à base de toranja também podem aumentar as concentrações plasmáticas de lorlatinibe. Deve-se considerar um medicamento concomitante alternativo com menor potencial para inibir o CYP3A. Se um inibidor potente de CYP3A tiver de ser administrado concomitantemente, recomenda-se uma redução da dose de lorlatinibe (vide item 8. Posologia e Modo de usar).

Indutores de CYP3A

A rifampicina, um indutor potente de CYP3A, administrado em uma dose de 600 mg uma vez por dia durante 9 dias reduziu a AUC média de lorlatinibe em 85% e C_{max} em 76% de uma dose única de 100 mg de lorlatinibe em voluntários saudáveis; elevações nos testes de função hepática (AST e ALT) também foram observados. A administração concomitante de lorlatinibe com indutores potentes de CYP3A (por exemplo, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína e hipericão) pode diminuir as concentrações plasmáticas de lorlatinibe. O uso de um indutor potente de CYP3A com lorlatinibe é contraindicado (vide item 4. Contraindicações). Quaisquer indutores potentes de CYP3A têm de ser descontinuados durante pelo menos 3 meias-vidas plasmáticas do indutor potente de CYP3A antes de iniciar o tratamento com lorlatinibe. Alterações clinicamente significativas não foram observadas nos resultados dos testes de função hepática após a administração de uma combinação de uma dose oral única de 100 mg de lorlatinibe com o indutor moderado do CYP3A, modafinila (400 mg uma vez por dia durante 19 dias) em voluntários saudáveis. O uso concomitante de modafinila não teve um efeito clinicamente significativo na farmacocinética do lorlatinibe. A utilização concomitante com indutores moderados de CYP3A deve ser evitada, se possível, uma vez que também pode reduzir as concentrações plasmáticas do lorlatinibe.

Inibidores da bomba de prótons, antagonistas dos receptores H2 ou antiácidos de ação local

O rabeprazol, inibidor da bomba de prótons, teve um efeito mínimo sobre a exposição plasmática ao lorlatinibe (intervalo de confiança [IC] de 90% para a razão AUC_{inf}, expressa em porcentagem: 97,6%, 104,3%). Nenhum ajuste de dose é necessário quando lorlatinibe é administrado com inibidores da bomba de prótons, antagonistas dos receptores H_2 ou antiácidos de ação local.

Medicamentos nos quais as concentrações plasmáticas podem ser alteradas por lorlatinibe

- Substratos de CYP3A

O lorlatinibe tem um efeito líquido de indução no CYP3A tanto *in vitro* quanto *in vivo*. O lorlatinibe 150 mg por via oral uma vez ao dia por 15 dias diminuiu a AUC_{inf} em 64% e C_{max} em 50% com uma dose oral única de 2 mg de midazolam (um substrato sensível de CYP3A). Assim, a administração concomitante de lorlatinibe com substratos de CYP3A com índices terapêuticos estreitos, incluindo, mas não limitados a contraceptivos hormonais, alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, pimozida, quinidina, sirolimus e tacrolimus, deve ser evitada já que a concentração desses medicamentos pode ser reduzida pelo lorlatinibe.

- Estudos *in vitro* de outras inibições e induções de CYP

Estudos *in vitro* indicaram que não é provável que ocorram interações medicamentosas clínicas resultantes da inibição do metabolismo de substratos para CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 e CYP2D6 mediadas pelo lorlatinibe.

Estudos *in vitro* indicaram que o lorlatinibe é um inibidor do CYP2C9 e que ativa o receptor pregnano X (PXR) humano, com o efeito líquido *in vivo* sendo indução fraca do CYP2C9. Estudos *in vitro* também indicaram que o lorlatinibe é um inibidor dependente do tempo, bem como um indutor de CYP3A, com o efeito líquido *in vivo* sendo induzido. Estudos *in vitro* também indicaram que o lorlatinibe é um indutor de CYP2B6 e ativa o receptor androstano constitutivo (CAR) humano e *in vivo* o lorlatinibe é um indutor fraco do CYP2B6. *In vitro*, o lorlatinibe tem baixo potencial para causar interações medicamentosas por indução de CYP1A2.

In vitro, o principal metabólito circulante do lorlatinibe mostrou um baixo potencial para causar interações medicamentosas inibindo CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A, ou induzindo CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A.

- Estudos *in vitro* da inibição de UDP-glucuronisiltransferase (UGT)

Estudos *in vitro* indicaram que não é provável que ocorram interações medicamentosas clínicas resultantes da inibição do metabolismo de substratos para UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 e UGT2B15 mediadas pelo lorlatinibe. Estudos *in vitro* indicaram que o lorlatinibe é um inibidor da UGT1A1 e que ativa a PXR, com o efeito líquido *in vivo* sendo fraca indução da UGT.

Estudos *in vitro* indicaram que não é provável que ocorram interações medicamentosas clínicas resultantes de inibição de substratos para UGT1A1, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B15 pelo principal metabólito circulante de lorlatinibe.

- Estudos *in vitro* com transportadores de medicamentos

Estudos *in vitro* indicaram que interações medicamentosas clínicas como resultado da inibição, mediada por lorlatinibe, da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP, sistemicamente), da proteína de extrusão de vários medicamentos e toxinas (MATE)2K, do transportador de ânions orgânicos (OAT)1 e do transportador de cátions orgânicos (OCT)2 são improváveis. Estudos *in vitro* indicaram que o lorlatinibe é um inibidor da glicoproteína P (P-gp) e que ativa a PXR, com o efeito líquido *in vivo* sendo indução moderada. O lorlatinibe pode ter o potencial de inibir BCRP (trato GI), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 e OAT3 em concentrações clinicamente relevantes.

Estudos *in vitro* indicaram que não é provável que ocorram interações medicamentosas clínicas resultantes de inibição de substratos para Pgp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 e MATE2K pelo principal metabólito circulante de lorlatinibe.

- Estudos *in vivo* com transportadores de medicamentos

Um estudo de interação medicamentosa realizado em pacientes com CPNPC indicou que o lorlatinibe é um indutor moderado de P-gp. Os substratos da P-gp com índice terapêutico estreito (por exemplo, digoxina) deve ser usado com cautela em combinação com o lorlatinibe devido à probabilidade de concentrações plasmáticas reduzidas desses substratos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Lorbrena® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 ºC e 30 ºC) e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.
Características físicas e organolépticas:
Lorbrena® 25 mg
Comprimido redondo, rosa claro, revestido, gravado com "Pfizer" de um lado e "25" e "LLN" do outro lado.
Lorbrena® 100 mg
Comprimido oval, rosa escuro, revestido, gravado com "Pfizer" de um lado e "100" e "LLN" do outro lado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Teste ALK

A detecção de CPNPC ALK positivo é necessária para a seleção de pacientes para o tratamento com lorlatinibe porque esses são os únicos pacientes para os quais o benefício foi demonstrado. A avaliação de CPNPC ALK positivo deve ser realizada por laboratórios com proficiência comprovada na tecnologia específica que está sendo utilizada. O desempenho impróprio do ensaio pode levar a resultados de teste não confiáveis.

Dosagem recomendada

O esquema da dose recomendada de Lorbrena® é de 100 mg por via oral, uma vez ao dia, de forma contínua. O tratamento deve ser mantido enquanto o paciente estiver obtendo benefício clínico com a terapia.

Lorbrena® pode ser administrado com ou sem alimento (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

Os pacientes devem ser encorajados a tomar a sua dose de lorlatinibe aproximadamente à mesma hora todos os dias. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros (não devem ser mastigados, esmagados ou partidos antes de serem engolidos). Nenhum comprimido deve ser ingerido se estiver quebrado, rachado, ou de outro modo não intacto.

Recomenda-se uma dose reduzida de lorlatinibe em pacientes com disfunção renal grave (CLcr: <30 mL/min), p. ex., uma dose inicial de 75 mg tomada uma vez por dia por via oral (vide item 3. Características Farmacológicas). Não existe informação disponível sobre pacientes que realizam diálise renal.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Se uma dose do lorlatinibe for esquecida, o paciente deve tomá-la tão logo se lembrar, a menos que falte menos de 4 horas até a próxima dose, e nesse caso, o paciente não deve tomar a dose esquecida. Os pacientes não devem tomar 2 doses ao mesmo tempo para compensar a dose esquecida.

Modificações de dose

A interrupção do tratamento e/ou redução da dose pode ser necessária com base na segurança e tolerância individual. Os níveis de redução da dose estão resumidos abaixo.

- Primeira redução da dose: 75 mg de Lorbrena® por via oral uma vez ao dia.
- Segunda redução da dose: 50 mg de Lorbrena® por via oral uma vez ao dia.

O Lorbrena® deve ser descontinuado permanentemente se o paciente não conseguir tolerar 50 mg por via oral uma vez ao dia.
As recomendações de modificação da dose para toxicidades e para pacientes que desenvolvem bloqueio atrioventricular (AV) de primeiro grau, segundo grau ou completo são fornecidas na Tabela 5.

Tabela 5. Modificações recomendadas da dose de Lorbrena® para eventos adversos ao medicamento.

Eventos adversos ao medicamento	Dosagem de Lorbrena®
Hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia	
Hipercolesterolemia leve (colesterol entre LSN e 300 mg/dL ou entre LSN e 7,75 mmol/L) ou Hipercolesterolemia moderada (colesterol entre 301 e 400 mg/dL ou entre 7,76 e 10,34 mmol/L)	Introduzir ou modificar a terapia hipolipemiante[a] de acordo com as respectivas informações para prescrição; continuar Lorbrena® com a mesma dose.
Hipertrigliceridemia leve (triglicerídeos entre 150 e 300 mg/dL ou entre 1,71 e 3,42 mmol/L) ou Hipertrigliceridemia moderada (triglicerídeos entre 301 e 500 mg/dL ou entre 3,43 e 5,7 mmol/L)	
Hipercolesterolemia grave (colesterol entre 401 e 500 mg/dL ou entre 10,35 e 12,92 mmol/L) ou Hipertrigliceridemia grave (triglicerídeos entre 501 e 1000 mg/dL ou entre 5,71 e 11,4 mmol/L)	Introduzir o uso de terapia hipolipemiante;[a] se estiver atualmente em terapia hipolipemiante, aumentar a dose desta terapia[a] de acordo com as respectivas informações para prescrição; ou mudar para uma nova terapia hipolipemiante. Continuar Lorbrena® com a mesma dose sem interrupção.

Tabela 5. Modificações recomendadas da dose de Lorbrena® para eventos adversos ao medicamento.

Eventos adversos ao medicamento	Dosagem de Lorbrena®
Hipercolesterolemia com ameaça à vida (colesterol acima de 500 mg/dL ou acima de 12,92 mmol/L) ou Hipertrigliceridemia com ameaça á vida (triglicerídeos acima de 1000 mg/dL ou acima de 11,4 mmol/L)	Introduzir o uso de terapia hipolipemiante[a] ou aumentar a dose desta terapia[a] de acordo com as respectivas informações para prescrição, ou mudar para uma nova terapia hipolipemiante. Suspender Lorbrena® até a recuperação da hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia de gravidades moderada ou leve. Reintroduza a mesma dose de Lorbrena® enquanto maximiza a terapia hipolipemiante[a] de acordo com as respectivas informações para prescrição. Na recorrência de hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia grave a despeito da terapia hipolipemiante máxima[a] de acordo com as respectivas informações de prescrição, reduzir Lorbrena® em 1 nível da dose.
Efeitos do sistema nervoso central (SNC)[b,c]	
Grau 2: Moderada ou Grau 3: Grave	Suspender a dose até a toxicidade ser menor ou igual ao Grau 1. Em seguida, retome Lorbrena® em 1 nível da dose reduzida.
Grau 4: Ameaça à vida / Intervenção urgente indicada	Descontinuar permanentemente Lorbrena®.
Pneumonite	
Grau 1: Leve ou Grau 2: Moderada	Suspender Lorbrena® até que os sintomas retornem ao padrão basal e considerar a introdução de corticosteroides. Retome Lorbrena® em 1 nível da dose reduzida. Descontinuar permanentemente Lorbrena® se a DPI/pneumonite recorrer ou se não houver melhora do quadro após 6 semanas de pausa de Lorbrena® e do tratamento com esteroides.
Grau 3: Grave ou Grau 4: Risco de vida / Intervenção urgente indicada	Descontinuar permanentemente Lorbrena®.
Prolongamento do intervalo PR/bloqueio atrioventricular (AV)	
Bloqueio AV de primeiro grau: Assintomático	Continuar Lorbrena® com a mesma dose sem interrupção. Considerar os efeitos de medicamentos concomitantes e avaliar e corrigir o distúrbio eletrolítico que pode prolongar o intervalo PR. Monitorar o ECG/sintomas potencialmente relacionados intimamente ao bloqueio cardíaco.
Bloqueio AV de primeiro grau: Sintomático	Suspender Lorbrena®. Considerar os efeitos de medicamentos concomitantes e avaliar e corrigir o distúrbio eletrolítico que pode prolongar o intervalo PR. Monitorar o ECG/sintomas potencialmente relacionados intimamente ao bloqueio AV. Se os sintomas forem resolvidos, retome Lorbrena® em 1 nível da dose reduzida.
Bloqueio AV de segundo grau:	Suspender o Lorbrena®. Considerar os efeitos de

Tabela 5. Modificações recomendadas da dose de Lorbrena® para eventos adversos ao medicamento.

Eventos adversos ao medicamento	Dosagem de Lorbrena®
Assintomático	medicamentos concomitantes e avaliar e corrigir o distúrbio eletrolítico que pode prolongar o intervalo PR. Monitorar de perto o ECG/sintomas potencialmente relacionados ao bloqueio cardíaco. Se o ECG subsequente não apresentar bloqueio AV de segundo grau, retome Lorbrena® em 1 nível da dose reduzida.
Bloqueio AV de segundo grau: Sintomático	Suspender Lorbrena®. Considerar os efeitos de medicamentos concomitantes e avaliar e corrigir o distúrbio eletrolítico que pode prolongar o intervalo PR. Encaminhe para observação e monitoramento cardíaco. Considere a colocação de marcapasso se o bloqueio AV sintomático persistir. Se os sintomas e o bloqueio AV de segundo grau se resolverem ou se os pacientes reverterem ao bloqueio AV de primeiro grau assintomático, retome Lorbrena® em 1 nível da dose reduzida.
Bloqueio AV completo	Suspender Lorbrena®. Considerar os efeitos de medicamentos concomitantes e avaliar e corrigir o distúrbio eletrolítico que pode prolongar o intervalo PR. Encaminhe para observação e monitoramento cardíaco. A colocação de marcapasso pode ser indicada para sintomas graves associados ao bloqueio AV. Se o bloqueio AV não for resolvido, a colocação de um marcapasso permanente pode ser considerada. Se o marcapasso for colocado, retome Lorbrena® na dose total. Se nenhum marcapasso for colocado, retome Lorbrena® em 1 nível da dose reduzida apenas quando os sintomas se resolverem e o intervalo PR for inferior a 200 ms.
Hipertensão	
Grau 3 (PAS maior ou igual a 160 mmHg ou PAD maior ou igual a 100 mmHg; indicação de intervenção médica; mais de um anti-hipertensivo ou terapia mais intensiva do que a indicada anteriormente	Suspender Lorbrena® até que a hipertensão tenha se recuperado para Grau 1 ou menos (PAS menor que 140 mmHg e PAD menor que 90 mmHg), então retome o Lorbrena® na mesma dose. Se houver recorrência da hipertensão de Grau 3, suspenda Lorbrena® até a recuperação para Grau 1 ou menos e retome com uma dose reduzida. Se o controle adequado da hipertensão não puder ser alcançado com um tratamento médico adequado, interrompa definitivamente Lorbrena®.
Grau 4 (consequências com risco de vida, indicação de intervenção urgente).	Suspender Lorbrena® até a recuperação para o Grau 1 ou menos e retomar com uma dose reduzida ou interromper definitivamente Lorbrena®. Se houver recorrência da hipertensão de Grau 4, descontinue definitivamente Lorbrena®.
Hiperglicemia	
Grau 3 ou Grau 4 (hiperglicemia persistente maior que	Suspender Lorbrena® até que a hiperglicemia seja adequadamente controlada e, a seguir, retome Lorbrena® na próxima dosagem mais baixa. Se o controle hiperglicêmico adequado não puder ser

Tabela 5. Modificações recomendadas da dose de Lorbrena® para eventos adversos ao medicamento.

Eventos adversos ao medicamento	Dosagem de Lorbrena®
250 mg/dL apesar da terapia anti-hiperglicêmica ideal)	alcançado com um tratamento médico otimizado, descontinue definitivamente Lorbrena®.
Outros eventos adversos[c]	
Grau 1 ou Grau 2	Considerar sem modificação de dose ou reduzir a dose em 1 nível, conforme indicado clinicamente.
Maior ou igual ao Grau 3	Suspender Lorbrena® até a toxicidade ser menor ou igual ao Grau 2 ou ao padrão basal. Em seguida, retome Lorbrena® reduzindo a dose em um nível.

Abreviações: SNC = sistema nervoso central; CTCAE = Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos; PAD = pressão arterial diastólica; ECG = eletrocardiograma; HMG CoA = 3hidroxi3metilglutaril coenzima A; PAS = pressão arterial sistólica; LSN = limite superior da normalidade.

[a] Terapia hipolipemiante pode incluir: inibidor da HMG-CoA redutase, ácido nicotínico, ácido fíbrico ou ésteres etílicos de ácidos graxos ômega-3.

[b] Exemplos de efeitos no SNC incluem efeitos psicóticos e alterações na cognição, humor, estado mental ou fala (vide item 5. Advertências e Precauções e item 9. Reações Adversas).

[c] Categorias de Grau são baseadas em classificações CTCAE.

- Inibidores potentes do citocromo P-450 (CYP) 3A

O uso concomitante de Lorbrena® com inibidores potentes do CYP3A pode aumentar as concentrações plasmáticas de lorlatinibe. Deve-se considerar um medicamento concomitante alternativo com menor potencial para inibir o CYP3A (vide item 6. Interações Medicamentosas e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas). Se um inibidor potente do CYP3A tiver que ser administrado concomitantemente, a dose inicial diária de 100 mg de Lorbrena® deve ser reduzida para uma dose diária de 75 mg. Se o uso concomitante de um inibidor potente do CYP3A for descontinuado, o Lorbrena® deve ser retomado com a dose utilizada antes do início do inibidor potente do CYP3A e após um período de *washout* de 3 a 5 meias-vidas do inibidor potente do CYP3A.

- Disfunção hepática

Nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com disfunção hepática leve. Informações limitadas sobre o perfil de segurança em pacientes com disfunção hepática moderada ou grave estão disponíveis para lorlatinibe. Portanto, o Lorbrena® não é recomendado em pacientes com disfunção hepática moderada a grave (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

- Disfunção renal

Nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com disfunção renal leve ou moderada [taxa de filtração glomerular estimada absoluta (TFGe): ≥30 mL/min]. Uma dose reduzida de Lorbrena® é recomendada em pacientes com disfunção renal grave (TFGe absoluta <30 mL/min), por exemplo uma dose inicial de 75 mg, por via oral uma vez ao dia (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

- Idosos (≥65 anos)

Os dados limitados sobre a segurança e a eficácia do lorlatinibe em pacientes com 65 anos ou mais não sugerem que um ajuste da dose seja necessário em pacientes idosos (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

- Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia do lorlatinibe em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao Lorbrena® em 476 pacientes adultos com CPNPC metastático positivo para ALK ou positivo para c-ros oncogene 1 (ROS1) que receberam Lorbrena® 100 mg por via oral uma vez ao dia no Estudo B7461001 de braço único ou no Estudo B7461006 de fase 3, randomizado, aberto e controlado por ativo.

A duração mediana do tratamento foi de 16,3 meses (faixa de variação: 0 dia a 55 meses), a idade média era de 55 anos (faixa de variação: 19 a 90 anos), e 25% dos pacientes tinham mais de 65 anos. Um total de 57% dos pacientes eram do sexo feminino, 50% dos pacientes eram brancos, 39% dos pacientes eram asiáticos e 1% eram negros.

Os eventos adversos ao medicamento mais frequentemente notificados foram hipercolesterolemia (81,1%), hipertrigliceridemia (67,2%), edema (55,7%), neuropatia periférica (43,7%), aumento de peso (30,9%), efeitos cognitivos (27,7%), fadiga (27,3%), artralgia (23,5%), diarreia (22,9%) e efeitos de humor (21,0%).

Reações adversas graves foram relatadas em 7,4% dos pacientes que receberam lorlatinibe. As reações adversas graves mais frequentes foram efeitos cognitivos e pneumonite.

Reduções de dose devido a eventos adversos ao medicamento ocorreram em 20,0 % dos pacientes que receberam lorlatinibe. Os eventos adversos ao medicamento mais comuns que levaram a reduções de dose foram edema e neuropatia periférica. Descontinuação permanente do tratamento associada a reações adversas ao medicamento ocorreu em 3,2% dos pacientes que receberam lorlatinibe. Os eventos adversos ao medicamento mais frequentes que levaram à descontinuação permanente foram efeitos cognitivos, neuropatia periférica e pneumonite.

Tabela 4. Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) por Classe de Sistemas de Órgão (SOC) e Categoria de Frequência do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) Listadas por Ordem Decrescente de Gravidade Médica ou Importância Clínica Dentro de Cada Categoria de Frequência e SOC.

A tabela apresenta RAMs experimentadas por pacientes com câncer de pulmão metastático de não pequenas células (CPNPC) positivos para quinase do linfoma anaplásico (ALK) ou c-ros oncogene 1 (ROS1), que participaram do Estudo B7461001 (N = 327) ou do Estudo B7461006 (N = 149) e receberam lorlatinibe 100 mg uma vez ao dia por via oral (vide item 2. Resultados de Eficácia). As RAMs são listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica em cada categoria de frequência do CIOMS e SOC.

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hipercolesterolemia[a] Hipertrigliceridemia[b]	Hiperglicemia
Distúrbios psiquiátricos	Transtorno do humor[c]	Efeitos psicóticos[d] Alterações do estado mental
Distúrbios do Sistema Nervoso	Transtornos cognitivos[e] Neuropatia periférica[f]	Transtornos da fala[g]
Distúrbios oculares	Alterações visuais[h]	
Distúrbios vasculares	Hipertensão	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Pneumonite[i]

Distúrbios gastrintestinais	Diarreia Constipação	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Edema[j] Fadiga[k]	
Investigações	Ganho de peso	

Termos preferenciais (PTs) são listados de acordo com MedDRA versão 23.0.
Data de corte de dados: B7461001: 14Mai2019; B7461006: 20Mar2020.
Os termos do evento que representam o mesmo conceito ou condição médica foram agrupados e relatados como uma única reação adversa a medicamentos na tabela acima. Os termos realmente relatados nos estudos até a data de corte dos dados e que contribuem para a reação adversa ao medicamento relevante estão indicados entre parênteses, conforme listado abaixo.
Abreviações: MedDRA = Dicionário Médico de Atividades Regulamentares; SOC = classe de sistema de órgãos.

[a] Hipercolesterolemia (incluindo colesterol sanguíneo aumentado, hipercolesterolemia).
[b] Hipertrigliceridemia (incluindo triglicerídeos sanguíneos aumentados, hipertrigliceridemia).
[c] Transtorno do humor (incluindo transtorno afetivo, afeta a labilidade, agressão, agitação, raiva, ansiedade, distúrbio bipolar I, humor depressivo, depressão, sintomas depressivos, humor eufórico, irritabilidade, mania, oscilação de humor, alterações de humor, ataque de pânico, mudança de personalidade, estresse).
[d] Efeitos psicóticos (incluindo ilusão, alucinação, alucinação auditiva, alucinação visual, distúrbio esquizofreniforme).
[e] Transtornos cognitivos (incluindo eventos de distúrbios do sistema nervoso da SOC: amnésia, distúrbio cognitivo, demência, distúrbio de atenção, comprometimento da memória, deficiência mental; e incluindo também eventos de transtornos psiquiátricos da SOC: transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, confusão mental, delírio, desorientação, transtorno de leitura). Dentro desses efeitos, os termos de distúrbios do sistema nervoso da SOC foram mais frequentemente relatados do que os termos de transtornos psiquiátricos da SOC.
[f] Neuropatia periférica (incluindo sensação de ardor, disestesia, formigamento, distúrbio da marcha, hipoestesia, disfunção motora, fraqueza muscular, neuralgia, neuropatia periférica, neurotoxicidade, parestesia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorial periférica, paralisia do nervo peroneal, distúrbio sensorial).
[g] Alterações da fala (incluindo disartria, fala lenta, distúrbio na fala).
[h] Transtornos visuais (incluindo diplopia, fotofobia, fotopsia, visão turva, acuidade visual reduzida, deficiência visual, moscas volantes).
[i] Pneumonite (incluindo doença pulmonar intersticial, opacidade pulmonar, pneumonite).
[j] Edema (incluindo edema generalizado, edema, edema periférico, inchaço periférico, inchaço).
[k] Fadiga (incluindo astenia, fadiga).

Descrição das reações adversas ao medicamento selecionadas

- Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia

Nos ensaios clínicos de pacientes com CPNPC metastático positivo para ALK ou positivo para c-ros oncogene 1 (ROS1) foram relatadas reações adversas a medicamentos como aumento do colesterol sérico ou triglicerídeos em 81,1% e 67,2% dos pacientes, respectivamente. Reações adversas ao medicamento leves ou moderadas de hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia ocorreram em 62,8% e 47,9% dos pacientes, respectivamente. Nenhum paciente teve o tratamento com lorlatinibe descontinuado devido a hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 5. Advertências e Precauções). O tempo médio para início de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia foi de 15 dias. A duração mediana de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia foi de 451 e 427 dias, respectivamente.

- Efeitos do Sistema Nervoso Central

Nos ensaios clínicos de pacientes com CPNPC metastático positivo para ALK ou positivo para c-ros oncogene 1 (ROS1) as reações adversas ao medicamento no SNC foram principalmente distúrbios cognitivos (27,7%), alterações no humor (21,0%), na fala (8,2%), e efeitos psicóticos (6,9%) que foram geralmente leves, transitórias e reversíveis após o atraso e/ou redução da dose (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 5. Advertências e Precauções). O distúrbio cognitivo mais frequente de qualquer Grau foi o comprometimento da memória (11,3%) e as reações de Grau 3 ou 4 mais frequentes foram transtorno cognitivo e confusão mental (0,8% e 1,7% respectivamente). A alteração do humor mais frequente de qualquer Grau foi ansiedade (6,5%) e as reações de

Grau 3 e Grau 4 mais frequentes foram irritabilidade e depressão (0,8% e 0,4% respectivamente). A alteração na fala mais frequente de qualquer Grau foi disartria (4,0%), e as reações de Grau 3 ou 4 mais frequentes foram disartria, fala lenta e distúrbio de fala (0,2% cada). O efeito psicótico mais frequente de qualquer Grau foi alucinação (2,9%) e as reações mais frequentes de Grau 3 ou 4 foram alucinação auditiva e alucinação visual (0,2% cada). O tempo mediano para o início das alterações cognitivas, no humor, na fala, e psicóticas foi de 109, 43, 49 e 23 dias, respectivamente. A duração média das alterações cognitivas no humor, na fala e psicóticas foi de 223, 143, 147 e 78 dias, respectivamente.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

O tratamento de superdosagem com o medicamento consiste em medidas de suporte em geral. Dado o efeito dependente da dose no intervalo PR, recomenda-se a monitorização eletrocardiográfica. Não há antídoto para o lorlatinibe.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.2110.0476
Farmacêutica Responsável: Andrea T. Nichele – CRF-SP nº 44063

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 - São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado e Embalado por:
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Freiburg – Alemanha

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/12/2022.

LORCOR_16

Fale Pfizer | 0800-7701575
www.pfizer.com.br