

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lorviqua 25 mg comprimidos revestidos por película  
Lorviqua 100 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Lorviqua 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de lorlatinib.

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido revestido por película contém 1,58 mg de lactose monohidratada.

### Lorviqua 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lorlatinib.

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido revestido por película contém 4,20 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

### Lorviqua 25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película de libertação imediata, redondo (8 mm), rosa claro, com “Pfizer” gravado numa face e “25” e “LLN” na outra face.

### Lorviqua 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película de libertação imediata, oval (8,5 x 17 mm), rosa escuro, com “Pfizer” gravado numa face e “LLN 100” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Lorviqua em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) cuja doença progrediu após:

- alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (TKI) do ALK; ou
- crizotinib e, pelo menos, outro TKI do ALK.

## 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com lorlatinib deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

### Posologia

A dose recomendada é de 100 mg de lorlatinib tomados por via oral uma vez por dia.

#### *Duração do tratamento*

O tratamento com lorlatinib é recomendado desde que o doente esteja a obter benefício clínico da terapêutica sem toxicidade inaceitável.

#### *Doses esquecidas ou atrasadas*

Caso o doente se esqueça de tomar uma dose de Lorviqua, esta deve ser tomada logo que o doente se lembre, a não ser que falem menos de 4 horas para a dose seguinte; neste caso o doente não deve tomar a dose esquecida. Os doentes não devem tomar uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceram de tomar.

#### *Modificações de dose*

Pode ser necessário interromper a toma ou reduzir a dose, com base na segurança e tolerabilidade individuais. Os níveis de redução de dose de lorlatinib estão resumidos abaixo:

- Primeira redução de dose: 75 mg tomados por via oral uma vez por dia
- Segunda redução de dose: 50 mg tomados por via oral uma vez por dia

Lorlatinib deve ser descontinuado permanentemente se o doente não conseguir tolerar a dose de 50 mg tomada por via oral uma vez por dia.

As recomendações de modificação de dose devido a toxicidades e para doentes que desenvolvam um bloqueio auriculoventricular (AV) são fornecidas na Tabela 1.

**Tabela 1. Modificações da dose recomendada devido a reações adversas a lorlatinib**

<b>Reação adversa<sup>a</sup></b>	<b>Dosagem de lorlatinib</b>
<b>Hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia</b>	
Hipercolesterolemia ligeira (colesterol entre o LSN e 300 mg/dl ou entre o LSN e 7,75 mmol/l)	Introduzir ou modificar a terapêutica antilipidémica <sup>b</sup> de acordo com a respetiva informação de prescrição; manter lorlatinib com a mesma dose.
<u>OU</u>	
Hipercolesterolemia moderada (colesterol entre 301 mg/dl e 400 mg/dl ou entre 7,76 mmol/l e 10,34 mmol/l)	
<u>OU</u>	
Hipertrigliceridemia ligeira (triglicédeos entre 150 mg/dl e 300 mg/dl ou entre 1,71 mmol/l e 3,42 mmol/l)	Introduzir a utilização de terapêutica
<u>OU</u>	
Hipertrigliceridemia moderada (triglicédeos entre 301 mg/dl e 500 mg/dl ou entre 3,43 mmol/l e 5,7 mmol/l)	
Hipercolesterolemia grave	

**Tabela 1. Modificações da dose recomendada devido a reações adversas a lorlatinib**

<b>Reação adversa<sup>a</sup></b>	<b>Dosagem de lorlatinib</b>
(colesterol entre 401 mg/dl e 500 mg/dl ou entre 10,35 mmol/l e 12,92 mmol/l)  <u>OU</u>  Hipertrigliceridemia grave (triglicerídeos entre 501 mg/dl e 1.000 mg/dl ou entre 5,71 mmol/l e 11,4 mmol/l)	antidislipidémica <sup>b</sup> ; se já estiver a fazer terapêutica antidislipidémica, aumentar a dose desta terapêutica <sup>b</sup> de acordo com a respetiva informação de prescrição; ou mudar para uma nova terapêutica antidislipidémica <sup>b</sup> . Manter lorlatinib com a mesma dose sem interrupção.
Hipercolesterolemia potencialmente fatal (colesterol superior a 500 mg/dl ou superior a 12,92 mmol/l)  <u>OU</u>  Hipertrigliceridemia potencialmente fatal (triglicerídeos superiores a 1.000 mg/dl ou superiores a 11,4 mmol/l)	Introduzir a utilização de terapêutica antidislipidémica <sup>b</sup> ou aumentar a dose desta terapêutica <sup>b</sup> de acordo com a respetiva informação de prescrição ou mudar para uma nova terapêutica antidislipidémica <sup>b</sup> . Suspender lorlatinib até recuperação da hipercolesterolemia e/ou trigliceridemia para um grau de intensidade ligeiro ou moderado.  Reintroduzir lorlatinib com a mesma dose ao mesmo tempo que se maximiza a terapêutica antidislipidémica <sup>b</sup> , de acordo com a respetiva informação de prescrição.  Se a hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia grave recidivar apesar da terapêutica antidislipidémica <sup>b</sup> máxima de acordo com a respetiva informação de prescrição, reduzir um nível de dose de lorlatinib.
<b>Efeitos no sistema nervoso central (alterações cognitivas, humor ou fala)</b>	
Grau 2: Moderado  <u>OU</u>  Grau 3: Grave	Suspender a dose até a toxicidade ser igual ou inferior a Grau 1. Em seguida, retomar lorlatinib com um nível de redução de dose.
Grau 4: Potencialmente fatal/intervenção urgente indicada	Descontinuar lorlatinib permanentemente.
<b>Aumento da lipase/amilase</b>	
Grau 3: Grave  <u>OU</u>  Grau 4: Potencialmente fatal/intervenção urgente indicada	Suspender lorlatinib até a lipase ou amilase regressar aos valores basais. Em seguida, retomar lorlatinib com um nível de redução de dose.
<b>Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite</b>	
Grau 1: Ligeiro  <u>OU</u>  Grau 2: Moderado	Suspender lorlatinib até os sintomas regressarem à linha de base e ponderar iniciar corticosteroides. Retomar lorlatinib com um nível de redução de dose.  Descontinuar lorlatinib permanentemente se a DPI/pneumonite recidivar ou não recuperar após 6 semanas de suspensão de lorlatinib e tratamento com esteroides.
Grau 3: Grave  <u>OU</u>  Grau 4: Potencialmente fatal/intervenção	Descontinuar lorlatinib permanentemente.

**Tabela 1. Modificações da dose recomendada devido a reações adversas a lorlatinib**

<b>Reação adversa<sup>a</sup></b>	<b>Dosagem de lorlatinib</b>
urgente indicada	
<b>Prolongamento do intervalo PR/bloqueio auriculoventricular (AV)</b>	
Bloqueio AV de primeiro grau: Assintomático	Continuar lorlatinib com a mesma dose sem interrupção. Considerar os efeitos de medicamentos concomitantes e avaliar e corrigir qualquer desequilíbrio eletrolítico que possa prolongar o intervalo PR. Monitorizar cuidadosamente o ECG/sintomas potencialmente relacionados com o bloqueio AV.
Bloqueio AV de primeiro grau: Sintomático	Suspender lorlatinib. Considerar os efeitos de medicamentos concomitantes e avaliar e corrigir qualquer desequilíbrio eletrolítico que possa prolongar o intervalo PR. Monitorizar cuidadosamente o ECG/sintomas potencialmente relacionados com o bloqueio AV. Se os sintomas se resolverem, retomar lorlatinib com um nível de redução de dose.
Bloqueio AV de segundo grau: Assintomático	Suspender lorlatinib. Considerar os efeitos de medicamentos concomitantes e avaliar e corrigir qualquer desequilíbrio eletrolítico que possa prolongar o intervalo PR. Monitorizar cuidadosamente o ECG/sintomas potencialmente relacionados com o bloqueio AV. Se o ECG subsequente não mostrar bloqueio AV de segundo grau, retomar lorlatinib com um nível de redução de dose.
Bloqueio AV de segundo grau: Sintomático	Suspender lorlatinib. Considerar os efeitos de medicamentos concomitantes e avaliar e corrigir qualquer desequilíbrio eletrolítico que possa prolongar o intervalo PR. Encaminhar para observação e monitorização cardíacas. Ponderar a colocação de um <i>pacemaker</i> se o bloqueio AV sintomático persistir. Se os sintomas e o bloqueio AV de segundo grau se resolverem ou se o doente reverter para bloqueio AV de primeiro grau assintomático, retomar lorlatinib com um nível de redução de dose.
Bloqueio AV completo	Suspender lorlatinib. Considerar os efeitos de medicamentos concomitantes e avaliar e corrigir qualquer desequilíbrio eletrolítico que possa prolongar o intervalo PR. Encaminhar para observação e monitorização cardíacas. A colocação de <i>pacemaker</i> pode estar indicada para sintomas graves associados ao bloqueio AV. Se o bloqueio AV não se resolver, poderá ser ponderada a colocação de um <i>pacemaker</i> permanente.  Se for colocado um <i>pacemaker</i> , retomar lorlatinib com a dose completa. Se não for colocado um <i>pacemaker</i> , retomar lorlatinib com um nível de redução de dose apenas quando os sintomas estiverem resolvidos e o intervalo PR for inferior a 200 mseg.
<b>Outras reações adversas</b>	
Grau 1: Ligeiro  <u>OU</u>  Grau 2: Moderado	Ponderar não modificar a dose ou reduzir um nível de dose, conforme clinicamente indicado.

**Tabela 1. Modificações da dose recomendada devido a reações adversas a lorlatinib**

Reação adversa <sup>a</sup>	Dosagem de lorlatinib
Igual ou superior a Grau 3: Grave	Suspender lorlatinib até resolução dos sintomas para Grau 2 ou inferior ou para os níveis basais. Em seguida, retomar lorlatinib com um nível de redução de dose.

Abreviaturas: CTCAE=*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Critérios de Terminologia Comum para os Acontecimentos Adversos); ECG=eletrocardiograma; HMG CoA=3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; NCI=*National Cancer Institute*; LSN=limite superior normal.

<sup>a</sup> As categorias de grau baseiam-se nas classificações dos CTCAE do NCI.

<sup>b</sup> A terapêutica antidislipidémica pode incluir: inibidores da HMG CoA, ácido nicotínico, derivados do ácido fíbrico ou ésteres etílicos de ácidos gordos ómega-3.

#### *Inibidores potentes do citocromo P-450 (CYP) 3A4/5*

A utilização concomitante de lorlatinib com medicamentos que são inibidores potentes do CYP3A4/5 e produtos à base de sumo de toranja pode aumentar as concentrações plasmáticas de lorlatinib. Deve ser considerado um medicamento concomitante alternativo com menos potencial para inibir o CYP3A4/5 (ver secção 4.5). Se tiver de ser coadministrado um inibidor potente do CYP3A4/5, a dose inicial de lorlatinib de 100 mg uma vez por dia deve ser reduzida para uma dose de 75 mg uma vez por dia (ver secções 4.5 e 5.2). Se a utilização concomitante do inibidor potente do CYP3A4/5 for descontinuada, lorlatinib deve ser retomado com a dose utilizada antes de iniciar a toma do inibidor potente do CYP3A4/5 e após um período de suspensão de 3 a 5 semividas do inibidor potente do CYP3A4/5.

#### Populações especiais

##### *Idosos (≥ 65 anos)*

Devido aos dados limitados sobre esta população, não pode ser feita qualquer recomendação posológica para os doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

##### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico para doentes com função renal normal ou com compromisso renal ligeiro ou moderado ( $CL_{cr} \geq 30$  ml/min) com base numa análise de farmacocinética da população. A informação sobre a utilização de lorlatinib em doentes com compromisso renal grave ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) é muito limitada. Por conseguinte, lorlatinib não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

Não são recomendados ajustes posológicos para doentes com compromisso hepático ligeiro. Não existe informação disponível sobre lorlatinib em doentes com compromisso hepático moderado ou grave. Por conseguinte, lorlatinib não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secção 5.2).

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de lorlatinib em doentes pediátricos com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Lorviqua é administrado por via oral.

Os doentes devem ser encorajados a tomar a sua dose de lorlatinib aproximadamente à mesma hora do dia, todos os dias, com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Os comprimidos devem ser engolidos inteiros (os comprimidos não devem ser mastigados, esmagados ou divididos antes de engolir). Se um comprimido estiver partido, rachado ou de outra forma não intacto, não deve ser ingerido.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade a lorlatinib ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Utilização concomitante de indutores potentes do CYP3A4/5 (ver secções 4.4 e 4.5).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Hiperlipidemia

A utilização de lorlatinib foi associada a aumentos do colesterol e triglicéridos séricos (ver secção 4.8). A mediana do tempo até à ocorrência de um aumento grave do colesterol e dos triglicéridos séricos é de 201 dias (intervalo: 42 a 518 dias) e de 127 dias (intervalo: 15 a 358 dias), respetivamente. O colesterol e os triglicéridos séricos devem ser monitorizados antes de iniciar lorlatinib; 2, 4 e 8 semanas após iniciar; e regularmente, daí em diante. Iniciar ou aumentar a dose de medicamentos antidislipídicos, se indicado (ver secção 4.2).

#### Efeitos no sistema nervoso central

Têm sido observados efeitos no sistema nervoso central (SNC) em doentes a receber lorlatinib, incluindo alterações da função cognitiva, do humor ou da fala (ver secção 4.8). Poderá ser necessário modificar ou descontinuar a dose nos doentes que desenvolvem efeitos no SNC (ver secção 4.2).

#### Bloqueio auriculoventricular

Lorlatinib foi estudado numa população de doentes que excluiu indivíduos com bloqueio AV de segundo e terceiro grau (a não ser com *pacemaker*) ou qualquer bloqueio AV com intervalo PR > 220 msec. Foi notificado prolongamento do intervalo PR e bloqueio AV em doentes a receber lorlatinib (ver secção 5.2). Monitorizar o eletrocardiograma (ECG) antes de iniciar lorlatinib e mensalmente, daí em diante, em particular nos doentes com condições de predisposição para a ocorrência de acontecimentos cardíacos clinicamente significativos. Poderá ser necessário modificar a dose nos doentes que desenvolvam um bloqueio AV (ver secção 4.2).

#### Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda

Foi notificada uma diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) em doentes a receber lorlatinib que tinham uma avaliação da FEVE no momento basal e, pelo menos, uma avaliação de seguimento. Com base nos dados de estudos clínicos disponíveis, não é possível determinar uma relação de causalidade entre os efeitos nas alterações da contratilidade cardíaca e lorlatinib. Em doentes com fatores de risco cardíaco e naqueles com condições que podem afetar a FEVE, deve ser ponderada a monitorização cardíaca, incluindo a avaliação da FEVE no momento basal e durante o tratamento. Em doentes que desenvolvam sinais/sintomas cardíacos relevantes durante o tratamento, deve ser ponderada a monitorização cardíaca, incluindo a avaliação da FEVE.

#### Aumento da lipase e da amilase

Ocorreram aumentos dos níveis de lipase e/ou amilase em doentes a receber lorlatinib (ver secção 4.8). A mediana do tempo até à ocorrência de um aumento da lipase e da amilase séricas é de 70 dias (intervalo: 7 a 696 dias) e de 41 dias (intervalo: 7 a 489 dias), respetivamente. O risco de pancreatite deve ser tido em consideração em doentes a receber lorlatinib devido à hipertrigliceridemia concomitante e/ou a um potencial mecanismo intrínseco. Os doentes devem ser monitorizados quanto a aumentos dos níveis de lipase e amilase antes de iniciar o tratamento com lorlatinib e regularmente daí em diante, conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2).

## Doença pulmonar intersticial/pneumonite

Ocorreram reações adversas pulmonares graves ou potencialmente fatais consistentes com DPI/pneumonite com lorlatinib (ver secção 4.8). Qualquer doente que apresente agravamento de sintomas respiratórios indicativos de DPI/pneumonite (p. ex., dispneia, tosse e febre) deve ser avaliado imediatamente quanto a DPI/pneumonite. Lorlatinib deve ser suspenso e/ou descontinuado permanentemente com base na gravidade (ver secção 4.2).

## Interações medicamentosas

Num estudo realizado em voluntários saudáveis, a utilização concomitante de lorlatinib e rifampicina, um indutor potente do CYP3A4/5, foi associada a aumentos da alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato aminotransferase (AST) sem aumentos da bilirrubina total e da fosfatase alcalina (ver secção 4.5). A utilização concomitante de um indutor potente do CYP3A4/5 é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.5).

Se possível, a utilização concomitante de indutores moderados do CYP3A4/5 deve ser evitada, pois também estes podem reduzir as concentrações plasmáticas de lorlatinib (ver secção 4.5).

A administração concomitante de lorlatinib com substratos do CYP3A4/5 com índices terapêuticos estreitos, incluindo, entre outros, alfentanilo, ciclosporina, di-hidroergotamina, fentanilo, contraceptivos hormonais, pimozida, quinidina, sirolímus e tacrolímus, deve ser evitada pois a concentração destes medicamentos pode ser reduzida pelo lorlatinib (ver secção 4.5).

## Fertilidade e gravidez

Durante o tratamento com lorlatinib e durante, pelo menos, 14 semanas após a dose final, os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar têm de usar métodos de contraceção eficazes, incluindo preservativo, e os doentes do sexo masculino com parceiras grávidas têm de usar preservativo (ver secção 4.6). A fertilidade masculina pode ficar comprometida durante o tratamento com lorlatinib (ver secção 5.3). Os homens deverão procurar aconselhamento sobre a preservação da fertilidade antes do tratamento. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem a receber lorlatinib. É necessário um método de contraceção não hormonal altamente eficaz para as doentes durante o tratamento com lorlatinib, pois lorlatinib pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes (ver secções 4.5 e 4.6). Se não puder ser evitado um método de contraceção hormonal, então tem de ser utilizado um preservativo juntamente com o método hormonal. Tem de se prosseguir com uma contraceção eficaz durante, pelo menos, 35 dias após a conclusão da terapêutica (ver secção 4.6). Desconhece-se se lorlatinib afeta a fertilidade feminina.

## Intolerância à lactose

Este medicamento contém lactose como excipiente. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total em lactase ou malabsorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

## Sódio

Este medicamento contém < 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido de 25 mg ou 100 mg. Os doentes a seguir dietas com pouco sódio devem ser informados que este medicamento é essencialmente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Interações farmacocinéticas

Dados *in vitro* indicam que lorlatinib é principalmente metabolizado pelo CYP3A4 e pela uridina difosfato-glucuronosiltransferase (UGT)1A4, com pequenas contribuições do CYP2C8, CYP2C19,



CYP3A5 e UGT1A3.

#### *Indutores do CYP3A4/5*

A rifampicina, um indutor potente do CYP3A4/5, administrada em doses orais de 600 mg uma vez por dia durante 12 dias, reduziu a área sob a curva (AUC) média de lorlatinib em 85% e a  $C_{max}$  em 76% de uma dose única oral de 100 mg de lorlatinib em voluntários saudáveis; foram também observados aumentos da AST e ALT. A administração concomitante de lorlatinib com indutores potentes do CYP3A4/5 (p. ex., rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína e Erva de São João) pode diminuir as concentrações plasmáticas de lorlatinib. A utilização de um indutor potente do CYP3A4/5 com lorlatinib é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.4). Se possível, a utilização concomitante com indutores moderados do CYP3A4/5 deve ser evitada, pois também estes podem reduzir as concentrações plasmáticas de lorlatinib (ver secção 4.4).

#### *Inibidores do CYP3A4/5*

O itraconazol, um inibidor potente do CYP3A4/5, administrado em doses orais de 200 mg uma vez por dia durante 5 dias, aumentou a AUC média de lorlatinib em 42% e a  $C_{max}$  em 24% de uma dose única oral de 100 mg de lorlatinib em voluntários saudáveis. A administração concomitante de lorlatinib com inibidores potentes do CYP3A4/5 (p. ex., boceprevir, cobicistate, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, troleandomicina, voriconazol, ritonavir, paritaprevir em associação com ritonavir e ombitasvir e/ou dasabuvir, e ritonavir em associação com elvitegravir, indinavir, lopinavir ou tipranavir) pode aumentar as concentrações plasmáticas de lorlatinib. Os produtos à base de toranja podem igualmente aumentar as concentrações plasmáticas de lorlatinib e devem ser evitados. Deve ser considerado um medicamento concomitante alternativo com menos potencial para inibir o CYP3A4/5. Se tiver de ser administrado concomitantemente um inibidor potente do CYP3A4/5, recomenda-se uma redução da dose de lorlatinib (ver secção 4.2).

*Medicamentos cuja concentração plasmática pode ser alterada pelo lorlatinib*

#### *Substratos do CYP3A4/5*

Estudos *in vitro* indicaram que lorlatinib é um inibidor dependente do tempo, bem como um indutor do CYP3A4/5 e que ativa o recetor X do pregnano (PXR) humano, com a indução como efeito concreto *in vivo*. A administração concomitante de lorlatinib em doentes resultou no decréscimo da AUC do midazolam oral quando este último foi administrado isolado, sugerindo que lorlatinib é um indutor do CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg por via oral uma vez por dia durante 15 dias diminuiu a  $AUC_{inf}$  e a  $C_{max}$  de uma dose única oral de 2 mg de midazolam (um substrato sensível do CYP3A) em 61% e em 50%, respetivamente. Por conseguinte, lorlatinib é um indutor moderado do CYP3A. Assim, a administração concomitante de lorlatinib com substratos do CYP3A4/5 com índices terapêuticos estreitos, incluindo, entre outros, alfentanilo, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanilo, contraceptivos hormonais, pimozida, quinidina, sirolimus e tacrolimus, deve ser evitada pois a concentração destes medicamentos pode ser reduzida pelo lorlatinib (ver secção 4.4).

#### *Estudos in vitro de outra inibição e indução do CYP*

Lorlatinib pode ter o potencial para inibir o CYP2C9.

Estudos *in vitro* também indicaram que lorlatinib é um indutor do CYP2B6 e que ativa o recetor constitutivo dos androstanos (CAR) humanos. A administração concomitante de lorlatinib com substratos do CYP2B6 (p. ex., bupropiona, efavirenz) pode resultar em concentrações plasmáticas reduzidas do substrato do CYP2B6. *In vitro*, lorlatinib tem um potencial baixo para causar interações medicamentosas através da indução do CYP1A2.

#### *Estudos in vitro da inibição da UGT*

Estudos *in vitro* indicaram que lorlatinib pode ter potencial para inibir a UGT1A1.

#### *Estudos in vitro com transportadores de medicamentos*

Estudos *in vitro* indicaram que lorlatinib pode ter o potencial para inibir a glicoproteína P (gp-P, sistemicamente e no trato gastrointestinal [GI]), a BCRP (trato GI), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 e a OAT3 em concentrações clinicamente relevantes.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres em idade fértil/contraceção feminina e masculina

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem a receber lorlatinib. É necessário um método de contraceção não hormonal altamente eficaz para as doentes durante o tratamento com lorlatinib, pois lorlatinib pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes (ver secções 4.4 e 4.5). Se a utilização de um método de contraceção hormonal for inevitável, então tem de ser utilizado um preservativo juntamente com o método hormonal. Tem de ser mantida uma contraceção eficaz durante, pelo menos, 35 dias após a conclusão da terapêutica.

Durante o tratamento com lorlatinib e durante, pelo menos, 14 semanas após a dose final, os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar têm de usar métodos de contraceção eficazes, incluindo preservativo, e os doentes do sexo masculino com parceiras grávidas têm de usar preservativo.

### Gravidez

Os estudos em animais revelaram toxicidade embriofetal (ver secção 5.3). A quantidade de dados sobre a utilização de lorlatinib em mulheres grávidas é inexistente. Lorlatinib pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas.

Lorlatinib não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

### Amamentação

Desconhece-se se lorlatinib e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Lorlatinib não deve ser utilizado durante a amamentação. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com lorlatinib e durante 7 dias após a dose final.

### Fertilidade

Com base em resultados não clínicos de segurança, a fertilidade masculina pode ficar comprometida durante o tratamento com lorlatinib (ver secção 5.3). Desconhece-se se lorlatinib afeta a fertilidade feminina. Os homens deverão procurar aconselhamento sobre a preservação da fertilidade antes do tratamento.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de lorlatinib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Deve proceder-se com cautela ao conduzir ou utilizar máquinas pois os doentes podem ter efeitos no SNC (ver secção 4.8).

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas comunicadas com mais frequência foram hipercolesterolemia (84,4%), hipertrigliceridemia (67,1%), edema (54,6%), neuropatia periférica (47,8%), efeitos cognitivos (28,8%), fadiga (28,1%), aumento de peso (26,4%) e efeitos no humor (22,7%).

Ocorreram reduções de dose devido a reações adversas em 23,4% dos doentes a receber lorlatinib. As reações adversas mais frequentes que resultaram em reduções de dose foram o edema e a neuropatia

periférica. Em 3,1% dos doentes a receber lorlatinib ocorreu descontinuação permanente do tratamento associada a reações adversas. Os efeitos cognitivos foram a reação adversa mais frequente que resultou em descontinuação permanente do tratamento.

#### Lista tabelada das reações adversas

A Tabela 2 apresenta as reações adversas que ocorreram em 295 doentes adultos tratados com 100 mg de lorlatinib uma vez por dia com CPNPC avançado do Estudo A.

As reações adversas listadas na Tabela 2 estão apresentadas por classe de sistemas de órgãos e categorias de frequência, definidas segundo a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raras ( $< 1/10.000$ ). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência.

**Tabela 2. Reações adversas**

<b>Classe de sistema de órgãos e reação adversa</b>	<b>Categoria de frequência</b>	<b>Todos os graus %</b>	<b>Graus 3-4 %</b>
Doenças do sangue e do sistema linfático Anemia	Muito frequentes	15,9	5,1
Doenças do metabolismo e da nutrição Hipercolesterolemia <sup>a</sup> Hipertrigliceridemia <sup>b</sup>	Muito frequentes Muito frequentes	84,4 67,1	16,6 16,6
Perturbações do foro psiquiátrico Efeitos no humor <sup>c</sup> Alucinações <sup>d</sup>	Muito frequentes Frequentes	22,7 7,8	1,7 1,0
Doenças do sistema nervoso Efeitos cognitivos <sup>e</sup> Neuropatia periférica <sup>f</sup> Cefaleias Efeitos na fala <sup>g</sup>	Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Frequentes	28,8 47,8 18,0 9,8	2,0 2,7 0,7 0,3
Afeções oculares Perturbação da visão <sup>h</sup>	Muito frequentes	15,3	0,3
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Pneumonite <sup>i</sup>	Frequentes	1,4	1,0
Doenças gastrointestinais Diarreia Náuseas Obstipação	Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes	22,7 18,3 15,9	1,0 0,7 0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Erupção cutânea <sup>j</sup>	Muito frequentes	14,2	0,3
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Artralgia Mialgia <sup>k</sup>	Muito frequentes Muito frequentes	24,7 19,3	0,7 0
Perturbações gerais e alterações no local de administração Edema <sup>l</sup> Fadiga <sup>m</sup>	Muito frequentes Muito frequentes	54,6 28,1	2,4 0,7
Exames complementares de diagnóstico Aumento de peso Aumento da lipase Aumento da amilase	Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes	26,4 13,9 10,2	5,4 8,8 3,1

<b>Classe de sistema de órgãos e reação adversa</b>	<b>Categoria de frequência</b>	<b>Todos os graus %</b>	<b>Graus 3-4 %</b>
Prolongamento do PR no eletrocardiograma	Pouco frequentes	0,7	0

As reações adversas que representam o mesmo conceito ou condição médica foram agrupadas e notificadas como uma única reação adversa na tabela acima. Os termos efetivamente notificados nos estudos e que contribuíram para a reação adversa relevante são indicados entre parêntesis, tal como listado abaixo.

- <sup>a</sup> Hipercolesterolemia (incluindo aumento do colesterol sérico, hipercolesterolemia).
- <sup>b</sup> Hipertrigliceridemia (incluindo aumento dos triglicéridos séricos, hipertrigliceridemia).
- <sup>c</sup> Efeitos no humor (incluindo perturbação afetiva, labilidade emotiva, agressividade, agitação, ansiedade, humor depressivo, depressão, humor eufórico, irritabilidade, mania, humor alterado, oscilações do humor, alteração da personalidade, stress).
- <sup>d</sup> Alucinações (incluindo alucinação auditiva, alucinação, alucinação visual).
- <sup>e</sup> Efeitos cognitivos (incluindo acontecimentos da CSO “Doenças do sistema nervoso”: amnésia, perturbação cognitiva, demência, perturbação da atenção, compromisso da memória, compromisso mental; e também incluindo acontecimentos da CSO “Doenças do foro psiquiátrico”: défice de atenção/perturbação de hiperatividade, estado confusional, delírio, desorientação, perturbação na leitura). Dentro destes efeitos, os termos da CSO “Doenças do sistema nervoso” foram notificados com mais frequência do que os termos da CSO “Doenças do foro psiquiátrico”.
- <sup>f</sup> Neuropatia periférica (incluindo sensação de ardor, síndrome do túnel cárpico, disestesia, sensação de formigamento, perturbação da marcha, hipoestesia, fraqueza muscular, nevralgia, neuropatia periférica, neurotoxicidade, parestesia, neuropatia sensorial periférica, paralisia do nervo peroneal, perturbação sensorial).
- <sup>g</sup> Efeitos na fala (disartria, fala lenta, perturbação da fala).
- <sup>h</sup> Perturbação da visão (incluindo diplopia, fotofobia, fotopsia, visão turva, redução da acuidade visual, compromisso visual, moscas volantes).
- <sup>i</sup> Pneumonite (incluindo doença pulmonar intersticial, pneumonite).
- <sup>j</sup> Erupção cutânea (incluindo dermatite acneiforme, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea).
- <sup>k</sup> Mialgia (incluindo dor musculoesquelética, mialgia).
- <sup>l</sup> Edema (incluindo edema generalizado, edema, edema periférico, tumefação periférica, tumefação).
- <sup>m</sup> Fadiga (incluindo astenia, fadiga).

### Descrição das reações adversas selecionadas

#### Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia

Foram comunicadas reações adversas de aumento do colesterol ou triglicéridos séricos em 84,4% e 67,1% dos doentes, respetivamente. Entre estas, ocorreram reações adversas ligeiras ou moderadas de hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia em 67,8% e 50,5% dos doentes, respetivamente (ver secção 4.4). A mediana do tempo até ao aparecimento de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia foi de 15 dias (intervalo: 1 a 399 dias). A mediana da duração da hipercolesterolemia e da hipertrigliceridemia foi de 381 e 405 dias, respetivamente.

#### Efeitos no sistema nervoso central

As reações adversas do SNC foram principalmente efeitos cognitivos (28,8%), efeitos no humor (22,7%) e efeitos na fala (9,8%) e foram geralmente moderadas, temporárias e reversíveis espontaneamente após atraso na administração da dose e/ou redução da dose (ver secções 4.2 e 4.4). O efeito cognitivo mais frequente de qualquer grau foi o compromisso da memória (11,5%) e as reações de Grau 3 ou 4 mais frequentes foram efeito cognitivo e estado confusional (0,7% cada). O efeito no humor mais frequente de qualquer grau foi a irritabilidade (6,1%), que foi também a reação de Grau 3 ou 4 mais frequente (1,0%). O efeito na fala mais frequente de qualquer grau foi a disartria (4,1%) e a reação de Grau 3 ou 4 mais frequente foi a fala lenta (0,3%). A mediana do tempo até ao aparecimento de efeitos cognitivos, no humor e na fala foi de 92, 44 e 42 dias, respetivamente. A mediana da duração dos efeitos cognitivos, no humor e na fala foi de 224, 83 e 106 dias, respetivamente.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### **4.9 Sobredosagem**

O tratamento da sobredosagem com o medicamento consiste em medidas de suporte gerais. Dado o efeito dependente da dose no intervalo PR, recomenda-se a monitorização do ECG. Não existe um antídoto para lorlatinib.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores das tirosina cinases, código ATC: L01XE44

#### Mecanismo de ação

Lorlatinib é um inibidor selectivo das tirosina cinases do ALK e do oncogene c-ros 1 (ROS1), que compete com a adenosina trifosfato (ATP).

Em estudos não clínicos, lorlatinib inibiu as atividades catalíticas da ALK não mutada e de cinases ALK mutantes clinicamente relevantes em ensaios enzimáticos recombinantes e baseados em células. Lorlatinib demonstrou atividade antitumoral acentuada em ratinhos com xenotransplantes tumorais que expressam proteína de fusão associada a microtúbulos da equinoderme (EML4) com variante ALK 1 (v1), incluindo as mutações ALK L1196M, G1269A, G1202R e I1171T. Dois destes mutantes ALK, G1202R e I1171T, são conhecidos por conferir resistência ao alectinib, brigatinib, ceritinib e ao crizotinib. Lorlatinib é também capaz de penetrar a barreira hematoencefálica. Lorlatinib demonstrou atividade em ratinhos portadores de implantes de tumor cerebral EML4-ALK ou EML4-ALK<sup>L1196M</sup> ortotópicos.

#### *Estudos clínicos*

A utilização de lorlatinib no tratamento de CPNPC avançado ALK-positivo após tratamento com, pelo menos, um TKI do ALK de segunda geração foi investigada no Estudo A, um estudo multicêntrico de Fase 1/2, de braço único. Foram incluídos um total de 139 doentes com CPNPC avançado ALK-positivo após tratamento com, pelo menos, um TKI do ALK de segunda geração na Fase 2 do estudo. Os doentes receberam lorlatinib por via oral na dose recomendada de 100 mg uma vez por dia, continuamente.

O *endpoint* primário de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (TRO), incluindo TRO-IC (intracraniana), segundo Revisão Central Independente (RCI), de acordo com os critérios modificados de avaliação de resposta em tumores sólidos (*modified response evaluation criteria in solid tumors*, RECIST versão 1.1). Os *endpoints* secundários incluíram a duração da resposta (DR), a DR-IC, o tempo até resposta do tumor (TRT) e a sobrevivência livre de progressão (PFS).

Os dados demográficos dos 139 doentes com CPNPC avançado ALK-positivo após tratamento com, pelo menos, um TKI do ALK de segunda geração foram 56% mulheres, 48% caucasianos, 38% asiáticos e a mediana da idade foi de 53 anos (intervalo: 29-83 anos) com 16% dos doentes com  $\geq 65$  anos de idade. O estado funcional de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) no início do estudo foi de 0 ou 1 em 96% dos doentes. No início do estudo, estavam presentes metástases cerebrais em 67% dos doentes. Dos 139 doentes, 20% tinham recebido anteriormente um

TKI do ALK, excluindo crizotinib, 47% tinham recebido anteriormente 2 TKI do ALK e 33% tinham recebido anteriormente 3 ou mais TKI do ALK.

Os principais resultados de eficácia do Estudo A estão incluídos nas Tabelas 3 e 4.

**Tabela 3. Resultados de eficácia global do Estudo A**

<b>Parâmetro de eficácia</b>	<b>Um TKI do ALK<sup>a</sup> anterior com ou sem quimioterapia anterior (N = 28)</b>	<b>Dois ou mais TKI do ALK anterior com ou sem quimioterapia anterior (N = 111)</b>	
Taxa de resposta objetiva <sup>b</sup> (IC 95%)	42,9% (24,5; 62,8)	39,6% (30,5; 49,4)	
Resposta completa, n	1	2	
Resposta parcial, n	11	42	
Duração da resposta Mediana, meses (IC 95%)	5,6 (4,2; NA)	9,9 (5,7; 24,4)	
Sobrevivência livre de progressão Mediana, meses (IC 95%)	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)	

Abreviaturas: ALK=cinase do linfoma anaplásico; IC=intervalo de confiança; RCI=Revisão Central Independente; N/n=número de doentes; NA=não atingido; TKI=inibidor da tirocina cinase.

<sup>a</sup> Alectinib, brigatinib ou ceritinib

<sup>b</sup> Segundo a RCI.

**Tabela 4. Resultados de eficácia intracraniana\* no Estudo A**

<b>Parâmetro de eficácia</b>	<b>Um TKI do ALK<sup>a</sup> anterior com ou sem quimioterapia anterior (N = 9)</b>	<b>Dois ou mais TKI do ALK anterior com ou sem quimioterapia anterior (N = 48)</b>	
Taxa de resposta objetiva <sup>b</sup> (IC 95%)	66,7% (29,9; 92,5)	52,1% (37,2; 66,7)	
Resposta completa, n	2	10	
Resposta parcial, n	4	15	
Duração da resposta intracraniana Mediana, meses (IC 95%)	NA (4,1; NA)	12,4 (6,0; NA)	

Abreviaturas: ALK=cinase do linfoma anaplásico; IC=intervalo de confiança; RCI=Revisão Central Independente; N/n=número de doentes; NA=não atingido; TKI=inibidor da tirocina cinase.

\* Em doentes com, pelo menos, uma metástase cerebral mensurável no início do estudo.

<sup>a</sup> Alectinib, brigatinib ou ceritinib.

<sup>b</sup> Segundo a RCI.

Na população de eficácia global de 139 doentes, 56 doentes apresentaram uma resposta objetiva confirmada pela RCI, com uma mediana do TRT de 1,4 meses (intervalo: 1,2 a 16,6 meses). A TRO para os asiáticos foi de 49,1% (IC 95%: 35,1; 63,2) e de 31,5% (IC 95%: 21,1; 43,4) para os não asiáticos. Entre os 31 doentes com uma resposta objetiva IC confirmada pela RCI e, pelo menos, uma metástase cerebral mensurável no início do estudo, a mediana do TRT-IC foi de 1,4 meses (intervalo: 1,2 a 16,2 meses). A TRO-IC para os asiáticos foi de 54,5% (IC 95%: 32,2; 75,6) e de 46,4% (IC 95%: 27,5; 66,1) para os não asiáticos.

## População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com lorlatinib em todos subgrupos da população pediátrica para carcinoma pulmonar (carcinoma de pequenas células e de não pequenas células) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

As concentrações de pico de lorlatinib no plasma são rapidamente alcançadas com uma mediana do  $T_{max}$  de 1,2 horas após uma dose única de 100 mg e de 2,0 horas após dosagem múltipla de 100 mg uma vez por dia.

Após a administração oral de comprimidos de lorlatinib, a biodisponibilidade absoluta média é de 80,8% (IC 90%: 75,7; 86,2) comparativamente à administração intravenosa.

A administração de lorlatinib com uma refeição com alto teor em gordura e altamente calórica resultou numa exposição 5% mais elevada comparativamente ao jejum. Lorlatinib pode ser administrado com ou sem alimentos.

Com 100 mg uma vez por dia, a média geométrica (% do coeficiente de variação [CV]) da concentração plasmática de pico foi de 577 (42) ng/ml e a  $AUC_{24}$  foi de 5.650 (39) ng·h/ml em doentes com cancro. A média geométrica (% CV) da depuração oral foi de 17,7 (39) l/h.

### Distribuição

A ligação *in vitro* de lorlatinib às proteínas plasmáticas humanas é de 66% com ligação moderada à albumina ou à  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida.

### Biotransformação

Nos humanos, lorlatinib é sujeito a oxidação e glucuronidação como vias metabólicas principais. Dados *in vitro* indicam que lorlatinib é metabolizado principalmente pela CYP3A4 e UGT1A4, com pequenas contribuições da CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 e UGT1A3.

No plasma, um metabolito de ácido benzoico de lorlatinib que resulta da clivagem oxidativa de ligações amina e éter aromáticas de lorlatinib foi observado como metabolito *major*, representado 21% da radioatividade em circulação. O metabolito resultante da clivagem oxidativa é farmacologicamente inativo.

### Eliminação

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

Lorlatinib inalterado era o principal componente no plasma e fezes humanos, representando 44% e 9,1% da radioatividade total, respetivamente. Menos de 1% de lorlatinib inalterado foi detetado na urina.

### Linearidade/não linearidade

Com uma dose única, a exposição sistémica ( $AUC_{inf}$  e  $C_{max}$ ) a lorlatinib aumentou de uma forma relacionada com a dose ao longo de intervalo de dose de 10 mg a 200 mg. Existem poucos dados disponíveis ao longo do intervalo de dose de 10 mg a 200 mg; contudo, não foi observado qualquer desvio da linearidade para a  $AUC_{inf}$  e  $C_{max}$  após uma dose única.

No estado estacionário, a exposição sistémica ( $AUC_{24}$  e  $C_{max}$ ) aumenta menos do que proporcionalmente ao longo do intervalo de dose de 10 mg a 200 mg.

Igualmente, no estado estacionário, as exposições plasmáticas a lorlatinib são inferiores às esperadas da farmacocinética de dose única, indicativo de um efeito líquido de autoindução dependente do tempo.

### Compromisso hepático

Como lorlatinib é metabolizado no fígado, é provável que o compromisso hepático aumente as concentrações plasmáticas de lorlatinib. Os estudos clínicos que foram realizados excluíram doentes com AST ou ALT  $> 2,5 \times$  LSN ou, se devido a doença maligna subjacente,  $> 5,0 \times$  LSN ou com bilirrubina total  $> 1,5 \times$  LSN. As análises de farmacocinética da população demonstraram que a exposição a lorlatinib não era alterada de forma clinicamente significativa em doentes com compromisso hepático ligeiro ( $n = 50$ ). Não são recomendados ajustes posológicos para doentes com compromisso hepático ligeiro. Não existe informação disponível sobre doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

### Compromisso renal

Menos de 1% da dose administrada é detetada sob a forma de lorlatinib inalterado na urina. As análises de farmacocinética da população demonstraram que a exposição a lorlatinib não era alterada de forma clinicamente significativa em doentes com compromisso renal ligeiro ( $n = 103$ ) ou moderado ( $n = 41$ ) ( $CL_{cr} > 30$  ml/min). Não se recomenda ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. A informação sobre a utilização de lorlatinib em doentes com compromisso renal grave ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) é limitada ( $n = 1$ ).

### Idade, sexo, raça, peso corporal e fenótipo

As análises de farmacocinética da população em doentes com CPNPC avançado e em voluntários saudáveis indicam que não existem efeitos clinicamente relevantes da idade, sexo, raça, peso corporal e fenótipos de CYP3A5 e CYP2C19.

### Eletrofisiologia cardíaca

No Estudo A, 2 doentes (0,7%) tiveram valores absolutos de QTc corrigido pela fórmula de Fridericia QTc (QTcF)  $> 500$  msec e 5 doentes (1,8%) tiveram uma alteração no QTcF em relação ao início do estudo  $> 60$  msec.

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

Em 295 doentes que receberam lorlatinib na dose recomendada de 100 mg uma vez por dia e que tinham avaliação por ECG no Estudo A, lorlatinib foi estudado numa população de doentes que



excluiu os que tinham intervalo QTc >470 mseg. Na população do estudo, a alteração média máxima desde o início do estudo para o intervalo PR foi de 16,4 mseg (IC de 90% superior bilateral 19,4 mseg) (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8). Destes, 7 doentes tinham um PR no início do estudo > 200 mseg. Entre os 284 doentes com um intervalo PR < 200 mseg, 14% tiveram prolongamento do intervalo PR  $\geq$ 200 mseg depois de iniciarem lorlatinib. O prolongamento do intervalo PR ocorreu de forma dependente da concentração. Ocorreu bloqueio auriculoventricular em 1,0% dos doentes.

Para os doentes que desenvolvam prolongamento do PR, poderá ser necessário modificar a dose (ver secção 4.2).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Toxicidade de dose repetida

As principais toxicidades observadas foram inflamação em múltiplos tecidos (pele e colo do útero de ratos e pulmão, traqueia, pele, nódulos linfáticos e/ou cavidade oral incluindo o osso mandibular de cães, associada a aumentos de leucócitos, fibrinogénio e/ou globulina e diminuições da albumina) e alterações no pâncreas (com aumentos da amilase e da lipase), no sistema hepatobiliar (com aumentos das enzimas hepáticas), no sistema reprodutor masculino, no sistema cardiovascular, rins e trato gastrointestinal, nervos periféricos e SNC (potencial para compromisso funcional cognitivo) para uma dose equivalente à exposição clínica humana com a posologia recomendada. Foram também observadas alterações na tensão arterial e frequência cardíaca e no complexo QRS e no intervalo PR em animais após dosagem aguda (aproximadamente 2,6 vezes a exposição clínica humana com 100 mg após uma dose única com base na  $C_{max}$ ). Todos os achados em órgãos-alvo, excetuando a hiperplasia do ducto biliar hepático, foram parcial a totalmente reversíveis.

#### Genotoxicidade

Lorlatinib é não mutagénico mas é aneugénico *in vitro* e *in vivo*, sem efeitos adversos observáveis para aneugenicidade de aproximadamente 16,5 vezes a exposição clínica humana com 100 mg baseado na AUC.

#### Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com lorlatinib.

#### Toxicidade reprodutiva

Foi observada degenerescência tubular seminífera e/ou atrofia dos testículos e alterações epididimárias (inflamação e/ou vacuolização) no rato e no cão. Na próstata foi observada atrofia glandular mínima a ligeira em cães com a dose equivalente à exposição clínica humana com a posologia recomendada. Os efeitos nos órgãos reprodutores masculinos foram parcial a totalmente reversíveis.

Em estudos de toxicidade embriofetal realizados em ratos e coelhos, respetivamente, foi observado um aumento da letalidade embrionária e pesos corporais fetais inferiores e malformações. As anomalias morfológicas fetais incluíam membros rodados, dígitos supranumerários, gastrosquise, rins malformados, cabeça abobadada, palato muito arqueado e dilatação dos ventrículos do cérebro. A exposição às doses mais baixas com efeitos embriofetais em animais foi equivalente à exposição clínica humana com 100 mg com base na AUC.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina  
Hidrogenofosfato de cálcio  
Glicolato de amido sódico  
Estearato de magnésio

#### Película:

Hipromelose  
Lactose monohidratada  
Macrogol  
Triacetina  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro negro (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de OPA/Al/PVC com revestimento posterior com película de alumínio contendo 10 comprimidos revestidos por película.

#### Lorviqua 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada embalagem contém 120 comprimidos revestidos por película em 12 blisters

#### Lorviqua 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada embalagem contém 30 comprimidos revestidos por película em 3 blisters

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1355/001  
EU/1/19/1355/002

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Alemanha

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, ver secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

## **E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
De modo a confirmar ainda mais a eficácia e segurança de lorlatinib no tratamento de doentes com CPNPC ALK-positivo, o TAIM deve submeter o relatório do estudo clínico de fase III CROWN (1006) que compara lorlatinib <i>versus</i> crizotinib no tratamento em primeira-linha do CPNPC avançado ALK-positivo. O relatório do estudo clínico deve ser submetido até:	31 dezembro 2021
De modo a confirmar ainda mais a eficácia de lorlatinib em doentes cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica TKI do ALK, o TAIM deve realizar um estudo prospetivo, de braço único, que investigue os doentes no mesmo contexto. O relatório do estudo clínico deve ser submetido até:	30 junho 2024

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lorviqua 25 mg comprimidos revestidos por película  
lorlatinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de lorlatinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose (consultar o folheto informativo para mais informações).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

120 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1355/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Lorviqua 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lorviqua 25 mg comprimidos  
lorlatinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer (como logótipo do titular da AIM)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lorviqua 100 mg comprimidos revestidos por película  
lorlatinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lorlatinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose (consultar o folheto informativo para mais informações).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1355/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Lorviqua 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lorviqua 100 mg comprimidos  
lorlatinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer (como logótipo do titular da AIM)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Lorviqua 25 mg comprimidos revestidos por película Lorviqua 100 mg comprimidos revestidos por película lorlatinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não incluídos neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Lorviqua e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lorviqua
3. Como tomar Lorviqua
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Lorviqua
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Lorviqua e para que é utilizado**

##### **O que é Lorviqua**

Lorviqua contém a substância ativa lorlatinib, um medicamento que é utilizado para o tratamento de adultos com fases avançadas de um tipo de cancro do pulmão chamado cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC). Lorviqua pertence ao grupo de medicamentos que inibe uma enzima chamada cinase do linfoma anaplásico (ALK). Lorviqua só é administrado a doentes que tenham uma alteração num gene do ALK, ver abaixo **Como Lorviqua atua**.

##### **Para que é utilizado Lorviqua**

Lorviqua pode ser-lhe receitado se

- foi tratado anteriormente com um medicamento chamado alectinib ou ceritinib, que são inibidores do ALK; ou
- foi tratado anteriormente com crizotinib seguido de outro inibidor do ALK.

##### **Como Lorviqua atua**

Lorviqua inibe um tipo de enzima chamada tirosina cinase e desencadeia a morte de células cancerosas nos doentes com alterações nos genes do ALK. Lorviqua é apenas administrado a indivíduos cuja doença se deve a uma alteração no gene da tirosina cinase do ALK.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre como Lorviqua atua ou por que motivo este medicamento lhe foi receitado, pergunte ao seu médico.



## 2. O que precisa de saber antes de tomar Lorviqua

### Não tome Lorviqua

- se tem alergia a lorlatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver a tomar algum destes medicamentos:
  - rifampicina (utilizada para tratar a tuberculose)
  - carbamazepina, fenitoína (utilizadas para tratar a epilepsia)
  - enzalutamida (utilizada para tratar o cancro da próstata)
  - mitotano (utilizado para tratar o cancro das glândulas suprarrenais)
  - medicamentos contendo erva de S. João (*Hypericum perforatum*, uma preparação à base de plantas)

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Lorviqua:

- se tem níveis elevados de colesterol ou triglicéridos no sangue
- se tem níveis elevados no sangue das enzimas conhecidas como amilase ou lipase ou uma doença chamada pancreatite que pode aumentar os níveis destas enzimas
- se tem problemas no coração, incluindo insuficiência cardíaca, frequência cardíaca lenta, ou se os resultados do eletrocardiograma (ECG) mostrarem que tem uma anomalia da atividade elétrica do coração conhecida como prolongamento do intervalo PR ou um bloqueio AV
- se tem tosse, dor no peito, falta de ar, ou agravamento de sintomas respiratórios ou se alguma vez teve uma doença dos pulmões chamada pneumonite

Se não tiver a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Lorviqua.

Informe o seu médico imediatamente se desenvolver:

- problemas no coração. Informe o seu médico imediatamente sobre alterações no seu batimento cardíaco (rápido ou lento), sensação de desfalecimento, desmaios, tonturas ou falta de ar. Estes sintomas podem ser sinais de problemas cardíacos. O seu médico poderá verificar se existem problemas com o seu coração durante o tratamento com Lorviqua. Se os resultados forem anormais, o médico poderá decidir reduzir a sua dose de Lorviqua ou parar o tratamento.
- problemas da fala, dificuldades em falar, incluindo fala indistinta ou lenta. O seu médico poderá investigar mais aprofundadamente e decidir reduzir a sua dose de Lorviqua ou parar o tratamento.
- problemas do humor ou da memória, tais como alterações do humor (incluindo depressão, euforia e oscilações do humor), irritabilidade, agressividade, agitação, ansiedade ou uma alteração da sua personalidade e episódios de confusão. O seu médico poderá investigar mais aprofundadamente e decidir reduzir a sua dose de Lorviqua ou parar o seu tratamento.
- dor nas costas ou no abdómen (barriga), amarelecimento da pele e olhos (icterícia), náuseas ou vômitos. Estes sintomas podem ser sinais de pancreatite. O seu médico poderá investigar mais aprofundadamente e decidir reduzir a dose de Lorviqua.
- tosse, dor no peito ou agravamento de sintomas respiratórios existentes. O seu médico poderá investigar mais aprofundadamente e tratá-lo com outros medicamentos, tais como antibióticos e esteroides. O seu médico poderá decidir reduzir a sua dose de Lorviqua ou parar o seu tratamento.

O seu médico poderá efetuar avaliações adicionais e poderá decidir reduzir a dose de Lorviqua ou parar o seu tratamento se desenvolver:

- problemas no fígado. Informe o seu médico imediatamente se se sentir mais cansado do que é habitual, a sua pele e o branco dos olhos ficarem amarelos, a sua urina ficar escura ou castanha (da cor do chá), se tiver náuseas, vômitos ou diminuição do apetite, tiver dor no lado direito da barriga, tiver comichão ou se fizer nódoas negras com mais facilidade do que é habitual. O seu médico poderá pedir análises ao sangue para verificar a função do seu fígado.

Para mais informação, ver **Efeitos secundários possíveis** na secção 4.

### Crianças e adolescentes

Este medicamento apenas é indicado em adultos e não deve ser administrado a crianças e adolescentes.

### **Análises e controlo**

Irá realizar análises ao sangue antes de iniciar o tratamento e durante o seu tratamento. Estas análises são para verificar o nível de colesterol, triglicéridos e das enzimas amilase ou lipase no seu sangue antes de iniciar o tratamento com Lorviqua e regularmente durante o tratamento.

### **Outros medicamentos e Lorviqua**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos à base de plantas e medicamentos de venda livre. Isto porque Lorviqua pode afetar o modo como outros medicamentos atuam. Também alguns medicamentos podem afetar o modo como Lorviqua atua.

Não pode tomar Lorviqua com determinados medicamentos. Estes medicamentos estão listados em **Não tome Lorviqua** no início da secção 2.

Em particular, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- boceprevir – um medicamento utilizado para tratar a hepatite C.
- bupropiona – um medicamento utilizado para tratar a depressão ou para ajudar as pessoas a deixar de fumar.
- dihidroergotamina, ergotamina – medicamentos utilizados no tratamento da dor de cabeça nas enxaquecas.
- efavirenz, cobicistate, ritonavir, paritaprevir em associação com ritonavir e ombitasvir e/ou dasabuvir, e ritonavir em associação com elvitegravir, indinavir, lopinavir ou tipranavir – medicamentos utilizados para tratar a SIDA/HIV.
- cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol – medicamentos utilizados para tratar infeções por fungos. Também troleandomicina, um medicamento utilizado para tratar determinados tipos de infeções bacterianas.
- quinidina – um medicamento utilizado para tratar o ritmo cardíaco irregular e outros problemas no coração.
- pimozida – um medicamento utilizado para tratar problemas de saúde mental.
- alfentanilo e fentanilo – medicamentos utilizados para tratar a dor forte.
- ciclosporina, sirolimus e tacrolimus – medicamentos utilizados em transplantes de órgãos para prevenir a rejeição de órgãos.

### **Lorviqua com alimentos e bebidas**

Não pode beber sumo de toranja ou comer toranja durante o tratamento com Lorviqua pois podem alterar a quantidade de Lorviqua no seu organismo.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

#### **- Contraceção – informação para as mulheres**

Não deve engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento. Se puder ter filhos, tem de utilizar uma contraceção altamente eficaz (por exemplo, contraceção de barreira dupla, tal como preservativo e diafragma) durante o tratamento e durante, pelo menos, 35 dias após parar o tratamento. Lorlatinib pode reduzir a eficácia dos métodos hormonais de contraceção (por exemplo, a pílula); por conseguinte, os métodos hormonais de contraceção não podem ser considerados altamente eficazes. Se a contraceção hormonal for inevitável, tem de ser utilizada juntamente com o preservativo. Fale com o seu médico sobre os métodos de contraceção adequados para si e para o seu parceiro.

#### **- Contraceção – informação para os homens**

Não deve ter filhos durante o tratamento com Lorviqua porque este medicamento pode ser prejudicial para o bebé. Se existir alguma possibilidade de vir a ter um filho durante a toma deste medicamento, tem de usar preservativo durante o tratamento e durante, pelo menos, 14 semanas após a conclusão da terapêutica. Fale com o seu médico sobre os métodos de contraceção adequados para si e para a sua parceira.

- **Gravidez**
  - Não tome Lorviqua se estiver grávida. Isto porque pode ser prejudicial para o bebé.
  - Se o seu parceiro estiver a ser tratado com Lorviqua, tem de usar preservativo durante o tratamento e durante, pelo menos, 14 semanas após a conclusão da terapêutica.
  - Se engravidar durante o tratamento ou durante as 5 semanas após tomar a última dose, informe o seu médico imediatamente.
- **Amamentação**  
Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento e durante 7 dias após a última dose. Isto porque não se sabe se Lorviqua consegue passar para o leite humano e, por conseguinte, ser prejudicial para o seu bebé.
- **Fertilidade**  
Lorviqua pode alterar a fertilidade masculina. Fale com o seu médico sobre a preservação da fertilidade antes de tomar Lorviqua.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Deve ter um cuidado especial ao conduzir e utilizar máquinas enquanto estiver a tomar Lorviqua, devido aos efeitos no seu estado mental.

### **Lorviqua contém lactose**

Caso tenha sido informado pelo seu médico de que tem intolerância a alguns açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

### **Lorviqua contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por cada comprimido de 25 mg ou de 100 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar Lorviqua**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

- A dose recomendada é um comprimido de 100 mg tomado oralmente uma vez por dia.
- Tome a dose aproximadamente à mesma hora todos os dias.
- Pode tomar os comprimidos com alimentos ou entre as refeições, evitando sempre a toranja e o sumo de toranja.
- Engula os comprimidos inteiros e não os esmague, mastigue ou dissolva.
- Por vezes, o seu médico poderá reduzir a sua dose, parar o seu tratamento durante um curto período ou parar o seu tratamento completamente, caso não se sintam bem.

### **Se vomitar depois de tomar Lorviqua**

Se vomitar depois de tomar uma dose de Lorviqua, não tome uma dose extra, mas tome a próxima dose à hora habitual.

### **Se tomar mais Lorviqua do que deveria**

Se, acidentalmente, tomar demasiados comprimidos, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro imediatamente. Pode necessitar de assistência médica.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Lorviqua**

O que fazer se se esquecer de tomar um comprimido depende de quanto tempo falta até à sua próxima dose.

- Se a sua próxima dose é dentro de 4 horas ou mais, tome o comprimido esquecido assim que se lembrar. Depois, tome o próximo comprimido à hora habitual.
- Se a sua próxima dose é em menos de 4 horas, não tome o comprimido esquecido. Depois, tome o próximo comprimido à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Lorviqua**

É importante que tome Lorviqua todos os dias, durante o período de tempo que o seu médico lhe disser. Se não conseguir tomar o medicamento como o seu médico lhe receitou ou se sente que já não necessita dele, fale com o seu médico imediatamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários podem ser graves.

**Informe o seu médico imediatamente se sentir algum dos seguintes efeitos secundários** (ver também a secção 2 **O que precisa de saber antes de tomar Lorviqua**). O seu médico poderá reduzir a dose, parar o tratamento durante um curto período ou parar o tratamento completamente:

- tosse, falta de ar, dor no peito ou agravamento dos problemas respiratórios
- pulsação lenta (50 batimentos por minuto ou menos), sensação de cansaço, tonturas ou desmaio, ou perda de consciência
- dor abdominal (de barriga), dores nas costas, náuseas, vômitos, comichão, amarelecimento da pele e olhos
- alterações do estado mental; alterações cognitivas, incluindo confusão, perda de memória e diminuição da capacidade de concentração; alterações do humor, incluindo irritabilidade e oscilações do humor; e alterações na fala incluindo dificuldade em falar, tais como fala pouco clara ou lenta

Outros efeitos secundários de Lorviqua podem incluir:

*Muito frequentes:* podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas

- aumento do nível de colesterol e triglicérides (gorduras no sangue que podem ser detetadas através de análises ao sangue)
- inchaço dos membros ou da pele
- problemas nos olhos, tais como dificuldade em ver de um ou de ambos os olhos, visão dupla ou ver *flashes* de luz
- problemas nos nervos dos braços e pernas, tais como dor, dormência, sensações fora do normal, tais como ardor ou picadelas, dificuldade em andar, ou dificuldade em atividades normais do quotidiano, tais como escrever
- aumento do nível de enzimas chamadas lipase e/ou amilase no sangue que podem ser detetadas através de análises ao sangue
- número baixo de glóbulos vermelhos, uma situação conhecida por anemia que pode ser detetada através de análises ao sangue
- diarreia
- prisão de ventre
- dor nas articulações
- aumento de peso
- dor de cabeça
- erupção na pele
- dor muscular

*Frequentes:* podem afetar até 1 em 10 pessoas

- alucinações (ver ou ouvir coisas que não existem)

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não incluídos neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Lorviqua**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na película do blister e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se notar que a embalagem está danificada ou se mostrar sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Lorviqua**

- A substância ativa é o lorlatinib.  
Lorviqua 25 mg: cada comprimido revestido por película (comprimidos) contém 25 mg de lorlatinib.  
Lorviqua 100 mg: cada comprimido revestido por película (comprimidos) contém 100 mg de lorlatinib.
- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, hidrogenofosfato de cálcio, glicolato de amido sódico, estearato de magnésio.  
Película: hipromelose, lactose monohidratada, macrogol, triacetina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro negro (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).

Ver **Lorviqua contém lactose** e **Lorviqua contém sódio** na secção 2.

### **Qual o aspeto de Lorviqua e conteúdo da embalagem**

Lorviqua 25 mg é fornecido sob a forma de comprimidos revestidos por película redondos, rosa claro, com “Pfizer” gravado numa face e “25” e “LLN” na outra face.

Lorviqua 25 mg é fornecido em blisters de 10 comprimidos, disponíveis em embalagens contendo 120 comprimidos (12 blisters).

Lorviqua 100 mg é fornecido sob a forma de comprimidos revestidos por película ovais, rosa escuro, com “Pfizer” gravado numa face e “LLN 100” na outra face.

Lorviqua 100 mg é fornecido em blisters de 10 comprimidos, disponíveis em embalagens contendo 30 comprimidos (3 blisters).

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles

Bélgica

**Fabricante**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**Belgique/België/Belgien**

Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká republika**

Pfizer PFE, spol. s r.o.  
Tel.: +420 283 004 111

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: +36-1-488-37-00

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055 51000

**Nederland**

Pfizer BV  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel.: +372 666 7500

**Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**Polska**

Pfizer Polska Sp.z.o.o  
Tel.:+48 22 335 61 00

**France**

Pfizer  
Tel: +33 (0)1 58 07 34 40

**Portugal**

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 423 5500

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel.: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer Innovations AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

**ANEXO IV**

**CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO  
MERCADO CONDICIONAL APRESENTADAS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE  
MEDICAMENTOS**



**Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:**

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.