Инструкция по применению
Лорвиква Таблетки 25 мг 90 мг

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Соединенные Штаты Америки
Производитель: Пфайзер
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Лорлатиниб
Количество в упаковке: 1



Описание

Дозировка 25 мг: круглые, светло-розовые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой таблетки, с гравировкой "Pfizer" на одной стороне, "25" и "LLN" на другой стороне. Дозировка 100 мг: овальные, темно-розовые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой таблетки, с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и "LLN 100" на другой стороне.

Действующее вещество

Лорлатиниб

Состав

1 таблетка содержит: Действующее вещество: лорлатиниб 25 мг/100 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая*, кальция гидрофосфат, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат, *PH-102 или эквивалентная пленочная оболочка: Опадрай II 33G200010 Tan, Опадрай II 33G200003 Lavender: гипромеллоза (2910), лактозы моногидрат, макрогол 4000/ПЭГ 3350, триацетин, титана диоксид, краситель железа оксид черный, краситель железа оксид красный.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Максимальные концентрации лорлатиниба в плазме крови достигаются быстро, при этом медиана времени достижения максимальной концентрации (Tmax) составляет 1,2 часа после однократного приема препарата в дозе 100 мг и 2,0 часа после многократного ежедневного приема препарата в дозе 100 мг. После приема внутрь таблеток лорлатиниба средняя абсолютная биодоступность препарата составляла 80,8% (90% ДИ: 75,7%, 86,2%) относительно биодоступности при внутривенном введении. Прием лорлатиниба одновременно с высококалорийной пищей с высоким содержанием жира приводил к увеличению его воздействия на 5% относительно воздействия при приеме утром натощак. лорлатиниб можно принимать независимо от приема пищи. При приеме лорлатиниба в дозе 100 мг один раз в сутки у пациентов со злокачественной опухолью среднее геометрическое значение (% коэффициента вариации [КВ]) максимальной концентрации в плазме крови составляло 577 (42) нг/мл, а значение площади под фармакокинетической кривой "концентрация - время" (AUC24) достигало 5650 (39) нг.ч/мл. Среднее геометрическое значение (% КВ) клиренса при пероральном приеме составляло 17,7 (39) л/ч. Распределение В условиях in vitro связывание лорлатиниба с белками плазмы крови человека составляет 66%, при этом он в умеренной степени связывается с альбумином или ои-кислым гликопротеином. Биотрансформация У человека лорлатиниб подвергается окислению и глюкуронидации в качестве основных метаболических путей. Данные, полученные in vitro, свидетельствуют о том, что лорлатиниб метаболизируется преимущественно изоферментами CYP3A4 и UGT1A4 с небольшим участием CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 и UGT1A3. Основным метаболитом лорлатиниба в плазме крови был бензойный метаболит лорлатиниба, который образовывался в результате окислительного расщепления амида и связей простых эфиров ароматического ряда лорлатиниба, и на его долю приходился 21% от общей радиоактивности. Метаболит, образующийся в результате окислительного расщепления, не обладает фармакологической активностью. Выведение Период полувыведения лорлатиниба из плазмы крови после однократного приема в дозе 100 мг составлял 23,6 часа. После перорального приема лорлатиниба с радиоактивной меткой в дозе 100 мг в среднем 47,7% радиоактивной метки выводилось с мочой и 40,9% радиоактивной метки выводилось с калом, при этом общее среднее выведение составляло 88,6%. Неизмененный лорлатиниб был основным компонентом в плазме крови и кале у человека, и на его долю приходилось 44% и 9,1% от общей радиоактивности, соответственно. Менее 1% неизмененного лорлатиниба обнаруживалось в моче. Кроме того, лорлатиниб является индуктором посредством воздействия на рецептор прегнана X человека (PXR) и конститутивный рецептор андростана человека (CAR). Линейность/нелинейность При однократном приеме лорлатиниба системная экспозиция (AUCinf и максимальная концентрация (Cmax)) увеличивалась в зависимости от дозы в диапазоне доз от 10 до 200 мг. В диапазоне

доз от 10 до 200 мг имеется мало данных, однако для AUCinf и Cmax после однократного приема не наблюдалось отклонений от линейности. После многократного приема лорлатиниба один раз в сутки Cmax увеличивалась пропорционально дозе и AUCinf увеличивалась немного меньше, чем пропорционально в диапазоне доз от 10 до 200 мг один раз в сутки. Кроме того, при экспозиции в равновесной концентрации лорлатиниба в плазме крови уровень экспозиции ниже, чем ожидалось при фармакокинетике однократной дозы, что свидетельствует о совокупном зависимом от времени эффекте самоиндукции. Нарушение функции печени Поскольку лорлатиниб подвергается метаболическому преобразованию в печени, существует вероятность повышения концентраций лорлатиниба в плазме крови при нарушении функции печени. В проведенных клинических исследованиях не участвовали пациенты с уровнем АСТ или АЛТ > 2,5 х ВГН или, если по причине основного злокачественного новообразования, > 5,0 х ВГН или при общем билирубине > 1,5 х ВГН. Популяционные фармакокинетические анализы показали, что воздействие лорлатиниба не изменялось клинически значимо у пациентов с легким нарушением функции печени. Пациентам с нарушением функции печени легкой степени коррекция дозы не рекомендуется. лорлатиниб не изучался у пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени. Нарушение функции почек Менее чем 1% введенной дозы обнаруживается в виде неизмененного лорлатиниба в моче. Популяционные фармакокинетические анализы показали, что воздействие лорлатиниба не было клинически значимо изменено у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (Клкр ⩾ 30 мл/мин). Пациентам с нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция начальной дозы препарата не рекомендована. Информация о применении лорлатиниба у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Клкр Возраст, пол, раса, масса тела и фенотип Популяционные фармакокинетические анализы у пациентов с распространенным НМРЛ и здоровых добровольцев свидетельствуют об отсутствии клинически значимого влияния возраста, пола, расы, массы тела или фенотипов на CYP3A5 и CYP2C19. Электрофизиология сердца В исследовании А 2 пациента (0,7%) имели абсолютные скорректированные по формуле Фридеричия значения QTc (QTcF) > 500 мсек, а у 5 пациентов (1,8%) произошло изменение QTcF от исходного значения > 60 мсек. Кроме того, эффект однократной пероральной дозы лорлатиниба (50 мг, 75 мг и 100 мг), с итраконазолом в дозе 200 мг один раз в сутки и без него, был оценен в ходе 2-стороннего перекрестного исследования у 16 здоровых добровольцев. При средних наблюдаемых концентрациях лорлатиниба в данном исследовании не наблюдалось увеличения среднего QTc. У 295 пациентов, получавших лорлатиниб в рекомендованной дозе 100 мг один раз в сутки, и которым было проведено измерение ЭКГ в исследовании А, лорлатиниб изучался в популяции пациентов, из которой были исключены пациенты с интервалом QTc > 470 мсек. В

исследуемой популяции максимальное среднее изменение от исходного уровня для интервала PR составило 16,4 мсек (2-сторонний 90% верхний ДИ 19,4 мсек) (см. разделы "Способ применения и дозы", "Особые указания" и "Побочное действие"). Из них 7 пациентов имели базовый интервал PR > 200 мсек. Среди 284 пациентов с интервалом PR Для пациентов, у которых развилось удлинение интервала PR, может потребоваться изменение дозы (см. раздел "Способ применения и дозы").

Показания

Препарат Лорвиква в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с положительным по киназе анапластической лимфомы (ALK - anaplastic lymphoma kinase) распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), заболевание которых прогрессировало после применения следующих препаратов: алектиниб или церитиниб в качестве терапии первой линии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) ALK, или кризотиниб и как минимум еще один ИТК ALK.

Способ применения и дозы

Лечение лорлатинибом должно быть инициировано и контролироваться врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых лекарственных препаратов. Рекомендуемый режим дозирования Рекомендуемая доза препарата Лорвиква составляет 100 мг перорально один раз в сутки в течение длительного времени. Лечение лорлатинибом рекомендуется при условии, что пациент получает клиническую пользу от терапии без неприемлемой токсичности. Препарат Лорвиква можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел "Фармакологические свойства"). Пациентам следует рекомендовать принимать лорлатиниб приблизительно в одно и то же время каждый день. Таблетки следует проглатывать целиком (не разжевывать, не разламывать и не разделять перед проглатыванием). Нельзя проглатывать таблетки, если они разломаны, имеют трещины, или если их целостность нарушена иным образом. Если прием дозы препарата пропущен, пациент должен принять препарат, как только вспомнит об этом, но не позднее чем за 4 часа до приема следующей дозы - в противном случае пропущенную дозу принимать не следует. Пациентам не следует принимать 2 дозы одновременно, чтобы восполнить пропущенную дозу. Коррекция дозы Из соображений индивидуальной безопасности и переносимости в отдельных случаях может потребоваться приостановка приема препарата и/или снижение его дозы. Информация об уровнях снижения дозы представлена ниже. Первое снижение дозы: Лорвиква в дозе 75 мг перорально один раз в сутки. Второе снижение дозы: Лорвиква в дозе 50 мг перорально один раз в сутки. Препарат Лорвиква следует полностью отменить, если пациент не переносит дозу препарата 50 мг при приеме один раз в сутки. Рекомендации по коррекции дозы

при токсических реакциях и для пациентов, у которых возникла атриовентрикулярная (АВ) блокада первой, второй или третей степени, представлены в таблице 1. Таблица 1. Рекомендуемая коррекция дозы препарата Лорвиква в случае нежелательных реакций Нежелательная реакция Режим дозирования препарата Лорвиква Гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия Гиперхолестеринемия легкой степени (уровень холестерина между ВГН и 300 мг/дл или между ВГН и 7,75 ммоль/л) ИЛИ Гиперхолестеринемия средней степени (уровень холестерина от 301 до 400 мг /дл или от 7,76 до 10,34 ммоль/л) Начинают терапию гиполипидемическими препаратами или изменяют их дозуа согласно инструкциям по применению этих препаратов, продолжают применение препарата Лорвиква в той же дозе. Гипертриглицеридемия легкой степени (уровень триглицеридов от 150 до 300 мг/дл или от 1,71 до 3,42 ммоль/л) ИЛИ Гипертриглицеридемия средней степени (уровень триглицеридов от 301 до 500 мг/дл или от 3,43 до 5,7 ммоль/л) Гиперхолестеринемия тяжелой степени (уровень холестерина от 401 до 500 мг/дл или от 10,35 до 12,92 ммоль/л) ИЛИ Гипертриглицеридемия тяжелой степени (уровень триглицеридов от 501 до 1000 мг/дл или от 5,71 до 11,4 ммоль/л) Начинают терапию гиполипидемическими препаратамиа, если пациент уже получает гиполипидемические препараты, увеличивают их дозуа согласно инструкциям по применению этих препаратов, или назначают новый гиполипидемический препарат. Продолжают применение препарата Лорвиква в прежней дозе без перерыва. Угрожающая жизни гиперхолестеринемия (уровень холестерина выше 500 мг/дл или выше 12,92 ммоль/л) ИЛИ Угрожающая жизни гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов выше 1000 мг/дл или выше 11,4 ммоль/л) Начинают терапию гиполипидемическими препаратамиа или увеличивают их дозуа согласно инструкциям по применению этих препаратов, или назначают новый гиполипидемический препарат. Приостанавливают терапию препаратом Лорвиква до уменьшения степени тяжести гиперхолестеринемии и (или) гипертриглицеридемии до средней или легкой степени. Начинают терапию препаратом Лорвиквав прежней дозе с применением максимальных доз гиполипидемических препаратова в соответствии с инструкциями по их применению. Если тяжелая гиперхолестеринемия и (или) гипертриглицеридемия рецидивирует, несмотря на использование максимальных доз гиполипидемических препаратова согласно инструкциям по их применению, со снижением дозы препарата Лорвиква на 1 уровень. Влияние на центральную нервную систему Степень тяжести 2: средняя ИЛИ Степень тяжести 3: тяжелая Приостанавливают применение препарата до уменьшения степени тяжести токсической реакции до степени 1 или ниже. Затем возобновляют терапию препаратом Лорвиква со снижением дозы на 1 уровень. Степень тяжести 4: угрожающее жизни состояние/показано неотложное вмешательство Полностью отменяют препарат Лорвиква. Повышение уровня липазы/амилазы Степень 3: тяжелая

ИЛИ Степень 4: угрожающее жизни состояние/показано неотложное вмешательство Приостанавливают применение лорлатиниба до тех пор, пока липаза или амилаза не вернутся на исходный уровень. Возобновляют применение лорлатиниба со снижением дозы на 1 уровень. Пневмонит/интерстициальная болезнь легких Степень тяжести 1: легкая ИЛИ Приостанавливают применение лорлатиниба до возврата симптомов до исходного уровня и решают вопрос о начале терапии глюкокортикостероидов. Возобновляют применение лорлатиниба со снижением дозы на 1 уровень. Степень тяжести 2: средняя Полностью отменяют лорлатиниб при рецидиве ИБЛ/пневмонита/интерстициальной болезни легких или его сохранении после прекращения терапии лорлатинибом на 6 недель и лечения стероидами. Степень тяжести 3: тяжелая ИЛИ Степень тяжести 4: угрожающее жизни состояние /показано неотложное вмешательство Полностью отменяют лорлатиниб. Удлинение интервала PR/атриовентрикулярная (АВ) блокада АВ-блокада первой степени: без симптомов Продолжают применение лорлатиниба в прежней дозе без перерыва. Рассматривают возможное влияние сопутствующих лекарственных препаратов, а также оценивают и корректируют электролитные нарушения, которые могут приводить к удлинению интервала PR. Тщательно контролируют ЭКГ/симптомы, потенциально связанные с АВ-блокадой. АВ-блокада первой степени: с симптомами Приостанавливают применение лорлатиниба. Рассматривают возможное влияние сопутствующих лекарственных препаратов, а также оценивают и корректируют электролитные нарушения, которые могут приводить к удлинению интервала PR. Тщательно контролируют ЭКГ/симптомы, потенциально связанные с АВ-блокадой. Если симптомы разрешаются, возобновляют применение лорлатиниба со снижением дозы на 1 уровень. АВ-блокада второй степени: без симптомов Приостанавливают применение лорлатиниба. Рассматривают возможное влияние сопутствующих лекарственных препаратов, а также оценивают и корректируют электролитные нарушения, которые могут приводить к удлинению интервала PR. Тщательно контролируют ЭКГ/симптомы, потенциально связанные с АВ-блокадой. Если на последующей ЭКГ отсутствует АВ-блокада второй степени, возобновляют применение лорлатиниба со снижением дозы на 1 уровень. АВ-блокада второй степени: с симптомами Приостанавливают применение лорлатиниба. Рассматривают возможное влияние сопутствующих лекарственных препаратов, а также оценивают и корректируют электролитные нарушения, которые могут приводить к удлинению интервала PR. Осуществляют контроль и мониторинг функции сердца. Решают вопрос об установке кардиостимулятора, если АВ-блокада с симптомами сохраняется. Если симптомы и АВ-блокада второй степени разрешаются, или если у пациента наблюдается АВ-блокада первой степени без симптомов, возобновляют применение лорлатиниба со снижением дозы на 1 уровень. Полная АВ-блокада Приостанавливают применение лорлатиниба. Рассматривают возможное влияние сопутствующих

лекарственных препаратов, а также оценивают и корректируют электролитные нарушения, которые могут приводить к удлинению интервала PR. Осуществляют контроль и мониторинг функции сердца. При тяжелых симптомах, связанных с АВ-блокадой, может быть показана установка кардиостимулятора. Если АВ-блокада сохраняется, может решаться вопрос об установке кардиостимулятора. Если кардиостимулятор установлен, возобновляют терапию лорлатинибом в полной дозе. Если кардиостимулятор не установлен, возобновляют применение лорлатиниба со снижением дозы на 1 уровень только после исчезновения симптомов и при продолжительности интервала PR менее 200 мс. Другие нежелательные реакциив Степень тяжести 1 ИЛИ Степень тяжести 2 Решают вопрос о коррекции дозы или снижении дозы на 1 уровень согласно клиническим показаниям. Степень тяжести 3 или выше Приостанавливают применение препарата Лорвиква до уменьшения тяжести симптомов до степени 2 или ниже либо до исходного уровня. Затем возобновляют терапию препаратом Лорвиква со снижением дозы на 1 уровень. Сокращения: ЦНС - центральная нервная система, CTCAE - Общие терминологические критерии для нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events), ЭКГ - электрокардиограмма, ГМГ-КоА - 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А, ВГН - верхняя граница нормы. а К гиполипидемическим препаратам относятся: ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, никотиновая кислота, производные фиброевой кислоты или этиловые эфиры омега-3 жирных кислот. 6 Примерами эффектов со стороны ЦНС являются психотические эффекты и изменения когнитивности, настроения, психического статуса или речи (см разделы "Особые указания" и "Побочное действие"). в Категории степени тяжести основаны на классификации CTCAE. Сильные ингибиторы Р-450 (CYP)3A4/5 Одновременное применение препарата Лорвиква с сильными ингибиторами CYP3A4/5 может привести к повышению концентрации лорлатиниба в плазме крови. Следует рассмотреть возможность совместного применения альтернативного лекарственного средства с меньшим потенциалом ингибирования CYP3A4/5 (см. разделы "Взаимодействие с другими лекарственными средствами" и "Фармакологические свойства"). Если одновременное применение сильного ингибитора CYP3A4/5 необходимо, начальную дозу препарата Лорвиква 100 мг один раз в сутки следует уменьшить до 75 мг один раз в сутки. Если одновременное применение сильного ингибитора CYP3A4/5 прекращается, лечение препаратом Лорвиква следует возобновить в дозе, которую пациент получал до начала применения сильного ингибитора CYP3A4/5, по прошествии периода вымывания, равного 3-5 периодам полувыведения сильного ингибитора CYP3A4/5. Нарушение функции печени Пациентам с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не рекомендована. Информация о применении лорлатиниба у пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени ограничена. В связи с

этим препарат Лорвиква не рекомендуется принимать пациентам с нарушением функции печени средней или тяжелой степени (см. раздел "Фармакологические свойства"). Нарушение функции почек Коррекция дозы не требуется для пациентов с нормальной функцией почек и легкой или средней степенью (Клкр: &ge, 30 мл/мин) нарушения функции почек по данным популяционного фармакокинетического анализа. Информация по применению лорлатиниба у пациентов с тяжелой (Клкр: Пожилые пациенты (&ge, 65 лет) В связи с ограниченностью данных по этой популяции невозможно дать рекомендации по дозировке для пациентов в возрасте 65 лет и старше (см. раздел "Фармакологические свойства"). Пациенты детского возраста Безопасность и эффективность применения лорлатиниба у детей не установлена.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к лорлатинибу или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата, Одновременное применение с сильными индукторами CYP3A4/5, Детский возраст до 18 лет, Беременность и период грудного вскармливания.

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Данные о применении препарата Лорвиква у беременных женщин отсутствуют. Препарат Лорвиква может причинить вред плоду при его применении беременной женщиной. Препарат Лорвиква не рекомендуется принимать женщинам во время беременности, а также женщинам, способным к деторождению, которые не используют средства контрацепции. Грудное вскармливание Неизвестно, выделяются ли лорлатиниб и его метаболиты в женское грудное молоко. Риск для новорожденного /младенца, находящегося на грудном вскармливании, исключить нельзя. Препарат Лорвиква не следует применять во время кормления грудью. На время лечения препаратом Лорвиква и по меньшей мере в течение 7 дней после получения последней дозы препарата кормление грудью следует прекратить.

Побочные действия

Частота нежелательных реакций, перечисленных в таблице 2, представлена по следующей классификации: Очень часто - ⩾10% Часто - ⩾1% и Нечасто - ⩾ 0,1% и Редко - ⩾ 0,01% и Очень редко - Неизвестно - невозможно определить на основе имеющихся данных В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности. Таблица 2. Нежелательные реакции Системно-органный класс и нежелательная реакция Категория частоты Все степени тяжести % Все степени тяжести % Нарушения со стороны крови и лимфатической

системы Анемия Очень часто 15,9 5,1 Нарушения обмена веществ и питания Гиперхолестеринемияа Очень часто 84,4 16,6 Гипертриглицеридемияб Очень часто 67,1 16,6 Нарушения со стороны психики Влияние на настроениев Очень часто 22,7 1,7 Психотические нарушенияг Часто 7,8 1,0 Изменение психического состояния Часто 2,0 1,7 Нарушения со стороны нервной системы Когнитивные нарушенияд Очень часто 28,8 2,0 Периферическая нейропатияе Очень часто 47,8 2,7 Головная боль Очень часто 18,0 0,7 Нарушение речиж Часто 9,8 0,3 Нарушения со стороны органа зрения Нарушение зренияз Очень часто 15,3 0,3 Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Пневмонити Часто 1,4 1,0 Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Диарея Очень часто 22,7 1,0 Тошнота Очень часто 18,3 0,7 Запор Очень часто 15,9 0 Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Сыпьк Очень часто 14,2 0,3 Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани Артралгия Очень часто 24,7 0,7 Миалгиял Очень часто 19,3 0 Общие расстройства и нарушения в месте введения Отекм Очень часто 54,6 2,4 Повышенная утомляемостьн Очень часто 28,1 0,7 Лабораторные и инструментальные данные Увеличение массы тела Очень часто 26,4 5,4 Повышенный уровень липазы Очень часто 13,9 8,8 Повышенный уровень амилазы Очень часто 10,2 3,1 Удлинение интервала PR на электрокардиограмме Нечасто 0,7 0 Нежелательные реакции, представляющие одну и ту же медицинскую группу или состояние, были сгруппированы и приведены в таблице выше в виде одной нежелательной реакции. Термины, фактически указанные в исследованиях и способствующие возникновению соответствующей нежелательной реакции, приведены в скобках, как перечислено ниже. а Гиперхолестеринемия (в том числе повышенный уровень холестерина в крови, гиперхолестеринемия). 6 Гипертриглицеридемия (в том числе повышенный уровень триглицеридов в крови, гипертриглицеридемия). в Влияние на настроение (в том числе аффективное расстройство, аффективная лабильность, агрессия, тревожное возбуждение, тревога, депрессивное настроение, депрессия, эйфория, раздражительность, мания, изменение настроения, перепады настроения, изменение личности, стресс). г Психотические нарушения (включая слуховые галлюцинации, галлюцинации, визуальные галлюцинации). д Когнитивные эффекты (в том числе явления из СОК "Нарушения со стороны нервной системы": амнезия, когнитивное расстройство, деменция, нарушение внимания, ухудшение памяти, умственные расстройства, а также включая явлениями из СОК "Нарушения со стороны психики": синдром дефицита внимания/гиперактивность, спутанность сознания, бред, дезориентация, нарушение способности чтения). В рамках этих эффектов термины из СОК "Нарушения со стороны нервной системы" отмечались чаще, чем термины из СОК "Нарушения со стороны психики". е Периферийная нейропатия (в том числе ощущение жжения, синдром запястного канала, дизестезия, формикация, нарушение походки, гипестезия, мышечная слабость, невралгия, периферийная нейропатия,

нейротоксичность, парестезия, периферийная сенсорная нейропатия, паралич малоберцового нерва, сенсорные нарушения). ж Нарушение речи (дизартрия, медленная речь, нарушение речи). з Нарушения зрения (включая диплопию, светобоязнь, фотопсию, помутнение зрения, снижение остроты зрения, нарушение зрения, плавающие помутнения в стекловидном теле). и Пневмонит (в том числе интерстициальная болезнь легких, пневмонит). к Сыпь (в том числе акнеформный дерматит, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, сыпь). л Миалгия (включая боль со стороны скелетно-мышечной системы, миалгию). м Отек (в том числе генерализованный отек, отек, периферический отек, периферическая отечность, припухлость). н Повышенная утомляемость (включая астению, повышенную утомляемость). Описание отдельных нежелательных реакций Гиперхолестеринемия /гипертриглицеридемия Нежелательные реакции в виде увеличения уровня холестерина или триглицеридов в сыворотке крови были зарегистрированы у 84,4% и 67,1% пациентов, соответственно. Нежелательные реакции в виде гиперхолестеринемии или гипертриглицеридемии легкой или средней степени тяжести возникали у 67,8% и 50,5% пациентов, соответственно (см. раздел "Особые указания"). Медиана времени до возникновения как гиперхолестеринемии, так и гипертриглицеридемии составляла 15 дней (диапазон: от 1 до 399 дней). Медиана продолжительности гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии составляла 381 день и 405 дней, соответственно. Воздействие на центральную нервную систему Нежелательными реакциями со стороны ЦНС были в основном когнитивные эффекты (28,8%), влияние на настроение (22,7%), влияние на речь (9,8%) и психотические эффекты (7.8%), при этом они, как правило, имели легкую степень тяжести, были преходящими и обратимыми спонтанно при задержке приема дозы и/или снижении дозы (см. разделы "Способ применения и дозы" и "Особые указания"). Наиболее частым когнитивным нарушением любой степени тяжести было нарушение памяти (11,5%), и наиболее частыми реакциями степени тяжести 3 или 4 были когнитивные эффекты и спутанность сознания (по 0,7% каждая). Наиболее частым эффектом влияния на настроение любой степени была раздражительность (6,1%), которая также была наиболее частой реакцией степени тяжести 3 или 4 (1,0%). Наиболее частым нарушением речи любой степени тяжести была дизартрия (4,1%), а наиболее частой реакцией степени 3 или 4 было замедление речи (0,3%). Наиболее частыми психотическими эффектами любой степени тяжести были галлюцинации (3,7%), а наиболее частыми реакциями 3 или 4 степени тяжести были галлюцинации, слуховые галлюцинации и зрительные галлюцинации (по 0,3% каждое). Медиана времени до возникновения когнитивных эффектов, эффектов влияния на настроение, речь и психотических эффектов составляла 92, 44, 42 и 23 дня, соответственно. Медиана длительности когнитивных эффектов, эффектов влияния на настроение, речь и психотических эффектов составляла 224, 83, 106 и 74 дня, соответственно.

Передозировка

Лечение при передозировке препарата заключается в осуществлении общих поддерживающих мер. Учитывая зависимое от дозы влияние препарата на интервал PR, рекомендуется мониторинг показателей ЭКГ. Антидота для лорлатиниба не существует.

Взаимодействие с другими препаратами

Фармакокинетические взаимодействия Данные, полученные in vitro, свидетельствуют о том, что лорлатиниб метаболизируется преимущественно изоферментом CYP3A4 и уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазой (UGT - uridine diphosphate-glucuronosyltransferas) 1A4 с небольшим участием CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 и UGT1A3. Эффекты лекарственных препаратов на лорлатиниб Индукторы CYP3A4/5 У здоровых добровольцев рифампицин, сильный индуктор CYP3A4/5, при приеме в дозе 600 мг один раз в сутки в течение 12 дней снижал среднее значение AUCinf лорлатиниба после однократного перорального приема в дозе 100 мг на 85% и значение Cmax на 76%, также наблюдалось повышение уровня АСТ и АЛТ. Совместное применение лорлатиниба и сильных индукторов CYP3A4/5 (например, рифампицина, карбамазепина, энзалутамида, митотана, фенитоина и препаратов зверобоя) может приводить к концентрации лорлатиниба в плазме крови. Применение сильных индукторов CYP3A4/5 с лорлатинибом противопоказано (см. разделы "Противопоказания" и "Особые указания"). Следует, по возможности, избегать одновременного применения с умеренными индукторами CYP3A4/5, поскольку они могут также снижать концентрацию лорлатиниба в плазме крови (см. раздел "С осторожностью"). Ингибиторы CYP3A4/5 У здоровых добровольцев итраконазол, сильный ингибитор CYP3A4/5, при приеме в дозе 200 мг один раз в сутки в течение 5 дней повышал среднее значение площади под фармакокинетической кривой (AUC) лорлатиниба после однократного перорального приема в дозе 100 мг на 42% и значение Cmax на 24%. При одновременном применении лорлатиниба с сильными ингибиторами CYP3A4/5 (такими как боцепривир, кобицистат, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, тролеандомицин, вориконазол, ритонавир, паритапревир в комбинации с ритонавиром и омбитасвиром и (или) дасабувиром и ритонавир в комбинации с элвитегравиром, индинавиром, лопинавиром, или типранавиром) может повышаться концентрация лорлатиниба в плазме крови. Продукты из грейпфрута также могут повышать концентрацию лорлатиниба в плазме крови и их следует избегать. Следует рассмотреть возможность совместного применения альтернативного лекарственного средства с меньшим потенциалом ингибирования CYP3A4/5. Если необходимо совместное применение сильного ингибитора CYP3A4/5, рекомендуется снизить дозу лорлатиниба (см. раздел "Способ применения и дозы").

Эффекты лорлатиниба на другие лекарственные препараты Субстраты CYP3A4/5 Исследования In vitro показали, что лорлатиниб является зависящим от времени ингибитором, а также индуктором CYP3A4/5. Лорлатиниб при пероральном приеме в дозе 150 мг один раз в сутки в течение 15 дней снижал AUCinf мидазолама (чувствительный субстрат CYP3A4/5) на 61% и Cmax на 50% после его однократного приема в дозе 2 мг, следовательно, лорлатиниб является умеренным индуктором CYP3A4/5. Поэтому следует избегать совместного применения лорлатиниба и субстратов CYP3A4/5 с узким терапевтическим индексом, включая, но не ограничиваясь такими средствами как алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, гормональные противозачаточные средства, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус, поскольку лорлатиниб может снижать концентрации этих лекарственных средств (см. раздел "Особые указания"). Субстраты CYP2B6 Применение лорлатиниба в дозе 100 мг один раз в сутки в течение 15 дней приводило к снижению AUCinf и Cmax бупропиона (комбинированного субстрата CYP2B6 и CYP3A4) после приема однократной пероральной дозы 100 мг на 49,5% и 53% соответственно. Таким образом, лорлатиниб является слабым индуктором CYP2B6, и коррекция дозы при применении лорлатиниба в комбинации с лекарственными препаратами, которые в основном метаболизируются CYP2B6, не требуется. Субстраты CYP2C9 Применение лорлатиниба в дозе 100 мг один раз в сутки в течение 15 дней приводило к снижению AUCinf и Cmax толбутамида (чувствительного субстрата CYP2C9) после приема однократной пероральной дозы 500 мг на 43% и 15% соответственно. Таким образом, лорлатиниб является слабым индуктором CYP2C9, и коррекция дозы для лекарственных препаратов, которые в основном метаболизируются CYP2C9, не требуется. Однако следует вести наблюдение за состоянием пациентов, получающих сопутствующее лечение лекарственными препаратами с узким терапевтическим диапазоном, метаболизируемыми CYP2C9 (например, кумариновыми антикоагулянтами). Субстраты UGT Применение лорлатиниба в дозе 100 мг один раз в сутки в течение 15 дней приводило к снижению AUCinf и Cmax ацетаминофена после приема однократной пероральной дозы 500 мг (субстрат UGT, SULT и CYP1A2, 2A6, 2D6 и 3A4) на 45% и 28% соответственно. Таким образом, лорлатиниб является слабым индуктором UGT, и коррекция дозы лекарственных препаратов, которые в основном метаболизируются UGT, не требуется. Однако следует вести наблюдение за состоянием пациентов, получающих сопутствующее лечение лекарственными препаратами с узким терапевтическим диапазоном, метаболизируемыми UGT. Субстраты P-гликопротеина Применение лорлатиниба в дозе 100 мг один раз в сутки в течение 15 дней приводило к снижению AUCinf и Cmax фексофенадина после приема однократной дозы 60 мг перорально [чувствительный субстрат P-гликонротеина (P-gp)] на 67% и 63% соответственно. Таким образом, лорлатиниб является умеренным индуктором P-gp. Лекарственные

препараты с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами P-gp (например, дигоксин, дабигатрана этексилат), следует применять с осторожностью в сочетании с лорлатинибом из-за вероятности снижения концентрации этих субстратов в плазме. Исследования in vitro ингибирования и индукции других ферментов CYP In vitro лорлатиниб обладает низким потенциалом вызывать межлекарственные взаимодействия путем индукции CYP1A2. Исследования in vitro с другими переносчиками, кроме P-gp Исследования in vitro показали, что лорлатиниб потенциально может ингибировать BCRP (в желудочно-кишечном тракте), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 и OAT3 в клинически значимых концентрациях. лорлатиниб следует применять с осторожностью в сочетании с субстратами BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 и OAT3, поскольку нельзя исключить клинически значимые изменения экспозиции этих субстратов в плазме.

Особые указания

Гиперлипидемия Применение лорлатиниба сопровождалось повышением уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови (см. раздел "Побочное действие"). Уровень холестерина и триглицеридов следует определять до начала терапии лорлатинибом, через 2, 4 и 8 недель после начала терапии лорлатинибом и периодически после этого. Начать или увеличить дозу гиполипидемических лекарственных средств, если это показано (см. раздел "Способ применения и дозы"). Влияние на центральную нервную систему У пациентов, получавших лорлатиниб, наблюдались нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС), в том числе психотические эффекты, изменения когнитивной функции, настроения, речи и психического статуса, (см. раздел "Побочное действие"). Для пациентов, у которых возникают нарушения со стороны ЦНС, может потребоваться коррекция дозы или отмена препарата (см. раздел "Способ применения и дозы"). Атриовентрикулярная блокада Лорлатиниб изучали в популяции пациентов, из которой исключали пациентов с АВ-блокадой второй или третьей степени (если не установлен кардиостимулятор) или любой АВ-блокадой с интервалом PR > 220 мс. У пациентов, получавших препарат Лорвиква, были зарегистрированы случаи удлинения интервала PR и АВ-блокады. До начала терапии лорлатинибом и в дальнейшим ежемесячно у пациентов следует контролировать показатели электрокардиограммы (ЭКГ), особенно у пациентов с состояниями, предрасполагающими к возникновению клинически значимых явлений со стороны сердца. Пациентам, у которых возникает АВ-блокада, может потребоваться коррекция дозы (см. раздел "Способ применения и дозы"). Снижение фракции выброса левого желудочка Сообщалось о снижении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у пациентов, получавших лорлатиниб, у которых была проведена оценка ФВЛЖ на исходном уровне и, по крайней мере, одна

последующая оценка. На основании имеющихся данных клинических исследований невозможно определить причинно-следственную связь между воздействием на изменения сердечной сократимости и лорлатиниба. У пациентов с факторами сердечного риска и у пациентов с заболеваниями, которые могут влиять на ФВЛЖ, следует рассмотреть возможность проведения кардиомониторинга, включая оценку ФВЛЖ на исходном уровне и во время лечения. У пациентов, у которых во время лечения развиваются соответствующие признаки/симптомы со стороны сердца, следует рассмотреть возможность проведения кардиомониторинга, включая оценку ФВЛЖ. Повышение уровня липазы и амилазы У пациентов, получающих лорлатиниб, происходило повышение уровня липазы и/или амилазы (см. раздел "Побочное действие"). Медианное время возникновения повышения уровня липазы и амилазы в сыворотке составляет 70 дней (диапазон: от 7 до 696 дней) и 41 дней (диапазон: от 7 до 489 дней), соответственно. Риск развития панкреатита следует учитывать у пациентов, получающих лорлатиниб в связи с сопутствующей гипертриглицеридемией и/или потенциальным внутренним механизмом. У пациентов следует проводить мониторинг повышения уровня липазы и амилазы перед началом терапии лорлатинибом, а затем на регулярной основе, по клиническим показаниям (см. раздел "Способ применения и дозы"). Пневмонит/ИБЛ При применении лорлатиниба у пациентов были зарегистрированы тяжелые или угрожающие жизни нежелательные реакции со стороны легких, соответствующие ИБЛ/пневмониту (см. раздел "Побочное действие"). Всех пациентов, у которых наблюдается ухудшение симптомов со стороны дыхательной системы, указывающих на ИБЛ/пневмонит (например, одышка, кашель и лихорадка), следует без промедления обследовать на предмет ИБЛ/пневмонита. Прием лорлатиниба следует приостанавливать и/или окончательно прекращать его на основании степени тяжести (см. раздел "Способ применения и дозы"). Межлекарственные взаимодействия В исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, одновременное применение лорлатиниба и рифампицина, сильного индуктора CYP3A4/5, сопровождалось повышением уровня АСТ и АЛТ без повышения уровня общего билирубина и щелочной фосфатазы (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Одновременное применение лорлатиниба с сильными индукторами CYP3A4/5 противопоказано (см. разделы "Противопоказания" и "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Следует, по возможности, избегать одновременного применения с умеренными индукторами CYP3A4/5, поскольку они могут также снижать концентрацию лорлатиниба в плазме крови (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Следует избегать одновременного применения лорлатиниба с субстратами CYP3A4/5 с узкими терапевтическими показателями, в том числе такими, как алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, гормональные контрацептивы, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус, так как концентрация этих препаратов может быть

снижена лорлатинибом (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Влияние на репродуктивную функцию, беременность Во время лечения лорлатинибом и в течение, по крайней мере, 14 недель после приема окончательной дозы, пациенты мужского пола с партнершами, способными к деторождению, должны использовать эффективные средства контрацепции, в том числе презерватив, а пациенты мужского пола с беременными партнершами - презервативы (см. раздел "Применение при беременности и в период грудного вскармливания"). Во время лечения лорлатинибом репродуктивная функция у мужчин может быть нарушена. До начала лечения мужчинам следует получить рекомендации по эффективному сохранению репродуктивной функции. Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать избегать беременности при лечении лорлатинибом. Пациенткам во время лечения лорлатинибом необходим высокоэффективный негормональный метод контрацепции, поскольку лорлатиниб может снижать эффективность гормональных контрацептивов (см. разделы "Взаимодействие с другими лекарственными средствами" и "Применение при беременности и в период грудного вскармливания"). Если гормональный метод контрацепции неизбежен, то в сочетании с гормональным методом должен использоваться презерватив. Эффективная контрацепция должна продолжаться как минимум в течение 35 дней после завершения терапии (см. раздел "Применение при беременности и в период грудного вскармливания"). Неизвестно, влияет ли лорлатиниб на репродуктивную функцию у женщин. Непереносимость лактозы Этот лекарственный препарат содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. Пациенты с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, общая лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция, не должны принимать данный лекарственный препарат. Пищевой натрий Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку 25 мг или 100 мг. Пациенты, соблюдающие низконатриевые диеты, должны быть проинформированы о том, что этот препарат практически "не содержит натрия".Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.:Лорлатиниб оказывает умеренное действие на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При управлении транспортными средствами и работе с механизмами следует соблюдать осторожность, поскольку у пациентов возможно возникновения нарушений со стороны ЦНС (см. раздел "Побочное действие").

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.