

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лорвиква, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Лорвиква, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лорлатиниб

Лорвиква, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 25 мг лорлатиниба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 1.58 мг лактозы моногидрат.

Лорвиква, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг лорлатиниба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 4.20 мг лактозы моногидрат.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лорвиква, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, светло-розовые покрытые пленочной оболочкой таблетки, с гравировкой «Pfizer» на одной стороне, «25» и «LLN» на другой стороне.

Лорвиква, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, темно-розовые, покрытые пленочной оболочкой таблетки, с гравировкой «Pfizer» на одной стороне и «LLN 100» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

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), ранее не получавших лечение ингибитором ALK.

Препарат Лорвиква в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с ALK-положительным распространенным НМРЛ, у которых заболевание прогрессировало после применения следующих препаратов:

- алектиниба или церитиниба в качестве терапии первой линии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) ALK; или
- кризотиниба и как минимум еще одного ИТК ALK.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение лорлатинибом должен назначать и контролировать врач, имеющий опыт применения противоопухолевых препаратов.

Определение ALK-положительного НМРЛ у пациентов необходимо для их отбора для лечения лорлатинибом, поскольку было показано, что только пациенты с таким заболеванием могут получить пользу от лечения препаратом. Оценка статуса ALK-положительного НМРЛ должна выполняться лабораториями, имеющими опыт использования специфических методов диагностики. Неправильное проведение анализа может привести к получению недостоверных результатов.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза лорлатиниба составляет 100 мг, перорально один раз в сутки.

Продолжительность терапии

Лечение лорлатинибом следует продолжать до прогрессирования заболевания или до возникновения неприемлемой токсичности.

Пропуск или задержка приема очередной дозы

В случае пропуска приема дозы препарата Лорвиква следует принять ее сразу, как только пациент вспомнит об этом, но не позднее чем за 4 часа до приема следующей дозы; в противном случае (если до приема следующей дозы осталось менее чем 4 часа) пропущенную дозу принимать не следует. Пациентам не следует принимать две дозы одновременно, чтобы восполнить пропущенную дозу.

Модификации дозы

Из соображений индивидуальной безопасности и переносимости может потребоваться приостановка приема или уменьшение дозы лекарственного препарата. Уровни снижения дозы лорлатиниба приведены ниже:

- первое снижение дозы: 75 мг, перорально один раз в сутки
- второе снижение дозы: 50 мг, перорально один раз в сутки

Прием лорлатиниба следует полностью отменить, если пациент не в состоянии переносить прием суточной дозы 50 мг.

Рекомендации по коррекции дозы при развитии токсичности и для пациентов, у которых развилась атриовентрикулярная (АВ) блокада, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемые модификации дозы лорлатиниба при нежелательных реакциях

Нежелательная реакция ^а	Режим дозирования лорлатиниба
Гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия	
Гиперхолестеринемия легкой степени (уровень холестерина находится между ВГН и 300 мг/дл или между ВГН и 7,75 ммоль/л) <u>ИЛИ</u> Умеренная гиперхолестеринемия (уровень холестерина находится между 301 и 400 мг/дл или между 7,76 и 10,34 ммоль/л) <u>ИЛИ</u> Гипертриглицеридемия легкой степени (уровень триглицеридов между 150 и 300 мг/дл или 1,71 и 3,42 ммоль/л) <u>ИЛИ</u> Умеренная гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов между 301 и 500 мг/дл или 3,43 и 5,7 ммоль/л)	Начать или откорректировать гиполипидемическую терапию^б в соответствии с инструкцией по медицинскому применению назначенного препарата; продолжить прием лорлатиниба в той же дозе.
Гиперхолестеринемия тяжелой степени (уровень холестерина в пределах 401–500 мг/дл или 10,35–12,92 ммоль/л) <u>ИЛИ</u> Гипертриглицеридемия тяжелой степени (уровень триглицеридов в пределах 501–1000 мг/дл или 5,71–11,4 ммоль/л)	Начать терапию гиполипидемическими препаратами^б; если пациент уже получает гиполипидемическую терапию, то увеличить дозу назначенного препарата^б в соответствии с инструкцией по медицинскому применению; или перейти на терапию другим гиполипидемическим препаратом^б. Продолжить прием лорлатиниба в той же дозе без перерыва.

Таблица 1. Рекомендуемые модификации дозы лорлатиниба при нежелательных реакциях

Нежелательная реакция ^а	Режим дозирования лорлатиниба
Угрожающая жизни гиперхолестеринемия (уровень холестерина выше 500 мг/дл или выше 12,92 ммоль/л) <u>ИЛИ</u> Угрожающая жизни гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов выше 1000 мг/дл или выше 11,4 ммоль/л)	Начать гиполипидемическую терапию^б или увеличить дозу назначенного гиполипидемического препарата^б в соответствии с инструкцией по медицинскому применению; или перейти на прием другого гиполипидемического препарата^б. Приостановить прием лорлатиниба до уменьшения степени тяжести гиперхолестеринемии и/или гипертриглицеридемии до умеренной или легкой степени. Повторно назначить ту же дозу лорлатиниба с применением максимальных доз гиполипидемических препаратов^б в соответствии с их инструкциями по медицинскому применению. В случае рецидива тяжелой гиперхолестеринемии и/или гипертриглицеридемии, несмотря на применение максимальных доз гиполипидемических препаратов^б, в соответствии с их инструкцией по медицинскому применению, снизить дозу лорлатиниба на 1 уровень дозы.
Нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (включают психотические нарушения и изменения когнитивных функций, настроения, психического состояния или речи)	
Степень 2: умеренная <u>ИЛИ</u> Степень 3: тяжелая	Приостановить прием до тех пор, пока токсичность не станет меньше или равной степени 1. Затем возобновить прием лорлатиниба со снижением дозы на 1 уровень.
Степень 4: угрожающая жизни/показано срочное вмешательство	Окончательно отменить прием лорлатиниба.
Повышение уровня липазы/амилазы	
Степень 3: тяжелая <u>ИЛИ</u> Степень 4: угрожающая жизни/показано срочное вмешательство	Приостановить прием лорлатиниба до тех пор, пока уровни липазы или амилазы не вернуться к исходным значениям. Затем возобновить прием лорлатиниба со снижением дозы на 1 уровень.
Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит	

Таблица 1. Рекомендуемые модификации дозы лорлатиниба при нежелательных реакциях

Нежелательная реакция ^a	Режим дозирования лорлатиниба
Степень 1: легкая <u>ИЛИ</u> Степень 2: умеренная	Приостановить прием лорлатиниба, пока симптомы не вернутся на исходный уровень, и рассмотреть возможность введения кортикостероидов. Возобновить прием лорлатиниба со снижением дозы на 1 уровень. Окончательно отменить лорлатиниб, при рецидиве ИБЛ/пневмонита или сохранении после 6-недельного приостановления приема лорлатиниба и стероидной терапии.
Степень 3: тяжелая <u>ИЛИ</u> Степень 4: угрожающая жизни/показано срочное вмешательство	Окончательно отменить прием лорлатиниба.
Удлинение интервала PR/атриовентрикулярная (AB) блокада	
AB-блокада первой степени: бессимптомная	Продолжить прием лорлатиниба в той же дозе без перерыва. Оценить влияние сопутствующих лекарственных препаратов, а также оценить и скорректировать электролитные нарушения, которые могут приводить к удлинению интервала PR. Тщательно контролировать ЭКГ/симптомы, потенциально связанные с АВ-блокадой.
AB-блокада первой степени: симптомная	Приостановить прием лорлатиниба. Учесть влияние сопутствующих лекарственных препаратов, а также оценить и скорректировать электролитные нарушения, которые могут приводить к удлинению интервала PR. Тщательно контролировать ЭКГ/симптомы, потенциально связанные с АВ-блокадой. Если симптомы разрешатся, возобновить прием лорлатиниба со снижением дозы на 1 уровень.

Таблица 1. Рекомендуемые модификации дозы лорлатиниба при нежелательных реакциях

Нежелательная реакция ^a	Режим дозирования лорлатиниба
АВ-блокада второй степени: бессимптомная	Приостановить прием лорлатиниба. Учесть влияние сопутствующих лекарственных препаратов, а также оценить и скорректировать электролитные нарушения, которые могут приводить к удлинению интервала PR. Тщательно контролировать ЭКГ/симптомы, потенциально связанные с АВ-блокадой. Если на последующей ЭКГ не будет признаков АВ-блокады второй степени, возобновить прием лорлатиниба со снижением дозы на 1 уровень.
АВ-блокада второй степени: симптомная	Приостановить прием лорлатиниба. Оценить влияние сопутствующих лекарственных препаратов, а также оценить и скорректировать электролитные нарушения, которые могут удлинять интервал PR. Организовать наблюдение и контроль за сердечной деятельностью. Рассмотреть возможность установки кардиостимулятора, если сохраняется симптомная АВ-блокада. Если симптомы и АВ-блокада второй степени разрешились, или у пациента наблюдается бессимптомная АВ-блокада первой степени, возобновить прием лорлатиниба со снижением дозы на 1 уровень.

Таблица 1. Рекомендуемые модификации дозы лорлатиниба при нежелательных реакциях

Нежелательная реакция ^a	Режим дозирования лорлатиниба
Полная АВ-блокада	Приостановить прием лорлатиниба. Оценить влияние сопутствующих лекарственных препаратов, а также оценить и скорректировать электролитные нарушения, которые могут приводить к удлинению интервала PR. Организовать наблюдение и контроль за сердечной деятельностью. При тяжелых симптомах, связанных с АВ-блокадой, может быть показана установка кардиостимулятора. Если АВ-блокада сохраняется, может быть рассмотрен вопрос об установке постоянного кардиостимулятора. Если кардиостимулятор установлен, возобновить прием лорлатиниба в полной дозе. Если кардиостимулятор не установлен, возобновить прием лорлатиниба со снижением дозы на 1 уровень только тогда, когда симптомы разрешатся, а интервал PR составит менее 200 мс.
Артериальная гипертензия	
Степень 3 (САД ≥ 160 мм рт.ст. или ДАД ≥ 100 мм рт.ст.; показано медицинское вмешательство; показано более одного антигипертензивного препарата или более интенсивная терапия, чем применявшаяся ранее)	Приостановить прием лорлатиниба до возвращения артериальной гипертензии до степени тяжести 1 или ниже (САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.), затем возобновить прием лорлатиниба в той же дозе. При повторном развитии артериальной гипертензии степени тяжести 3 следует прекратить прием лорлатиниба до разрешения симптомов артериальной гипертензии до степени 1 или менее, а затем возобновить прием препарата в более низкой дозе. При невозможности в достаточной степени контролировать артериальную гипертензию с использованием оптимальных традиционных методов лечения, полностью отменить лорлатиниб.

Таблица 1. Рекомендуемые модификации дозы лорлатиниба при нежелательных реакциях

Нежелательная реакция ^а	Режим дозирования лорлатиниба
Степень тяжести 4 (угрожающие жизни последствия, требуется срочное вмешательство)	Приостановить прием лорлатиниба до возвращения до степени 1 или ниже, затем возобновить прием лорлатиниба со снижением дозы или полностью прекратить прием лорлатиниба. При повторном развитии артериальной гипертензии степени тяжести 4 полностью отменить лорлатиниб.
Гипергликемия	
Степень тяжести 3 <u>ИЛИ</u> Степень тяжести 4 (стойкая гипергликемия более 250 мг/дл, несмотря на оптимальную гипогликемическую терапию)	Приостановить прием лорлатиниба до тех пор, пока гипергликемия не будет адекватно контролироваться, затем возобновить прием лорлатиниба со снижением дозы на 1 уровень. Если адекватный контроль гипергликемии не может быть достигнут при оптимальном медицинском лечении, полностью прекратить прием лорлатиниба.
Другие нежелательные реакции	
Степень тяжести 1: легкая <u>ИЛИ</u> Степень тяжести 2: умеренная	Рассмотреть возможность сохранения дозы без изменений или снижения ее на 1 уровень согласно клиническим показаниям.
Выше или равна степени тяжести 3: тяжелая	Приостановить прием лорлатиниба до тех пор, пока тяжесть симптомов не уменьшится до уровня, соответствующего степени тяжести 2 или ниже, или до исходного уровня. Затем возобновить прием лорлатиниба со снижением дозы на 1 уровень.

Сокращения: ЦНС — центральная нервная система; СТСАЕ — Общие терминологические критерии для нежелательных явлений; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЭКГ — электрокардиограмма; ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А; NCI — Национальный институт онкологии США; САД — систолическое артериальное давление; ВГН — верхняя граница нормы.

^а Категории степеней тяжести основаны на классификациях СТСАЕ NCI.

^б Терапия гиполипидемическими препаратами может включать: ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, никотиновую кислоту, производные фиброевой кислоты или этиловые эфиры омега-3 жирных кислот.

Сильные ингибиторы цитохрома P-450 (CYP) 3A4/5

Одновременное применение лорлатиниба с лекарственными препаратами, которые являются сильными ингибиторами CYP3A4/5 и продуктами, содержащими грейпфрутовый сок, может увеличить концентрацию лорлатиниба в плазме крови. Следует рассмотреть альтернативный сопутствующий лекарственный препарат с меньшим потенциалом ингибирования CYP3A4/5 (см. раздел 4.5). При необходимости одновременного применения сильного ингибитора CYP3A4/5 начальная доза лорлатиниба 100 мг один раз в сутки должна быть снижена до 75 мг один раз в сутки (см. разделы 4.5 и 5.2). Если одновременное применение сильного ингибитора CYP3A4/5 прекращено, применение лорлатиниба следует возобновить в дозе, использовавшейся до начала применения сильного ингибитора CYP3A4/5, и после периода вымывания, равного 3–5 периодам полувыведения сильного ингибитора CYP3A4/5.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (≥ 65 лет)

В связи с ограниченностью данных у пациентов этой группы невозможно дать рекомендации по дозировке для пациентов в возрасте 65 лет и старше (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с нормальной функцией почек и нарушением функции почек легкой или средней степени [абсолютная расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ): ≥ 30 мл/мин] коррекции дозы не требуется. Сниженная доза лорлатиниба рекомендуется пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (абсолютная pСКФ < 30 мл/мин), например, начальная доза 75 мг 1 раз в сутки, принимаемая перорально (см. раздел 5.2). Информация о пациентах, находящихся на диализе почек, отсутствует.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с нарушениями функции печени легкой степени тяжести не рекомендуется коррекция дозы препарата. Информация о применении лорлатиниба у пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени ограничена. В связи с этим препарат лорлатиниб не рекомендуется принимать пациентам с нарушением функции печени средней или тяжелой степени (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность лорлатиниба у детей в возрасте младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Лорвиква предназначен для приема внутрь.

Пациентам следует рекомендовать принимать лорлатиниб примерно в одно и то же время каждый день независимо от приема пищи (см. раздел 5.2). Таблетки следует глотать целиком (таблетки не следует жевать, раздавливать или разделять перед проглатыванием). Нельзя принимать таблетки, если они разломаны, имеют трещины, или если их целостность нарушена иным образом.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к лорлатинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Одновременное применение сильных индукторов CYP3A4/5 (см. разделы 4.4 и 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперлипидемия

Применение лорлатиниба связано с повышением уровня сывороточного холестерина и триглицеридов (см. раздел 4.8). Среднее время до существенного повышения уровня сывороточного холестерина и триглицеридов составляет 104 дня (диапазон: от 29 до 518 дней) и 120 дней (диапазон: от 15 до 780 дней), соответственно. Уровень сывороточного холестерина и триглицеридов необходимо определять перед началом приема лорлатиниба, спустя 2, 4 и 8 недели после начала приема лорлатиниба, а затем на регулярной основе. Следует начать прием или увеличить дозу гиполипидемических препаратов, если это показано (см. раздел 4.2).

Нарушения со стороны центральной нервной системы

У пациентов, получающих лорлатиниб, наблюдались нарушения со стороны центральной нервной системы, в том числе психотические нарушения и изменения когнитивных функций, настроения, психического состояния или речи (см. раздел 4.8). Для пациентов, у которых развиваются нарушения со стороны ЦНС, может потребоваться корректировка дозы или отмена препарата (см. раздел 4.2).

Атриовентрикулярная блокада

Лорлатиниб изучали в популяции пациентов, в которой исключали пациентов с АВ-блокадой второй или третьей степени (если не установлен кардиостимулятор) или любой АВ-блокадой с интервалом PR>220 мс. Сообщалось об удлинении интервала PR и АВ-блокаде у пациентов, получающих лорлатиниб (см. раздел 5.2). Следует проводить мониторинг с помощью электрокардиограммы (ЭКГ) перед началом приема лорлатиниба и затем ежемесячно, особенно у пациентов с предрасположенностью к возникновению клинически значимых кардиологических явлений. Пациентам, у которых развивается АВ-блокада, может потребоваться корректировка дозы (см. раздел 4.2).

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 изменениями сократительной функции сердца и воздействием лорлатиниба. У пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний 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. Для 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 4.8). Медиана времени до повышения уровня липазы и амилазы в сыворотке составляет 141 день (диапазон: от 1 до 1091 дня) и 138 дней (диапазон: от 1 до 1112 дней), соответственно. У получающих лорлатиниб пациентов следует учитывать риск развития панкреатита вследствие сопутствующей гипертриглицеридемии и/или потенциального свойственного механизма. Следует проводить мониторинг уровня липазы и амилазы перед началом терапии лорлатинибом, а затем на регулярной основе, по клиническим показаниям (см. раздел 4.2).

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит

При приеме лорлатиниба возникали тяжелые или угрожающие жизни нежелательные реакции со стороны легких, соответствующие ИБЛ/пневмониту (см. раздел 4.8). Любого пациента, у которого наблюдается ухудшение симптомов со стороны дыхательной системы, указывающих на ИБЛ/пневмонит (например, одышка, кашель и повышение температуры), необходимо оперативно обследовать на предмет ИБЛ/пневмонита. Прием лорлатиниба следует приостановить и/или окончательно отменить в зависимости от степени тяжести ИБЛ/пневмонита (см. раздел 4.2).

Артериальная гипертензия

Сообщалось о случаях артериальной гипертензии у пациентов, получавших лорлатиниб (см. раздел 4.8). До начала приема лорлатиниба следует проверить артериальное давление. Артериальное давление подлежит мониторингу через 2 недели и впоследствии как минимум ежемесячно в течение всего времени лечения лорлатинибом. Прием лорлатиниба следует прекратить и возобновить в уменьшенной дозе или полностью отменить в зависимости от степени тяжести (см. раздел 4.2).

Гипергликемия

У пациентов, получавших лорлатиниб, наблюдалась гипергликемия (см. раздел 4.8). Глюкозу в сыворотке крови натошак следует оценивать до начала лечения лорлатинибом и после периодически контролировать в соответствии с национальными рекомендациями. Прием лорлатиниба следует прекратить и возобновить в уменьшенной дозе или полностью отменить в зависимости от степени тяжести (см. раздел 4.2).

Межлекарственные взаимодействия

В исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, одновременное применение лорлатиниба и рифампина, сильного индуктора CYP3A4/5, было связано с повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) без повышения уровня общего билирубина и щелочной фосфатазы (см. раздел 4.5). Одновременное применение сильного индуктора CYP3A4/5 противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.5). После приема лорлатиниба в комбинации с умеренным индуктором CYP3A4/5 модафинилом не наблюдалось никаких клинически значимых изменений показателей функции печени у здоровых пациентов (см. раздел 4.5).

Следует избегать одновременного применения лорлатиниба с субстратами CYP3A4/5 с узким терапевтическим индексом, в том числе такими, как альфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, гормональные контрацептивы, пимозид, хинидин, сиролimus и такролимус, так как концентрация этих препаратов может быть снижена лорлатинибом (см. раздел 4.5).

Влияние на репродуктивную функцию, беременность

Во время лечения лорлатинибом и в течение, по крайней мере, 14 недель после приема последней дозы, пациенты мужского пола должны использовать эффективные средства контрацепции, в том числе презерватив, а пациенты мужского пола с беременными партнершами должны использовать презервативы (см. раздел 4.6). Во время лечения лорлатинибом репродуктивная функция у мужчин может быть нарушена (см. раздел 5.3). 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 контрацептивных средств (см. разделы 4.5 и 4.6). 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 4.6). 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 дефицит лактазы Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция, не должны принимать данный лекарственный препарат.

Натрий

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку 25 мг или 100 мг. Пациенты, придерживающиеся диеты с низким содержанием натрия, должны быть проинформированы о том, что этот препарат практически «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетические взаимодействия

In vitro данные указывают на то, что лорлатиниб в основном метаболизируется CYP3A4 и уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазой (UGT)1A4, с небольшим участием CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 и UGT1A3.

Влияние лекарственных препаратов на лорлатиниб

Индукторы CYP3A4/5

Рифампин, сильный индуктор CYP3A4/5, принимаемый перорально в дозе 600 мг один раз в сутки в течение 12 дней, сокращал среднее значение площади под кривой (AUC_{inf}) лорлатиниба на 85% и максимальную концентрацию (C_{max}) на 76% при пероральном однократном приеме лорлатиниба в дозе 100 мг у здоровых добровольцев; также наблюдалось увеличение уровней АСТ и АЛТ. Одновременное применение лорлатиниба с сильными индукторами CYP3A4/5 (например, рифампицином, карбамазепином, энзалутамидом, митотаном, фенитоином и препаратами, содержащими зверобой продырявленный) может снизить концентрацию лорлатиниба в плазме крови. Применение сильного индуктора CYP3A4/5 с лорлатинибом противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4). У здоровых добровольцев не наблюдалось клинически значимых изменений показателей функции печени после приема однократной дозы 100 мг лорлатиниба внутрь в комбинации с умеренным индуктором CYP3A4 / 5 модафилилом (400 мг 1 раз в сутки в течение 19 дней). Одновременное применение модафинила не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику лорлатиниба.

Ингибиторы CYP3A4/5

Итраконазол, сильный ингибитор CYP3A4/5, принимаемый перорально в дозе 200 мг один раз в сутки в течение 5 дней, увеличивал среднюю AUC_{inf} лорлатиниба на 42%, а C_{max} на 24% при пероральном однократном приеме лорлатиниба в дозе 100 мг у здоровых добровольцев. Совместное применение лорлатиниба с сильными ингибиторами CYP3A4/5 (например, боцепревир, кобицистат, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, тролеандомицин, вориконазол, ритонавир, паритапревир в сочетании с ритонавиром и омбитасвиром и/или дасабувиром, а также ритонавир в сочетании с эльвитегравиром, индинавиром, лопинавиром или типранавиром) могут увеличивать концентрации лорлатиниба в плазме крови. Продукты из грейпфрута могут также увеличивать концентрацию лорлатиниба в плазме крови, и их следует избегать. Следует рассмотреть альтернативный сопутствующий лекарственный препарат с меньшим потенциалом ингибирования CYP3A4/5. Если необходимо одновременное применение сильного ингибитора CYP3A4/5, рекомендуется снижение дозы лорлатиниба (см. раздел 4.2).

Влияние 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 AUC_{inf} и C_{max} мидазолама (чувствительный субстрат CYP3A) после его однократного приема в дозе 2 мг на 61% и 50%, соответственно; следовательно, лорлатиниб является умеренным индуктором CYP3A. Поэтому следует избегать одновременного применения лорлатиниба с субстратами CYP3A4/5 с узкими терапевтическим индексом, включая такие как альфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, гормональные контрацептивы, пимозид, хинидин, сиролimus и такролимус и другие, так как под действием лорлатиниба концентрация этих препаратов может снижаться (см. раздел 4.4).

Субстраты CYP2B6

Прием лорлатиниба в дозе 100 мг один раз в сутки в течение 15 дней приводил к снижению AUC_{inf} и C_{max} принятого однократно внутрь в дозе 100 мг бупропиона (комбинированный субстрат CYP2B6 и CYP3A4) на 49,5 % и 53 %, соответственно. Таким образом, лорлатиниб является слабым индуктором CYP2B6 и коррекция дозы не требуется в случае применения лорлатиниба совместно с лекарственными препаратами, которые преимущественно метаболизируются CYP2B6.

Субстраты CYP2C9

Прием лорлатиниба в дозе 100 мг один раз в сутки в течение 15 дней приводил к снижению AUC_{inf} и C_{max} толбутамида (чувствительный субстрат CYP2C9), принятого однократно внутрь в дозе 500 мг, на 43 % и 15 %, соответственно. Таким образом, лорлатиниб является слабым индуктором CYP2C9, и коррекция дозы не требуется для лекарственных препаратов, которые преимущественно метаболизируются CYP2C9. Тем не менее, необходим мониторинг за состоянием пациентов в случае совместного применения с лекарственными препаратами с узким терапевтическим индексом, которые метаболизируются CYP2C9 (например, кумариновые антикоагулянты).

Субстраты UGT

Прием лорлатиниба в дозе 100 мг один раз в сутки в течение 15 дней приводил к снижению AUC_{inf} и C_{max} ацетаминофена (субстрат UGT, SULT и CYP1A2, 2A6, 2D6 и 3A4), принятого однократно внутрь в дозе 500 мг, на 45 % и 28 %, соответственно. Таким образом, лорлатиниб является слабым индуктором UGT и коррекции дозы не требуется для лекарственных препаратов, которые преимущественно метаболизируются UGT. Тем не менее, следует наблюдать за состоянием пациентов в случае совместного применения с лекарственными препаратами с узким терапевтическим индексом, которые метаболизируются UGT.

Субстраты Р-гликопротеина

Прием лорлатиниба в дозе 100 мг один раз в сутки в течение 15 дней приводил к снижению AUC_{inf} и C_{max} фексофенадина (чувствительный субстрат Р-гликопротеина (Р-рр)), принятого внутрь однократно в дозе 60 мг, на 67% и 63%, соответственно. Таким образом, лорлатиниб является умеренным индуктором Р-рр. Лекарственные препараты, которые являются субстратами Р-рр с узким терапевтическим индексом (например, дигоксин, дабигатрана этексилат), следует с осторожностью применять совместно с лорлатинибом в связи с высокой вероятностью снижения плазменных концентраций этих субстратов.

Исследования in vitro в отношении ингибирования и индукции других ферментов CYP

In vitro лорлатиниб обладает низкой способностью вызывать межлекарственные взаимодействия путем индукции CYP1A2.

Исследования in vitro с транспортерами лекарственных средств, отличных от Р-рр

Исследования *in vitro* показали, что лорлатиниб может ингибировать BCRP (желудочно-кишечный тракт), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 и OAT3 в клинически значимых концентрациях. Лорлатиниб следует применять с осторожностью совместно с субстратами BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 и OAT3 так как нельзя исключить появление клинически значимых изменений плазменных концентраций субстратов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом/Контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать избегать беременности во время лечения лорлатинибом. Пациенткам во время лечения лорлатинибом необходим высокоэффективный негормональный метод контрацепции, поскольку лорлатиниб может снижать эффективность гормональных контрацептивных средств (см. разделы 4.4 и 4.5). Если нельзя избежать применения гормонального метода контрацепции, то в сочетании с ним следует использовать презерватив. Эффективная контрацепция должна продолжаться как минимум в течение 35 дней после завершения терапии.

Во время лечения лорлатинибом и в течение, по крайней мере, 14 недель после приема последней дозы пациенты мужского пола должны использовать эффективные средства контрацепции, в том числе презерватив, а пациенты мужского пола с беременными партнерами должны использовать презервативы.

Беременность

Исследования на животных продемонстрировали эмбриофетальную токсичность (см. раздел 5.3). Данные о применении лорлатиниба у беременных женщин отсутствуют. Лорлатиниб может причинить вред плоду при приеме его беременной женщиной.

Лорлатиниб не рекомендуется во время беременности и женщинам, способным к деторождению, не использующим средства контрацепции.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли лорлатиниб и/или его метаболиты в грудное молоко человека. Нельзя исключить риск для новорожденного/младенца.

Лорлатиниб не следует применять в период грудного вскармливания. Грудное вскармливание следует прекратить на время лечения лорлатинибом и на период в 7 дней после приема последней дозы.

Фертильность

Согласно данным доклинических исследований безопасности, во время лечения лорлатинибом репродуктивная функция мужчин может быть нарушена (см. раздел 5.3). Неизвестно, влияет ли лорлатиниб на репродуктивную функцию у женщин. До начала лечения мужчинам следует получить рекомендации по эффективному сохранению репродуктивной функции.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Лорлатиниб оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При управлении транспортными средствами и работе с механизмами следует соблюдать осторожность, так как у пациентов возможны нарушения со стороны ЦНС (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями были гиперхолестеринемия (81,1%), гипертриглицеридемия (67,2%), отек (55,7%), периферическая нейропатия (43,7%), увеличение массы тела (30,9%), когнитивные нарушения (27,7%), повышенная утомляемость (27,3%), артралгия (23,5%), диарея (22,9%) и изменения настроения (21,0%).

Серьезные нежелательные реакции были зарегистрированы у 7,4% пациентов, получавших лорлатиниб. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями при приеме лекарственного препарата были когнитивные нарушения и пневмонит.

Снижение дозы по причине нежелательных реакций произошло у 20,0% пациентов, получавших лорлатиниб. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые привели к снижению дозы, были отеки и периферическая нейропатия. Полное прекращение терапии в связи с нежелательными реакциями произошло у 3,2% пациентов, получающих лорлатиниб. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к полному прекращению терапии, были когнитивные нарушения, периферическая нейропатия, пневмонит и психотические нарушения.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 2 представлены нежелательные реакции, возникшие у 476 взрослых пациентов с распространенным НМРЛ из исследования А (N=327) и исследования CROWN (N= 149), принимавших лорлатиниб в дозе 100 мг один раз в сутки.

Нежелательные реакции, перечисленные в таблице 2, классифицированы по системно-органному классам (СОК) и по частоте. В рамках каждой группы по частоте возникновения нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени серьезности с медицинской точки зрения. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$).

Таблица 2. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Категория частоты	Все	Степени
		степени тяжести %	тяжести 3–4 %
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Анемия	очень часто	18,5	4,2
Нарушения метаболизма и питания Гиперхолестеринемия ^а	очень часто	81,1	18,3
Гипертриглицеридемия ^б	очень часто	67,2	19,3
Гипергликемия	часто	9,2	3,2
Психические нарушения Изменения настроения ^в	очень часто	21,0	1,5
Психотические нарушения ^г	часто	6,5	0,4
Изменения психического статуса	часто	2,0	1,7
Нарушения со стороны нервной системы Когнитивные нарушения ^д	очень часто	27,7	2,9
Периферическая нейропатия ^е	очень часто	43,7	2,7
Головная боль	очень часто	17,9	0,6
Нарушение речи ^ж	часто	8,2	0,6
Нарушения со стороны органа зрения Нарушение зрения ^з	очень часто	17,2	0,2
Нарушения со стороны сосудов Артериальная гипертензия	очень часто	13,0	6,1
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Пневмонит ^и	часто	1,9	0,6
Желудочно-кишечные нарушения Диарея	очень часто	22,9	1,5
Тошнота	очень часто	17,6	0,6
Запор	очень часто	17,4	0,2
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Сыпь ^к	очень часто	13,7	0,2
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Протеинурия	часто	3,4	0,4
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани Артралгия	очень часто	23,5	0,8
Миалгия ^л	очень часто	19,3	0,2
Общие нарушения и реакции в месте введения Отек ^м	очень часто	55,7	2,7
Повышенная утомляемость ^н	очень часто	27,3	1,3

Лабораторные и инструментальные данные			
Увеличение массы тела	очень часто	30,9	10,1
Повышенный уровень липазы	очень часто	12,4	6,9
Повышенный уровень амилазы	очень часто	11,3	2,7
Удлинение интервала PR на электрокардиограмме	нечасто	0,8	0

Нежелательные реакции, представляющие собой одно и то же медицинское понятие или состояние, были сгруппированы и приведены в таблице выше в виде одной нежелательной реакции. Термины, фактически зарегистрированные в клинических исследованиях и имеющие отношение к соответствующей нежелательной реакции, приведены в скобках, как представлено ниже.

- ^a Гиперхолестеринемия (в том числе повышенный уровень холестерина в крови, гиперхолестеринемия).
- ^b Гипертриглицеридемия (в том числе повышенный уровень триглицеридов в крови, гипертриглицеридемия).
- ^в Влияние на настроение (в том числе аффективное расстройство, аффективная лабильность, агрессия, возбужденность, гнев, тревожность, биполярное расстройство I-го типа, депрессивное настроение, депрессия, депрессивные симптомы, эйфория, раздражительность, мания, изменение настроения, перепады настроения, паническая атака, изменение личности, стресс).
- ^г Психотические нарушения (включая слуховые галлюцинации, галлюцинации, зрительные галлюцинации).
- ^д Когнитивные нарушения (в том числе явления из СОК «Нарушения со стороны нервной системы»: амнезия, когнитивное расстройство, деменция, нарушение внимания, ухудшение памяти, умственные расстройства; а также явления из СОК «Нарушения со стороны психики»: синдром дефицита внимания/гиперактивность, спутанность сознания, бред, дезориентация, нарушение способности читать). Среди этих эффектов термины из СОК «Нарушения со стороны нервной системы» отмечались чаще, чем термины из СОК «Нарушения со стороны психики».
- ^е Периферическая нейропатия (в том числе ощущение жжения, дизестезия, формиация, нарушение походки, гипестезия, двигательная дисфункция, мышечная слабость, невралгия, периферическая нейропатия, нейротоксичность, парестезия, периферическая моторная нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, паралич малоберцового нерва, сенсорные нарушения).
- ^ж Нарушения речи (дизартрия, замедленная речь, нарушение речи).
- ^з Нарушения зрения (включая диплопию, светобоязнь, фотопсию, нечеткое зрение, снижение остроты зрения, нарушение зрения, плавающие «мушки» перед глазами).
- ^и Пневмонит (в том числе интерстициальная болезнь легких, тени в легких при рентгенографии, пневмонит).
- ^к Сыпь (в том числе акнеформный дерматит, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, сыпь).
- ^л Миалгия (включая скелетно-мышечную боль, миалгию).
- ^м Отек (в том числе генерализованный отек, отек, периферический отек, периферическая отечность, отечность).
- ^н Повышенная утомляемость (включая астению, повышенную утомляемость).

Описание отдельных нежелательных реакций

Гиперхолестеринемия/гипертриглицеридемия

Нежелательные реакции в виде повышения уровня сывороточного холестерина или триглицеридов отмечались у 81,1% и 67,2% пациентов, соответственно. Из них нежелательные реакции в виде гиперхолестеринемии или гипертриглицеридемии легкой или умеренной степени наблюдались у 62,8% и 47,9% пациентов, соответственно (см. раздел 4.4). Медиана времени до возникновения как гиперхолестеринемии, так и гипертриглицеридемии, составила 15 дней (диапазон для гиперхолестеринемии: от 1 до 784 дней, диапазон для гипертриглицеридемии: от 1 до 796 дней). Средняя продолжительность гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии составила 451 и 427 дней, соответственно.

Нарушения со стороны центральной нервной системы

Нежелательными реакциями со стороны ЦНС были в основном когнитивные нарушения (27,7%), влияние на настроение (21,0%), нарушение речи (8,2%) и психотические нарушения (6,5%) и, как правило, они были легкими, преходящими и обратимыми после временного прекращения приема и/или снижения дозы препарата (см. разделы 4.2 и 4.4). Наиболее частым когнитивным нарушением любой степени тяжести было ухудшение памяти (11,3%), а наиболее частыми реакциями 3 или 4 степени были спутанность сознания и когнитивное расстройство (1,7% и 0,8% соответственно). Наиболее частым нарушением настроения любой степени была тревога (6,5%), а наиболее частыми реакциями степени тяжести 3 или 4 были раздражительность и депрессия (0,8% и 0,4% соответственно). Наиболее частым нарушением речи любой степени тяжести была дизартрия (4,0%), а реакциями 3 или 4 степени тяжести были дизартрия, замедленная речь и нарушение речи (по 0,2% каждая). Наиболее частыми психотическими нарушениями любой степени тяжести были галлюцинации (3,7%), а наиболее частыми реакциями 3 или 4 степени были галлюцинации, слуховые галлюцинации и зрительные галлюцинации (по 0,3% каждая). Медиана времени до возникновения нарушений когнитивной функции, настроения, речи и психотических нарушений составила 109, 43, 49 и 23 дня, соответственно. Средняя продолжительность когнитивных нарушений, нарушений настроения, речи и психотических нарушений составила 223, 143, 147 и 74 дня, соответственно.

Артериальная гипертензия

Нежелательные реакции в виде артериальной гипертензии были зарегистрированы у 13% пациентов из исследования A и CROWN (B7461006). Из них нежелательные реакции легкой или средней степени тяжести возникли у 6,9% пациентов (см. раздел 4.4). Медиана времени до начала гипертензии составила 208 дней (диапазон: от 1 до 1028 дней). Медиана продолжительности гипертензии составила 219 дней.

Гипергликемия

Нежелательные реакции в виде гипергликемии были зарегистрированы у 9,2% пациентов из исследования A и CROWN (B7461006). Из них нежелательные реакции легкой или средней степени тяжести возникли у 6,1% пациентов (см. раздел 4.4). Медиана времени до начала гипергликемии составила 145 дней (диапазон: от 1 до 1058 дней). Медиана продолжительности гипергликемии составила 113 дней.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства. Ингибиторы протеинкиназы.

Код АТХ: L01ED05

Механизм действия

Лорлатиниб представляет собой селективный, аденозинтрифосфат (АТФ)-конкурентный ингибитор тирозинкиназ ALK и c-ros онкогена 1 (ROS1).

В доклинических исследованиях лорлатиниб ингибировал каталитическую активность немутантных ALK и клинически значимых мутантных киназ ALK в рекомбинантных ферментативных и клеточных анализах. Лорлатиниб продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность у мышей с опухолевыми ксенотрансплантатами, экспрессирующими слитые белки EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) с вариантом 1 (v1) ALK, включая мутации ALK L1196M, G1269A, G1202R и I1171T. Известно, что две из этих мутантных ALK, G1202R и I1171T, обеспечивают резистентность к препаратам алектиниб, бригатиниб, церитиниб и кризотиниб. Лорлатиниб также способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Лорлатиниб продемонстрировал активность у мышей с ортотопическими имплантатами опухолей EML4-ALK или EML4-ALK^{L1196M} в головном мозге.

Клиническая эффективность и безопасность

Пациенты с ALK-положительным распространенным НМРЛ, ранее не получавшие лечение (исследование CROWN)

Эффективность лорлатиниба в лечении пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее не получавших системную терапию по поводу метастатического заболевания, была установлена в открытом, рандомизированном многоцентровом исследовании с активным контролем B7461006 (исследование CROWN). Пациенты должны были иметь общий статус 0–2 по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) и ALK-положительный НМРЛ, подтвержденный с помощью анализа VENTANA ALK (D5F3) CDx. В исследовании могли участвовать пациенты со стабильным неврологическим статусом, получавшие или не получавшие лечение по поводу метастазов в ЦНС без проявления симптомов, включая лептоменингеальные метастазы. Пациенты должны были пройти лучевую терапию, в том числе стереотаксическую терапию или частичную лучевую терапию головного мозга в пределах 2 недель до рандомизации либо лучевую терапию всего головного мозга в пределах 4 недель до рандомизации.

Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения лорлатиниба в дозе 100 мг перорально один раз в сутки или кризотиниба в дозе 250 мг перорально два раза в сутки. Рандомизацию выполняли со стратификацией по этническому происхождению (азиатского происхождения по сравнению с неазиатским) и наличием или отсутствием метастазов в ЦНС на исходном уровне. Лечение в обеих группах продолжалось до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности. Основным показателем оценки эффективности была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), определенная посредством ослепленного независимого централизованного анализа (BICR — Blinded Independent Central Review) согласно Критериям оценки ответа солидных опухолей на терапию (RECIST — Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), версия 1.1 (в. 1.1). Дополнительными показателями оценки эффективности были общая выживаемость (ОВ), ВБП по оценке исследователя, ВБП2 и данные, касающиеся оценки опухоли, полученные посредством BICR, включая частоту объективного ответа (ЧОО), длительность ответа (ДО) и время до интракраниального прогрессирования опухоли (ИК-ВДП). У пациентов с метастазами в ЦНС на исходном уровне дополнительными показателями оценки эффективности были частота объективного ответа при интракраниальном поражении (ИК-ЧОО) и длительность интракраниального ответа (ИК-ДО), установленные посредством BICR.

Всего 296 пациентов были рандомизированы для получения лорлатиниба (n=149) или кризотиниба (n=147). Демографические характеристики общей исследуемой популяции были следующими: медианный возраст 59 лет (диапазон: от 26 до 90 лет), возраст ≥ 65 лет (35%), 59% женщин, 49% пациентов европеоидной расы, 44% пациентов азиатского происхождения и 0,3% пациентов негроидной расы. Большинство пациентов страдали аденокарциномой (95%) и никогда не курили (59%). Метастазы в центральной нервной системе, выявленные нейрорадиологом при BICR, присутствовали у 26% (n=78) пациентов: из них у 30 пациентов были измеримые опухолевые очаги в ЦНС.

Результаты, полученные в исследовании CROWN, обобщены в таблице 3. На дату окончания сбора данных результаты оценки ОВ и ВБП2 еще не были получены.

Таблица 3. Результаты оценки общей эффективности, полученные в исследовании CROWN

	Лорлатинио	Кризотинио
Показатель оценки эффективности	N = 149	N = 147
Медиана длительности последующего наблюдения, месяцы (95 % ДИ)^a	18 (16; 20)	15 (13; 18)
Выживаемость без прогрессирования, определенная посредством BICR		
Количество пациентов с явлением, n (%)	41 (28%)	86 (59%)
Прогрессирование заболевания, n (%)	32 (22%)	82 (56%)
Летальный исход, n (%)	9 (6%)	4 (3%)
Медиана, месяцы (95% ДИ) ^a	НО (НО; НО)	9 (8; 11)
Отношение рисков (95% ДИ) ^b	0,28 (0,19; 0,41)	
р-значение*	< 0,0001	
Общая выживаемость		
Количество пациентов с явлением, n (%)	23 (15%)	28 (19%)
Медиана, месяцы (95% ДИ) ^a	НО (НО; НО)	НО (НО; НО)
Отношение рисков (95% ДИ) ^b	0,72 (0,41; 1,25)	
Выживаемость без прогрессирования по результатам ОИ		
Количество пациентов с явлением, n (%)	40 (27%)	104 (71%)
Прогрессирование заболевания, n (%)	34 (23%)	99 (67%)
Летальный исход, n (%)	6 (4%)	5 (3%)
Медиана, месяцы (95% ДИ) ^a	НО (НО; НО)	9 (7; 11)
Отношение рисков (95% ДИ) ^b	0,21 (0,14; 0,31)	
р-значение*	< 0,0001	
Общий ответ, определенный посредством BICR		
Частота общего ответа, n (%)	113 (76%)	85 (58%)
(95% ДИ) ^b	(68; 83)	(49; 66)
Время до прогрессирования интракраниального поражения		
Медиана, месяцы (95% ДИ) ^a	НО (НО; НО)	16,6 (11; НО)
Отношение рисков (95% ДИ) ^b	0,07 (0,03; 0,17)	
Длительность ответа		
Количество пациентов, ответивших на лечение	113	85
Медиана, месяцы (95% ДИ) ^a	НО (НО; НО)	11 (9; 13)
Интракраниальный общий ответ у пациентов с измеримыми опухолевыми очагами в ЦНС на исходном уровне		
	N = 17	N = 13
Частота интракраниального ответа, n (%)	14 (82%)	3 (23%)
(95% ДИ) ^b	(57; 96)	(5; 54)
Частота полного ответа	71%	8%
Длительность ответа:		
Количество пациентов, ответивших на лечение	14	3
Медиана, месяцы (95 % ДИ) ^a	НО (НО; НО)	10 (9; 11)
Интракраниальный общий ответ у пациентов с любыми измеримыми или неизмеримыми опухолевыми очагами в ЦНС на исходном уровне		
	N = 38	N = 40
Частота интракраниального ответа, n (%)	25 (66%)	8 (20%)
(95 % ДИ) ^b	(49; 80)	(9; 36)

Показатель оценки эффективности	Лорлатиниб N = 149	Кризотиниб N = 147
Частота полного ответа	61%	15%
Длительность ответа:		
Количество пациентов, ответивших на лечение	25	8
Медиана, месяцы (95% ДИ) ^a	НО (НО; НО)	9 (6; 11)

Сокращения: BICR – ослепленный независимый централизованный анализ (Blinded Independent Central Review); ДИ – доверительный интервал; ЦНС – центральная нервная система; ОИ – оценка исследователя; N/n – количество пациентов; НО – не оценивалось.

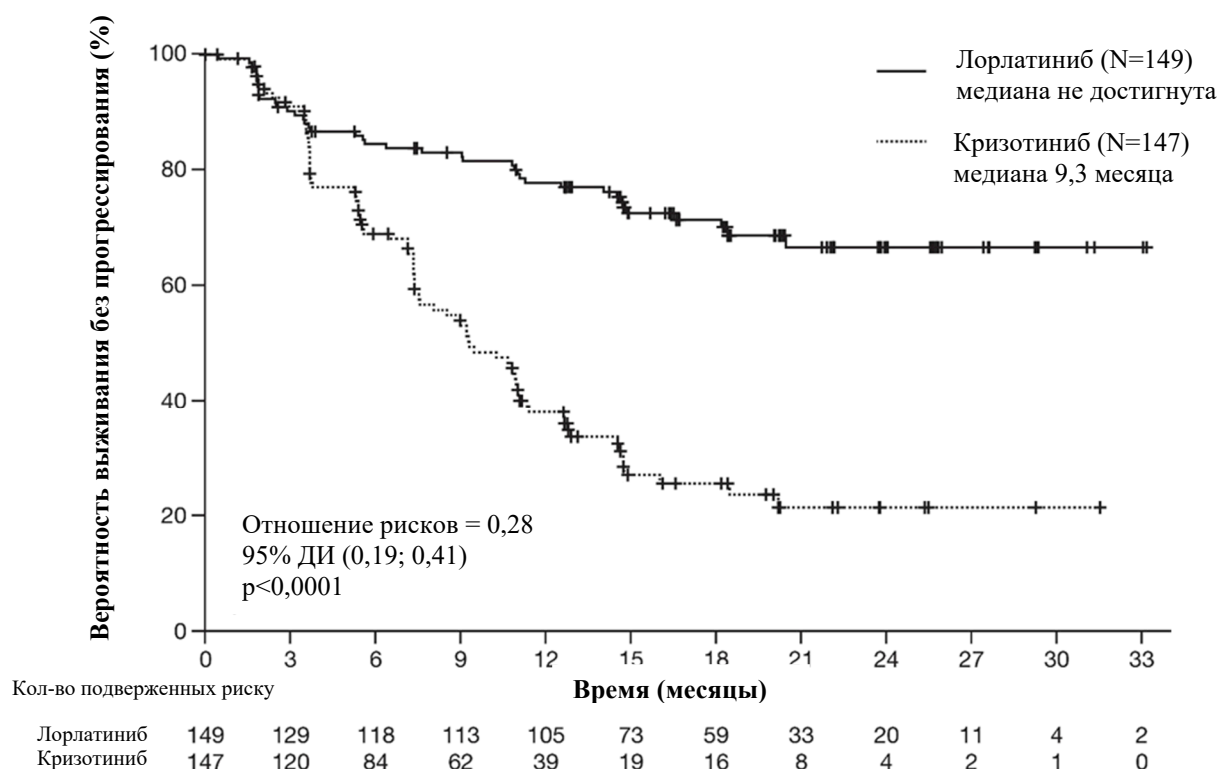
* р-значение рассчитано с использованием одностороннего стратифицированного логрангового критерия.

^a Рассчитано по методу Брукмейера и Кроули.

^b Отношение рисков рассчитано с помощью модели пропорциональных рисков Кокса; в пределах пропорциональных рисков отношение рисков <1 указывает на снижение частоты риска в пользу лорлатиниба.

^в С использованием точного метода, основанного на биномиальном распределении.

Рисунок 1. График Каплана–Мейера для выживаемости без прогрессирования заболевания, определенной посредством ослепленного независимого централизованного анализа в исследовании CROWN



Сокращения: ДИ — доверительный интервал, N/кол-во — количество пациентов.

Польза от терапии лорлатинибом была сопоставимой в подгруппах с разными характеристиками пациентов и заболевания на исходном уровне, включая пациентов с метастазами в ЦНС на исходном уровне ($n=38$, ОР=0,2, 95% ДИ: 0,10 - 0,43) и пациентов без метастазов в ЦНС на исходном уровне ($n=111$, ОР=0,32, 95% ДИ: 0,20 - 0,49).

Пациенты с ALK-положительным распространенным НМРЛ, ранее получавшие лечение ингибитором ALK-киназы

Применение лорлатиниба в лечении ALK-положительного распространенного НМРЛ после лечения как минимум одним ИТК ALK второго поколения было изучено в исследовании А — многоцентровом исследовании фазы 1/2 с одной группой. В общей сложности 139 пациентов с ALK-положительным распространенным НМРЛ после лечения как минимум одним ИТК ALK второго поколения были включены в исследование 2 фазы. Пациенты получали лорлатиниб перорально в рекомендуемой дозе 100 мг один раз в сутки непрерывно.

Первичной конечной точкой оценки эффективности в исследовании 2 фазы была частота объективного ответа (ЧОО), включая интракраниальную (ИК)-ЧОО, в соответствии с независимым централизованным анализом (НЦА) согласно модифицированным критериям RECIST в. 1.1. Вторичные конечные точки включали ДО, ИК-ДО, время до ответа опухоли (ВОО) и ВБП.

В плане демографии из 139 пациентов с ALK-положительным распространенным НМРЛ после лечения по крайней мере одним ИТК ALK 2 поколения 56% составляли женщины, 48% пациентов были европеоидной расы, 38% - монголоидной расы, а средний возраст составил 53 года (диапазон: 29–83 года), 16% пациентов были в возрасте ≥ 65 лет. Показатель общего состояния согласно критериям ECOG на исходном уровне составил 0 или 1 из 96% пациентов. Метастазы в головном мозге присутствовали на исходном уровне у 67% пациентов. Из 139 пациентов 20% получали 1 предшествующий ИТК ALK, исключая кризотиниб, 47% - 2 предшествующих ИТК ALK, а 33% - 3 и более предшествующих ИТК ALK.

Результаты исследования А по общей эффективности приведены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4. Результаты исследования А по общей эффективности по предшествующей терапии

Параметр эффективности	Один	Два или более
	предшествующий ИТК ALK ^a с или без предшествующей химиотерапии (N = 28)	предшествующих ИТК ALK с или без предшествующей химиотерапии (N = 111)
Частота объективного ответа ^б (95 % ДИ) Полный ответ, n Частичный ответ, n	42,9% (24,5; 62,8) 1 11	39,6% (30,5; 49,4) 2 42
Длительность ответа Медиана, месяцы (95% ДИ)	5,6 (4,2; НД)	9,9 (5,7; 24,4)
Выживаемость без прогрессирования Медиана, месяцы (95% ДИ)	5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4; 9,5)

Сокращения: ALK — anaplastic lymphoma kinase (киназа анапластической лимфомы); ДИ — доверительный интервал; НЦА — независимый централизованный анализ; N/n — число пациентов; НД — не достигнуто; ИТК — ингибитор тирозинкиназы.

^a Алектиниб, бригатиниб или церитиниб. ^б Согласно НЦА.

Таблица 5. Результаты исследования А по интракраниальной* эффективности по предшествующей терапии

Параметр эффективности	Один	Два или более
	предшествующий ИТК ALK ^a с или без предшествующей химиотерапии (N = 9)	предшествующих ИТК ALK с или без предшествующей химиотерапии (N = 48)
Частота объективного ответа ^б (95% ДИ) Полный ответ, n Частичный ответ, n	66,7% (29,9; 92,5) 2 4	52,1% (37,2; 66,7) 10 15
Длительность интракраниального ответа Медиана, месяцы (95% ДИ)	НД (4,1; НД)	12,4 (6,0; НД)

Сокращения: ALK — киназа анапластической лимфомы; ДИ — доверительный интервал; НЦА — независимый централизованный анализ; N/n — число пациентов; НД — не достигнуто; ИТК — ингибитор тирозинкиназы.

* У пациентов с как минимум одним измеряемым метастазом в головном мозге на исходном уровне.

^a Алектиниб, бригатиниб или церитиниб.

^б Согласно НЦА.

В общей популяции для оценки эффективности, состоящей из 139 пациентов, у 56 пациентов был подтвержденный объективный ответ согласно НЦА с медианой ВОО 1,4 месяца (диапазон: от 1,2 до 16,6 месяцев). ЧОО у пациентов азиатского происхождения составила 49,1% (95% ДИ: 35,1; 63,2) и 31,5% у пациентов неазиатского происхождения (95% ДИ: 21,1; 43,4). Среди 31 пациента с подтвержденным ИК объективным ответом опухоли и по крайней мере с одним измеряемым метастазом в головном мозге на исходном уровне, согласно НЦА, медиана ИК-ВОО составила 1,4 месяца (диапазон: от 1,2 до 16,2 месяцев). ИК-ЧОО составила 54,5% для пациентов азиатского происхождения (95% ДИ: 32,2; 75,6) и 46,4% у пациентов неазиатского происхождения (95% ДИ: 27,5; 66,1).

Дети

Безопасность и эффективность лорлатиниба у детей в возрасте младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальные концентрации лорлатиниба в плазме крови достигались быстро, при этом медиана T_{max} составляла 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 составляет 80,8% (90% ДИ: 75,7; 86,2), по сравнению с внутривенным введением.

Прием лорлатиниба одновременно с высококалорийной пищей с высоким содержанием жира приводил к увеличению его экспозиции на 5% относительно экспозиции при приеме натощак. Лорлатиниб можно принимать независимо от приема пищи.

При приеме 100 мг один раз в сутки среднее геометрическое значение (% коэффициента вариации [КВ]) пиковой концентрации в плазме крови составил 577 (42) нг/мл, а AUC_{24} составила 5650 (39) нг ч/мл у пациентов со злокачественным новообразованием. Среднее геометрическое значение (% КВ) клиренса при пероральном приеме составило 17,7 (39) л/ч.

Распределение

В условиях *in vitro* связывание лорлатиниба с белками плазмы крови человека составляет 66% при умеренном связывании с альбумином или α_1 -кислым гликопротеином.

Биотрансформация

У человека основными путями метаболизма лорлатиниба являются окисление и глюкуронидация. Данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют о том, что лорлатиниб метаболизируется преимущественно цитохромом CYP3A4 и UGT1A4 с небольшим участием CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 и UGT1A3.

Основным метаболитом лорлатиниба в плазме крови была бензойная кислота лорлатиниба, которая образовывалась в результате окислительного расщепления амида и связей простых эфиров ароматического ряда лорлатиниба, и на ее долю приходился 21% от общей радиоактивности. Метаболит, образующийся в результате окислительного расщепления, не обладает фармакологической активностью.

Элиминация

Период полувыведения лорлатиниба из плазмы крови после однократного приема в дозе 100 мг составлял 23,6 часа. Расчетная длительность эффективного периода полувыведения из плазмы крови лорлатиниба в равновесном состоянии после завершения аутоиндукции составляла 14,83 часа. После перорального приема лорлатиниба с радиоактивной меткой в дозе 100 мг в среднем 47,7% радиоактивности обнаруживалось в моче и 40,9% радиоактивности обнаруживалось в кале, 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 в плазме крови и кале, соответственно. Менее 1% неизмененного лорлатиниба обнаруживалось в моче.

Также лорлатиниб является индуктором, действующим через прегнан-Х-рецептор (PXR) и конститутивный рецептор андростанов (CAR).

Линейность (нелинейность)

При однократном приеме лорлатиниба системная экспозиция (AUC_{inf} и C_{max}) 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 AUC_{inf} и C_{max} после однократного приема не наблюдалось отклонений от линейности.

После многократного применения лорлатиниба один раз в сутки отмечалось пропорциональное дозе повышение C_{max} и повышение AUC_{tau} немного ниже, чем пропорциональное, в диапазоне доз от 10 до 200 мг один раз в сутки.

Кроме того, при равновесном состоянии уровень экспозиции лорлатиниба в плазме крови ниже, чем ожидалось согласно данным по фармакокинетике при приеме однократной дозы, что свидетельствует о совокупном зависимом от времени эффекте самоиндукции.

Электрофизиология сердца

В исследовании А у 2 пациентов (0,7%) абсолютная длительность скорректированного по формуле Fridericia интервала QTc (QTcF) составляли >500 мс, и у 5 пациентов (1,8%) изменение длительности интервала QTcF относительно исходного уровня составляло >60 мс.

Кроме того, влияние одной пероральной дозы лорлатиниба (50 мг, 75 мг и 100 мг) при приеме с итраконазолом в дозе 200 мг один раз в сутки и без него оценивалось в перекрестном исследовании с двумя периодами у 16 здоровых добровольцев. В этом исследовании не наблюдалось увеличения средней длительности интервала QTc при средних концентрациях лорлатиниба.

У 295 пациентов в исследовании А, которые получали лорлатиниб в рекомендуемой дозе 100 мг один раз в сутки и которым выполняли ЭКГ, лорлатиниб изучался в популяции пациентов, из которой были исключены пациенты с интервалом QTc >470 мс. В исследуемой популяции максимальное среднее изменение длительности интервала PR от исходного уровня составляло 16,4 мс (верхняя граница 2-стороннего 90%: 19,4 мс) (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.8). Из них 7 пациентов имели базовую длительность интервала PR >200 мс. Среди 284 пациентов с длительностью интервала PR <200 мс до начала лечения лорлатинибом у 14% пациентов длительность интервала PR составила ≥ 200 мс после начала приема препарата. Удлинение интервала PR зависело от концентрации лорлатиниба. АВ-блокада возникла у 1,0% пациентов.

Пациентам, у которых возникает удлинение интервала PR, может потребоваться коррекция дозы (см. раздел 4.2).

Почечная недостаточность

Менее чем 1% принятого лорлатиниба обнаруживается в неизменном виде в моче. Популяционные фармакокинетические анализы показали, что экспозиция лорлатиниба в плазме крови и значения $C_{\max}$ в равновесном состоянии немного повышались при ухудшении функции почек на исходном уровне. Исходя из результатов исследования почечной недостаточности, никакая коррекция начальной дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести не рекомендуется [pСКФ, базирующаяся на рассчитанной по формуле MDRD (полученной в исследовании Modification of Diet in Renal Disease) pСКФ (в мл/мин/1,73 м²) $\times$ измеренная площадь поверхности тела/1,73 ≥ 30 мл/мин]. В этом исследовании AUC_{inf} лорлатиниба увеличивалось на 41% у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (абсолютная pСКФ <30 мл/мин) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (абсолютная pСКФ ≥ 90 мл/мин). Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется сниженная доза лорлатиниба, например начальная доза 75 мг внутрь 1 раз в сутки (см. раздел 4.2). Информация о пациентах, находящихся на диализе почек, отсутствует.

Печеночная недостаточность

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 $> 2,5 \times$ ВГН или пациенты с повышением уровня указанных ферментов, обусловленным имеющимся злокачественным новообразованием, $> 5,0 \times$ ВГН, а также пациенты с уровнем общего билирубина $> 1,5 \times$ ВГН. Популяционные фармакокинетические анализы показали, что экспозиция лорлатиниба не изменялась клинически значимо у пациентов с легким нарушением функции печени (n=50). Пациентам с нарушением функции печени легкой степени коррекция дозы не рекомендуется. Лорлатиниб не изучался у пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени.

Возраст, пол, раса, масса тела и фенотип

Результаты популяционных фармакокинетических анализов у пациентов с распространенным НМРЛ и здоровых добровольцев свидетельствуют об отсутствии клинически значимого воздействия возраста, пола, расы, массы тела и фенотипов на CYP3A5 и CYP2C19.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсичность многократных доз

Основными признаками токсичности были воспаления в различных тканях (кожа и шейка матки крыс, легкие, трахея, кожа, лимфатические узлы и/или ротовая полость, включая нижнечелюстную кость у собак; в сочетании с увеличением лейкоцитов, фибриногена и/или глобулина и уменьшением содержания альбумина) и изменениями в поджелудочной железе (с повышением уровня амилазы и липазы), в гепатобилиарной системе (с увеличением ферментов печени), мужской репродуктивной системе, сердечно-сосудистой системе, почках и желудочно-кишечном тракте, периферических нервах и ЦНС (возможность когнитивных функциональных нарушений) в дозе, эквивалентной клинической экспозиции у человека при рекомендованном способе введения. Изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также комплекса QRS и интервала PR также наблюдались у животных после однократного введения (при экспозиции, приблизительно в 2,6 раза превышающей клиническую экспозицию у человека, рассчитанной на основании значения C_{max} после однократного приема препарата в дозе 100 мг). Все изменения органов-мишеней, за исключением гиперплазии общего печеночного протока, были частично или полностью обратимы.

Генотоксичность

Данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, свидетельствуют о том, что лорлатиниб не является мутагенным, но является анеугенным. Уровень экспозиции, при котором эффект анеугенности еще не наблюдался, примерно в 16,5 раза превышал клиническую экспозицию у человека, рассчитанную на основании значения AUC после приема препарата в дозе 100 мг.

Канцерогенность

Исследования канцерогенности лорлатиниба не проводились.

Репродуктивная токсичность

У крыс и собак наблюдались дегенерация семенных канальцев и/или атрофия яичек, а также эпидидимальные изменения (воспаление и/или вакуолизация). В простате у собак при дозе, эквивалентной клинической экспозиции у человека при рекомендованном способе введения, наблюдалась минимальная или легкая атрофия. Воздействие на мужские репродуктивные органы было частично или полностью обратимым.

В исследованиях эмбриональной токсичности, проведенных у крыс и кроликов, соответственно, наблюдались повышенная эмбриональная летальность, сниженная масса плода и пороки развития. Морфологические аномалии плода включали деформацию, искривление конечностей, добавочные пальцы, гастрошизис, пороки развития почек, куполообразную форму головы, высокий аркообразный свод твердого неба и расширение желудочков головного мозга. Воздействие при самых низких дозах с эмбриофетальным эффектом у животных было эквивалентно клиническому воздействию у человека, рассчитанному на основании значения AUC при применении препарата в дозе 100 мг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая
Кальция фосфат двузамещенный безводный
Натрия крахмалгликолят
Магния стеарат

Пленочное покрытие Опадрай® II:

Гипромеллоза/НРМС 2910
Лактозы моногидрат
Макрогол 4000/ПЭГ 3350
Триацетин
Титана диоксид (E171)
Краситель железа оксид черный (E172)
Краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток в блистере из поливинилхлорида/алюминиевой фольги (ПВХ/алюм).

Для дозировки 25 мг: по 3, 9 или 12 блистеров вместе с инструкцией по применению (листочком-вкладышем) в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Для дозировки 100 мг: по 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению (листочком-вкладышем) в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Не все размеры упаковок могут присутствовать на рынке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США 10001-2192
Тел.: +1 (212) 733-23-23
<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь
Адрес: 220036, г. Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403
Тел.: +375 (17) 309-38-00
Факс: +375 (17) 309-38-19
Эл.почта: belarusro@pfizer.com

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»
Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287-50-00
Факс: +7 (495) 287-53-00
Эл.почта: Russia@pfizer.com

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан
Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, проспект Нурсултана Назарбаева, д. 100/4
Тел.: +7 (727) 250 09 16
Факс: +7 (727) 250 42 09
Эл. почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лорвиква доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.