

# Руководство по лечению препаратом ЛОРВИКВА® (лорлатиниб) для медицинских работников

В этом буклете представлен обзор эффективности и профиля безопасности препарата ЛОРВИКВА® при его применении для лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого (мНМРЛ) с наличием мутации в гене киназы анапластической лимфомы (ALK+), а также рекомендации по эффективному ведению пациентов с нежелательными реакциями, связанными с лечением.

- 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 цериитиниб в качестве терапии первой линии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) ALK; или
  - кризотиниб и как минимум еще один ALK ИТК <sup>1</sup>

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>Введение</b>	<b>3</b>
<b>Обзор эффективности препарата ЛОРВИКВА®</b>	<b>3</b>
<b>Руководство по дозированию</b>	<b>4</b>
<b>Противопоказания, меры предосторожности и применение в особых группах пациентов</b>	<b>5</b>
<b>Важные лекарственные взаимодействия</b>	<b>7</b>
<b>Памятка для врача – действия, которые сегодня необходимо выполнить в клинике</b>	<b>8</b>
<b>Безопасность и ведение пациентов с нежелательными реакциями</b>	<b>9</b>
– Гиперлипидемия	11
– Эффекты со стороны ЦНС	13
– Отек	14
– Периферическая нейропатия	16
– Увеличение массы тела	17
– Эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта	18
– АВ-блокада и другие нарушения на электрокардиограмме	19
– Интерстициальная болезнь легких	22
– Повышение уровня липазы	23
<b>Список литературы</b>	<b>24</b>

Издание данного руководства финансирует компания «Пфайзер», его разработали при участии:

- Д-ра Эдурне Арриолы Аперрибай (Edurne Arriola Apeitibay), больница дель Мар, Барселона, Испания
- Д-ра Шобхита Байджала (Shobhit Baijal), Университетские больницы Бирмингема, Великобритания
- Д-ра Хесуса Коррала (Jesús Corral), Клиника Университета Наварры, Мадрид, Испания
- Лоррейн Даллас (Lorraine Dallas), Фонд рака легких Рой Касл, Великобритания
- Д-ра Гарри Дж. М. Гроена (Harry J M Groen), Университетский медицинский центр Гронингена, Роттердам, Нидерланды
- Проф. Кристиана Гроз (Christian Grohé), Берлинская Евангелическая клиника заболеваний легких, Берлин, Германия
- Д-ра Шобхита Байджала (Shobhit Baijal), Университетские больницы Бирмингема, Великобритания

# ВВЕДЕНИЕ

- Препарат ЛОРВИКВА® представляет собой мощный ALK ИТК третьего поколения, разработанный для решения основных проблем в терапии ALK+ мНМРЛ, связанных с распространением опухоли в центральную нервную систему (ЦНС) и ALK-мутациями резистентности<sup>3-5</sup>
- 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.<sup>1</sup>
- ЛОРВИКВА® – это препарат, предназначенный для приема внутрь один раз в сутки вне зависимости от времени приема пищи<sup>1</sup>

## ОБЗОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ЛОРВИКВА®<sup>5,10</sup>

- Препарат ЛОРВИКВА® исследовали при НМРЛ в рамках многоцентрового международного регистрационного исследования фазы 2 в одной группе по изучению применения препарата ЛОРВИКВА® в дозе 100 мг у ранее получавших лечение пациентов с распространенным ALK+ НМРЛ (в том числе у пациентов с метастазами в головной мозг)
- В это исследование включили несколько когорт пациентов, в трех из которых препарат ЛОРВИКВА® применяли по зарегистрированным показаниям
- Комбинированными первичными конечными точками исследования являлись общая частота ответа\* и частота ответа со стороны внутричерепных очагов опухоли<sup>15</sup>
- Продемонстрирована эффективность препарата ЛОРВИКВА® у:
  - ранее получавших лечение пациентов, у которых применяли до трех ALK ИТК, в том числе кризотиниб и ALK ИТК второго поколения (алектиниб, бригагиниб, церитиниб)<sup>5,10</sup>
  - пациентов с наличием метастазов в ЦНС или без них<sup>5,10</sup>

	Ранее получали один ALK ИТК <sup>††</sup> ± ХТ	Ранее получали два или более ALK ИТК <sup>††</sup> ± ХТ
<b>N</b>	28	111
<b>Подтвержденная ЧОО*</b>	42.9%	38.7%
95% ДИ	24.5–62.8	29.6–48.5
Полный ответ, n (%)	1 (4)	2 (2)
Частичный ответ, n (%)	11 (39)	42 (38)
<b>Длительность ответа, месяцы</b>		
Медиана	6.2	9.9
95% ДИ	4.2–35.3	5.7–16.7
<b>Выживаемость без прогрессирования, месяцы</b>		
Медиана	5.5	6.9
95% ДИ	2.9–8.2	4.2–8.3

Таблица 1 Частота ответа у пациентов, ранее получавших ALK ИТК второго поколения (по результатам исследования препарата ЛОРВИКВА® фазы 1/2)<sup>5,10</sup>

До начала терапии препаратом ЛОРВИКВА® необходимо было установить статус НМРЛ ALK+

\* Определяют как полный или частичный ответ согласно критериям RECIST версии 1.1 (подтвержденный при независимой централизованной оценке).

Определяют как полный или частичный ответ согласно модифицированным критериям RECIST версии 1.1, которые допускают наличие до пяти целевых очагов в ЦНС, выявленный при независимой централизованной оценке.

†† Алектиниб, бригагиниб или церитиниб.

ДИ, доверительный интервал.

ХТ, химиотерапия; НД, не достигли; ЧОО, частота объективного ответа; RECIST, критерии оценки ответа солидных опухолей на терапию.

# РУКОВОДСТВО ПО ДОЗИРОВАНИЮ

## Начальная доза

Рекомендуемая доза составляет 100 мг внутрь один раз в сутки вне зависимости от времени приема пищи

- 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<sup>1</sup>

- Все пациенты начинают прием препарата ЛОРВИКВА® в дозе 100 мг один раз в сутки
- Если разовьются и, несмотря на соответствующие меры, будут сохраняться нежелательные реакции, то может потребоваться изменение дозы препарата (см. раздел «Ведение пациентов с нежелательными реакциями» на странице 9)
- Если возникнет необходимость снижения дозы, то препарат ЛОРВИКВА® доступен в виде таблеток по 25 мг
- Если пациент не может переносить дозу 50 мг, то применение препарата ЛОРВИКВА® следует полностью прекратить
- Таблетки ЛОРВИКВА® следует проглатывать целиком. Перед проглатыванием таблетки нельзя разжевывать, измельчать или разделять



Рисунок 1. Коррекция дозы препарата ЛОРВИКВА<sup>1</sup>

# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ И ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ

## Противопоказания

Лечение препаратом ЛОРВИКВА® противопоказано в следующих случаях:<sup>1</sup>

- Повышенная чувствительность к лорлатинибу или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата
- Одновременное применение с сильными индукторами CYP3A4/5 (см. раздел «Взаимодействия» на стр. 7)
- Детский возраст до 18 лет;
- Беременность и период грудного вскармливания

## Особые указания и меры предосторожности при применении<sup>1</sup>

У пациентов, принимавших препарат ЛОРВИКВА®, отмечались следующие явления:



### ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

- Уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови следует контролировать до начала лечения препаратом ЛОРВИКВА®, через 2, 4 и 8 недель после его начала, а затем периодически повторять



### ЭФФЕКТЫ СО СТОРОНЫ ЦНС

- У пациентов, у которых развиваются нарушения со стороны ЦНС, может потребоваться изменение дозы или прекращение применения препарата



### ЯВЛЕНИЯ СО СТОРОНЫ СЕРДЦА

- Атриовентрикулярная (АВ) блокада
  - До начала лечения, а затем ежемесячно следует проводить мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ), особенно у пациентов с состояниями, предрасполагающими к развитию нежелательных явлений со стороны сердца
- Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ)
  - У пациентов с наличием факторов риска развития явлений со стороны сердца следует рассмотреть возможность мониторинга функции сердца, включая оценку ФВЛЖ на исходном уровне и в ходе лечения



### ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ЛИПАЗЫ И АМИЛАЗЫ

- До начала лечения препаратом ЛОРВИКВА® пациентов следует наблюдать на предмет возможного повышения уровня липазы и амилазы в крови, а впоследствии контроль следует регулярно повторять



### ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ (ИБЛ)/ ПНЕВМОНИТ

- Любого пациента, у которого отмечается ухудшение симптомов со стороны дыхательной системы, указывающих на ИБЛ/пневмонит, следует незамедлительно обследовать для выявления ИБЛ/пневмонита



### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Пожалуйста, см. информацию на стр. 7 настоящего руководства



### РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

- Во время лечения препаратом ЛОРВИКВА® может нарушаться репродуктивная функция у мужчин. Перед началом лечения мужчинам следует получить консультацию по поводу эффективного сохранения репродуктивной функции
- Неизвестно, влияет ли препарат ЛОРВИКВА® на репродуктивную функцию у женщин



## БЕРЕМЕННОСТЬ И КОНТРАЦЕПЦИЯ

- Во время лечения препаратом ЛОРВИКВА® и как минимум 14 недель после приема последней дозы препарата пациенты мужского пола, у которых есть партнерша женского пола, способная к деторождению, должны использовать эффективные средства контрацепции, в том числе презерватив, а мужчины, чья партнерша беременна, должны использовать презервативы
- Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать избегать беременности при приеме препарата ЛОРВИКВА®. Пациентки во время лечения препаратом ЛОРВИКВА® должны использовать высокоэффективный негормональный метод контрацепции, поскольку препарат ЛОРВИКВА® может снижать эффективность гормональных контрацептивов. Если нельзя избежать использования гормонального метода контрацепции, то в дополнение к нему следует использовать презерватив. Эффективный метод контрацепции необходимо продолжать использовать как минимум 35 дней после завершения терапии



## КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ

- Неизвестно, попадает ли препарат ЛОРВИКВА® и его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных/ младенцев.
- Препарат ЛОРВИКВА® нельзя применять в период кормления грудью. На время лечения препаратом ЛОРВИКВА® и по меньшей мере в течение 7 дней после получения последней дозы препарата кормление грудью следует прекратить.



## НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛАКТОЗЫ

- Этот лекарственный препарат в качестве вспомогательного вещества содержит лактозу
- Пациенты с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, общая лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция, не должны принимать данный лекарственный препарат.



## ДИЕТА С НИЗКИМ СОДЕРЖАНИЕМ НАТРИЯ

- Препарат ЛОРВИКВА® содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке 25 мг или 100 мг. Пациенты, соблюдающие низконатриевые диеты, должны быть проинформированы о том, что этот препарат практически «не содержит натрия».

## Особые популяции пациентов<sup>1</sup>



### НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

- При легком нарушении функции печени корректировать дозу препарата не нужно
- Информация о применении препарата ЛОРВИКВА® 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



### ПАЦИЕНТЫ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

- Невозможно дать рекомендации по дозированию у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет из-за недостатка данных, полученных в этой популяции



### НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

- У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (Клр  $\geq 30$  мл/мин) снижать дозу препарата не требуется
- Имеются очень ограниченные данные об использовании препарата ЛОРВИКВА® при тяжелом нарушении функции почек, поэтому не рекомендуют применять препарат ЛОРВИКВА® при Клр  $< 30$  мл/мин



### ДЕТИ

- Безопасность и эффективность применения препарата ЛОРВИКВА® у пациентов в возрасте  $< 18$  лет не установлена

# ВАЖНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ<sup>1</sup>

## Индукторы СYP3A4/5

- При сопутствующем применении индукторов СYP3A4/5 концентрация препарата ЛОРВИКВА® в плазме крови может снижаться
- При одновременном применении препарата ЛОРВИКВА® и мощных индукторов СYP3A4/5 также наблюдали повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ)
- **Противопоказано** сопутствующее применение препарата ЛОРВИКВА® и мощных индукторов СYP3A4/5 (например, рифампицина)
- По возможности следует избегать сопутствующего применения умеренных индукторов СYP3A4/5, поскольку они также могут снижать концентрацию препарата ЛОРВИКВА® в плазме крови
- К индукторам СYP3A4/5 относятся:
  - Рифампицин
  - Энзалутамид
  - Фенитоин
  - Карбамазепин
  - Митотан
  - Зверобой

## Ингибиторы СYP3A4/5

- Сопутствующее применение мощных ингибиторов СYP3A4/5 может повышать концентрацию препарата ЛОРВИКВА® в плазме крови
- К мощным ингибиторам СYP3A4/5 относятся:
  - Итраконазол
  - Вориконазол
  - Боцепревир
  - Кетоконазол
  - Паритапревир в комбинации с ритонавиром и омбитасвиром и/или дасабувиром
  - Ритонавир
  - Кобицистат
  - Позаконазол
  - Тролеандомицин
  - Тролеандомицин
  - Ритонавир в комбинации с элвитегравиром, индинавиром, лопинавиром или типранавиром
- Следует рассмотреть возможность применения альтернативного сопутствующего лекарственного препарата с менее выраженным ингибированием СYP3A4/5
- Если необходимо сопутствующее применение мощного ингибитора СYP3A4/5, то начальную дозу препарата ЛОРВИКВА® следует снизить со 100 мг один раз в сутки до 75 мг один раз в сутки
- Продукты на основе грейпфрута также могут повышать концентрацию препарата ЛОРВИКВА® в плазме крови, и их употребления следует избегать

## Субстраты СYP3A4/5

- Препарат ЛОРВИКВА® в зависимости от продолжительности воздействия является и ингибитором, и индуктором СYP3A4/5, при этом его конечным эффектом *in vivo* является индукция
- Следует избегать совместного применения препарата ЛОРВИКВА® и субстратов СYP3A4/5 с узким терапевтическим индексом, поскольку при сопутствующем применении с препаратом ЛОРВИКВА® концентрация этих препаратов может снижаться
- К субстратам СYP3A4/5 с узкими терапевтическими индексами (применения которых следует избегать) относятся:
  - Алфентанил
  - Дигидроэрготамин
  - Фентанил
  - Циклоспорин
  - Эрготамин
  - Пимозид
  - Хинидин
  - Сиrolimus
  - Такролимус
  - Мидазолам
  - Гормональные контрацептивы

# ПАМЯТКА ДЛЯ ВРАЧА – ДЕЙСТВИЯ, КОТОРЫЕ СЕГОДНЯ НЕОБХОДИМО ВЫПОЛНИТЬ В КЛИНИКЕ

Перед началом применения у пациента препарата ЛОРВИКВА® , рекомендуется:

- Провести инструментальные исследования, включая определение:<sup>1</sup>
  - Исходного уровня холестерина в сыворотке крови
  - Уровня триглицеридов
  - ЭКГ
  - Уровня липазы
  - Уровня амилазы
  - ФВЛЖ (у пациентов с наличием кардиологических факторов риска)
- Уточнить следующую информацию:
  - Беременность
  - Кормление грудью
  - Методы контрацепции
  - Сообщите пациентам репродуктивного возраста о том, что им нельзя беременеть в период приема препарата ЛОРВИКВА®, и что им следует использовать эффективные негормональные методы контрацепции на протяжении всего периода лечения и в течение 21 дня после приема последней дозы препарата
  - Сообщите пациентам мужского пола, у которых есть партнерша репродуктивного возраста, о том, что им следует использовать презервативы на протяжении всего периода лечения и как минимум 14 недель после приема последней дозы препарата
  - Сообщите пациентам мужского пола, партнерша которых беременна, о том, что им следует использовать презервативы
- Уточнить следующую информацию:
  - Наличие психических расстройств в анамнезе
  - Когнитивная функция на исходном уровне, речь
  - Возможность самостоятельно выполнять элементарные действия по самообслуживанию
- Рассмотрите возможность проведения на исходном уровне оценки когнитивной функции, например, с помощью краткой шкалы оценки психического статуса или сокращенной шкалы оценки умственных способностей
- Запишите точную массу тела

Рекомендуется постоянно осуществлять следующие виды мониторинга:<sup>1</sup>

- Определение уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови до начала лечения, через 2, 4 и 8 недель после его начала, а затем регулярно повторять
- Уровень липазы и амилазы следует контролировать до начала лечения и периодически после его начала, а также при наличии клинических показаний
- До начала лечения, а затем ежемесячно, рекомендуют снимать ЭКГ, особенно при наличии кардиологических факторов риска
- Регулярный мониторинг функции сердца (включая определение ФВЛЖ) у пациентов с наличием кардиологических факторов риска



# БЕЗОПАСНОСТЬ И КОНТРОЛЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

## Профиль безопасности препарата ЛОРВИКВА®

- Профиль безопасности препарата ЛОРВИКВА® оценивали у 295 пациентов\*, получавших рекомендованную дозу препарата ЛОРВИКВА® (100 мг один раз в сутки) в исследовании фазы 1/2 (NCT01970865), набор пациентов в которое завершён<sup>1,6,7</sup>
- Наиболее частыми нежелательными реакциями были гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, отеки, периферическая нейропатия, когнитивные нарушения, утомляемость, увеличение массы тела, артралгия, влияние на настроение и диарея<sup>1</sup>
- Большинство реакций были от легкой до средней степени тяжести, и их купировали путем снижения дозы препарата, приостановки его применения или стандартной медикаментозной терапии<sup>1,7</sup>
- Степень тяжести нежелательных реакций оценивают от 1 до 5 в соответствии с общими терминологическими критериями оценки нежелательных явлений (СТСАЕ), принятыми Национальным институтом онкологии (NCI) (версия 4). Общие рекомендации по классификации нежелательных явлений представлены в таблице 2 ниже. Подробные описания степени тяжести каждого нежелательного явления можно найти в полном тексте NCI СТСАЕ<sup>8</sup>

### СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ СОГЛАСНО КРИТЕРИЯМ СТСАЕ

1 Легкая	Легкая; бессимптомное течение или легкие симптомы; требуется только клиническое или диагностическое наблюдение; вмешательство не показано
2 Средняя	Средняя; может потребоваться минимальное местное или неинвазивное вмешательство; ограничивает соответствующие возрасту важные ЭДСО <sup>†</sup>
3 Тяжелая	Тяжелое или клинически значимое, но не представляющее непосредственной угрозы для жизни явление; показана госпитализация или продление сроков текущей госпитализации; ведет к инвалидности; ограничивает возможность ухода за собой и ЭДСО <sup>††</sup>
4 Угрожающая жизни	Угрожающие жизни последствия; показано экстренное вмешательство
5 Смерть	Смерть, связанная с нежелательным явлением. Применимо не ко всем нежелательным явлениям

ЭДСО, элементарные действия по самообслуживанию.

\* Эта объединенная группа включала 17 пациентов из части исследования фазы 1, 275 пациентов из части исследования фазы 2 и 3 пациентов из исходной когорты Японского исследования (исследование для оценки безопасности и переносимости препарата ЛОРВИКВА® у пациентов из Японии, которое проводили до того, как исследовательские центры в Японии смогли участвовать в исследовании фазы 2; ранее этому препятствовало отсутствие документально подтвержденного опыта применения препарата в этой популяции пациентов)<sup>7</sup>

<sup>†</sup> К важным ЭДСО относятся приготовление пищи, покупка продуктов питания или одежды, использование телефона, управление личным бюджетом и т.д.

<sup>††</sup> Возможность ухода за собой и ЭДСО подразумевают принятие ванны, одевание и раздевание, самостоятельный прием пищи, пользование туалетом, прием лекарственных препаратов и отсутствие прикованности к постели.

Нежелательные явления, %	Всего (N=295)	
	Все степени	Степени 3–4
Гиперхолестеринемия*	84,4	16,6
Гипертриглицеридемия*	67,1	16,6
Отек*	54,6	2,4
Периферическая нейропатия*	47,8	2,7
Когнитивные нарушения*	28,8	2,0
Общая слабость*	28,1	0,7
Увеличение массы тела	26,4	5,4
Артралгия	24,7	0,7
Влияние на настроение*	22,7	1,7
Диарея	22,7	1,0

Таблица 3. Нежелательные явления, зарегистрированные у ≥ 20 % пациентов, принимавших препарат ЛОРВИКВА® по 100 мг один раз в сутки (все степени тяжести; N=295)<sup>1</sup>

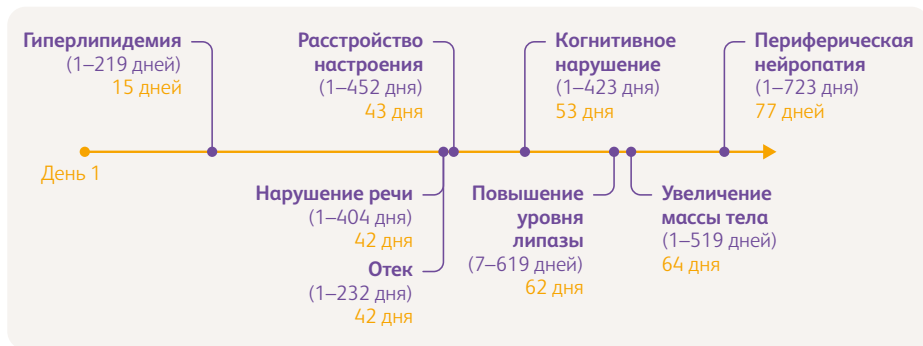


Рисунок 2. Среднее время до развития отдельных нежелательных реакций (если они возникали); медиана (диапазон)<sup>7</sup>

## Ведение пациентов с нежелательными реакциями

В следующих разделах описаны частые побочные эффекты, зарегистрированные при лечении препаратом ЛОРВИКВА® в исследовании фазы 1/2, а также представлены рекомендации по их купированию.<sup>1,7</sup>

Важно помнить о возможности возникновения двух важных нежелательных реакций: гиперлипидемии (стр. 11) и эффектов со стороны ЦНС (стр. 13).

\* Эта категория включает кластер нежелательных явлений, которые могут представлять собой аналогичные клинические симптомы или синдромы.

# Гиперлипидемия

## Степень тяжести и частота возникновения в исследовании фазы 1/2<sup>1,7</sup>

- При применении препарата ЛОРВИКВА® в исследовании фазы 1/2 очень часто отмечалась гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия<sup>1,7</sup>

ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ		Частота возникновения у пациентов, принимавших препарат ЛОРВИКВА® (N=295) <sup>1</sup>
Степень тяжести	Определение согласно критериям СТСАЕ <sup>8</sup>	
1 Легкая	>ВГН - 300 мг/дл >ВГН - 7.75 ммоль/л	67.8%
2 Средняя	>300–400 мг/дл >7.75–10.34 ммоль/л	
3 Тяжелая	>400–500 мг/дл >10.34–12.92 ммоль/л	16.6%
4 Угрожающая жизни	>500 мг/дл >12.92 ммоль/л	

Таблица 4. Частота возникновения гиперхолестеринемии и ее степень тяжести согласно критериям СТСАЕ<sup>1,8</sup>

ВГН, верхняя граница нормы

- Гипертриглицеридемия привела к приостановке лечения и снижению дозы препарата у 4,7 % и 1,7 % пациентов соответственно<sup>7</sup>
- Гиперхолестеринемия привела к приостановке лечения и снижению дозы препарата у 3,4 % и 0,7 % пациентов, соответственно<sup>7</sup>
- Ни у одного пациента лечение полностью не отменили из-за гиперлипидемии<sup>7</sup>

ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ		Частота возникновения у пациентов, принимавших препарат ЛОРВИКВА® (N=295) <sup>1</sup>
Степень тяжести	Определение согласно критериям СТСАЕ <sup>8</sup>	
1 Легкая	150 - 300 мг/дл 1,71- 3,42 ммоль/л	50.5%
2 Средняя	301-500 мг/дл 3,43- 5,7 ммоль/л	
3 Тяжелая	501 -1000 мг/дл 5,71 - 11,4 ммоль/л	16.6%
4 Угрожающая жизни	>1000 мг/дл >выше 11,4 ммоль/л	

Таблица 5. Частота возникновения гипертриглицеридемии и ее степень тяжести согласно критериям СТСАЕ<sup>1,8</sup>

## ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ

- Гиперлипидемию обычно можно контролировать с помощью стандартной гиполипидемической терапии без необходимости прерывать прием препарата ЛОРВИКВА® или снижать его дозу<sup>1,7</sup>
- При развитии у пациента гиперхолестеринемии или гипертриглицеридемии следует начать гиполипидемическую терапию, например, статинами<sup>1,7</sup>
- В первую очередь следует рассматривать возможность применения питавастатина, правастатина или розувастатина, поскольку эти препараты мало влияют на специфические ферменты цитохрома P450, способные вступать во взаимодействие с препаратом ЛОРВИКВА®<sup>7</sup>
- Следует повторно определять уровень липидов через 2, 4 и 8 недель после начала приема лорлатиниба, чтобы оценить улучшение (и впоследствии необходимо делать это регулярно). Обратите внимание, что для стабилизации уровня липидов после начала терапии статинами может потребоваться до 6–8 недель<sup>1,7</sup>

- Если требуется лечение помимо статинов, фибраты или рыбий жир могут быть эффективны в снижении уровня триглицеридов<sup>7</sup>
- При неэффективности лечения статинами и фенофибратами также можно рассмотреть возможность применения эзетимиба<sup>7</sup>

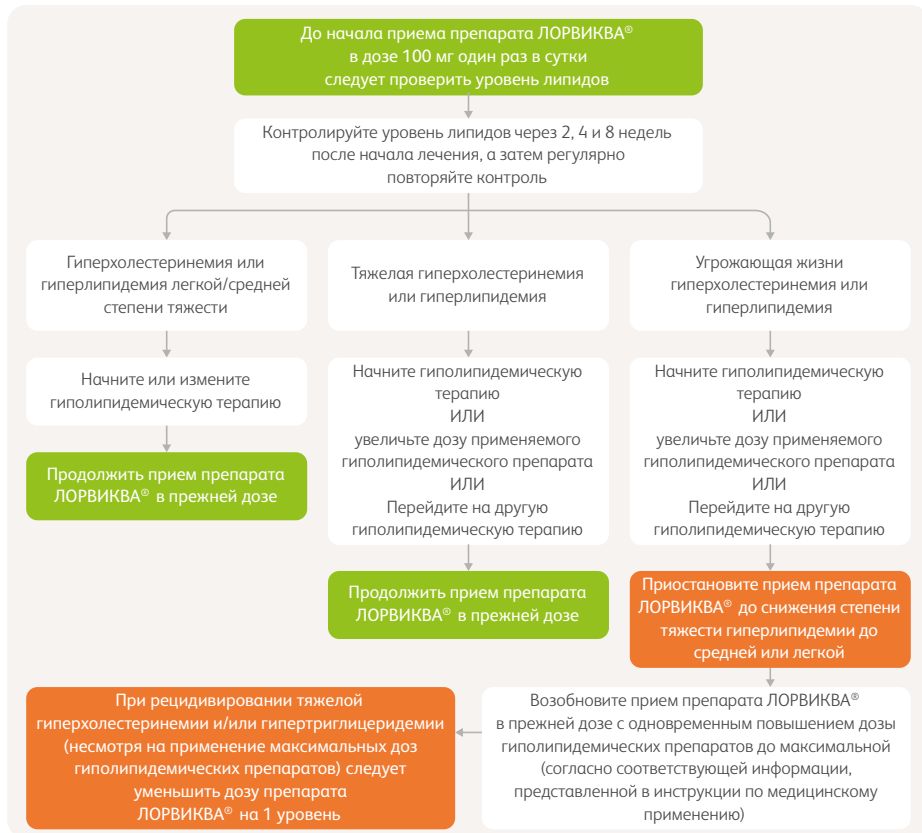


Рисунок 3. Ведение пациентов с гиперлипидемией<sup>1,7</sup>

## ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

- Учитывая высокую частоту развития гиперлипидемии, пациентов следует проинформировать о том, что им может потребоваться лечение гиполипидемическими препаратами, и что им потребуются регулярный мониторинг результатов анализа крови<sup>1,7</sup>
- Гиперлипидемия обычно протекает бессимптомно, поэтому очень важно убедить пациентов в важности соблюдения режима гиполипидемической терапии и в необходимости явки на все назначенные визиты для последующего мониторинга<sup>7</sup>
- Пациентам следует сообщить, что гиперлипидемия, вызванная применением препарата ЛОРВИКВА®, обычно купируется путем применения гиполипидемических препаратов и/или изменения дозы препарата ЛОРВИКВА®<sup>7</sup>

# Эффекты со стороны ЦНС

## Степень тяжести и частота возникновения в исследовании фазы 1/2<sup>1,7</sup>

Нежелательные явления	Любой степени тяжести (%)	Степени 3–4 (%)
Когнитивные нарушения*	28.8	2.0
Влияние на настроение*	22.7	1.7
Влияние на речь <sup>о</sup>	9.8	0.3
Влияние на психику*	7.8	1.0

Таблица 6. Частота возникновения эффектов со стороны ЦНС с распределением в зависимости от степени тяжести<sup>1</sup>

- В ходе анализа объединенных данных из исследования фазы 1/2 регистрировали изменения когнитивной функции, настроения и речи при применении препарата ЛОРВИКВА®<sup>1,7</sup>
- Большинство эффектов со стороны ЦНС являются легкими, преходящими, и исчезают после приостановки приема препарата и/или снижения его дозы<sup>1,7</sup>
- Полностью отменять препарат ЛОРВИКВА® рекомендуют при возникновении эффектов со стороны ЦНС 4-й степени тяжести<sup>1,7</sup>

### ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЭФФЕКТАМИ СО СТОРОНЫ ЦНС

- Если у пациента уже имеется нарушение настроения или когнитивное расстройство, важно вести мониторинг изменений его настроения или когнитивной функции<sup>7</sup>
- Если разовьются какие-либо эффекты со стороны ЦНС 1-й степени тяжести, следует рассмотреть возможность отмены препарата ЛОРВИКВА® до тех пор, пока состояние не восстановится до исходного уровня. После этого можно возобновить прием препарата ЛОРВИКВА® в прежней или при необходимости в более низкой дозе<sup>7</sup>
- Если развиваются эффекты со стороны ЦНС 2-й или 3-й степени тяжести, следует прекратить прием препарата ЛОРВИКВА® до восстановления до ≤ 1-й степени тяжести, прежде чем возобновлять прием препарата в сниженной дозе<sup>7</sup>
- При возникновении явлений со стороны ЦНС 4-й степени тяжести следует полностью прекратить применение препарата ЛОРВИКВА®<sup>1,7</sup>

### ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

- Перед началом приема препарата ЛОРВИКВА® с пациентами следует обсудить возможное влияние препарата на настроение, речь и когнитивную функцию<sup>7</sup>
- Пациентам следует рекомендовать избегать управления транспортными средствами или работы с механизмами до тех пор, пока не станет ясно, что препарат ЛОРВИКВА® не вызывает у них нежелательных лекарственных реакций, способных повлиять на безопасность этих действий<sup>1,7</sup>
- Поскольку пациенты могут самостоятельно не распознать эффекты со стороны ЦНС, они должны сообщать членам своей семьи и/или другим лицам, осуществляющим уход, о возможности изменения когнитивной функции, настроения или речи, чтобы они могли распознать изменения, которые могут представлять собой нежелательную лекарственную реакцию<sup>7</sup>

\* Групповой термин, отражающий нежелательные явления, которые представляют собой аналогичные клинические симптомы/синдромы.

# Отек

## Степень тяжести и частота возникновения в исследовании фазы 1/2<sup>1</sup>

- Отек – это часто возникающая нежелательная реакция: в исследовании фазы 1/2 у 54,6 % пациентов зарегистрировали ту или иную форму отека (в основном периферические отеки)<sup>1</sup>

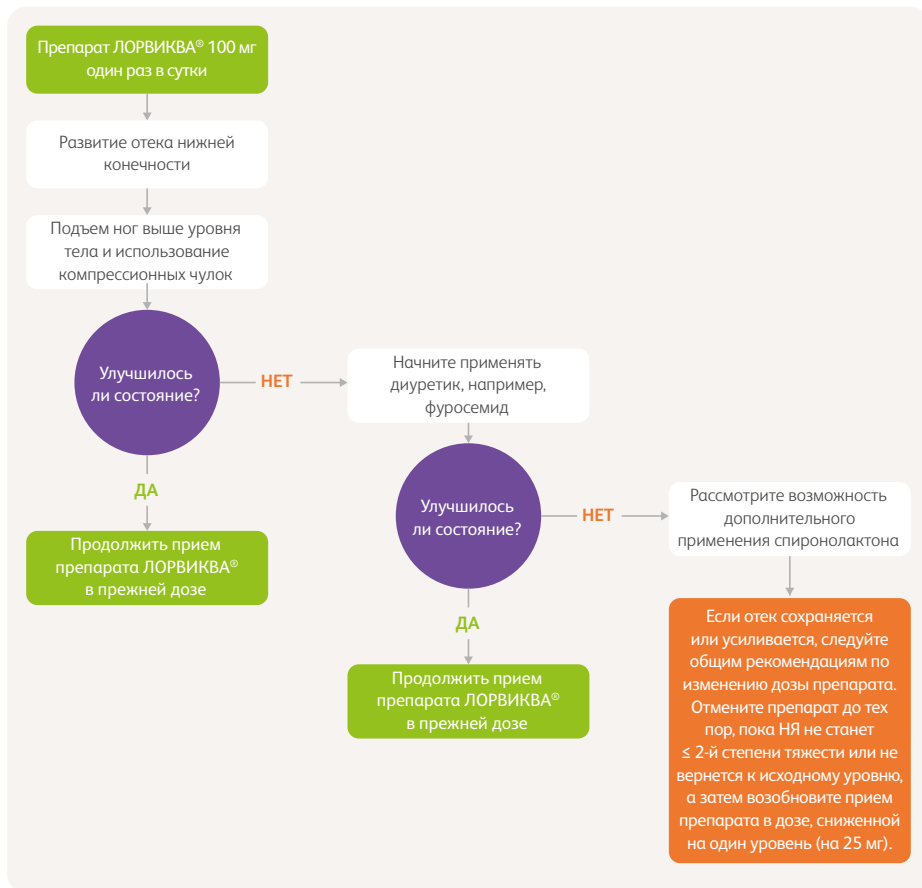
ОТЕК		Частота возникновения у пациентов, принимавших препарат ЛОРВИКВА® (N=295) <sup>1</sup>
Степень тяжести	Определение согласно критериям СТСАЕ <sup>8</sup>	
1 Легкая	несоответствие между объемом или окружностью разных конечностей на 5—10 % (при измерении в месте наибольшей видимой разницы); припухлость или нарушение анатомической структуры, выявленные при тщательном обследовании	52.2%
2 Средняя	несоответствие между объемом или окружностью разных конечностей на > 10 — 30 % (при измерении в месте наибольшей видимой разницы); явно выраженное нарушение анатомической структуры; исчезновение складок кожи; явно заметное изменение нормальной анатомической формы; ограничение важных ЭДСО	
3 Тяжелая	несоответствие между объемом разных конечностей на > 30 %; грубое изменение нормальной анатомической формы; ограничение возможности ухода за собой и ЭДСО	2.4%
4 Угрожающая жизни	Н/П	

Таблица 7. Частота возникновения отеков и их степень тяжести согласно критериям СТСАЕ<sup>1,8</sup>

- В большинстве случаев отмечался отек 1-2-й степени тяжести, а у 2,4 % пациентов зарегистрировали тяжелый отек (3-й степени тяжести)<sup>1,7</sup>
- Реакций, угрожающих жизни (4-й степени тяжести), не наблюдали<sup>7</sup>
- Отек являлся самой частой причиной снижения дозы препарата (6,1 %) <sup>1,7</sup>

### ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОТЕКОМ<sup>7</sup>

- Попробуйте использовать консервативные методы, например, подъем ног выше уровня тела или применение компрессионных чулок при отеке нижних конечностей
- При отеках легкой степени тяжести можно рассмотреть возможность применения диеты с низким содержанием соли и увеличения физической активности
- Рассмотрите возможность дополнительного использования мочегонного средства, например фуросемида. Если ответ на терапию фуросемидом недостаточный, то можно добавить спиронолактон

Рисунок 4. Ведение пациентов с отеком<sup>7</sup>

## ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ<sup>7</sup>

- Важно, чтобы пациенты знали, что отек является частым нежелательным эффектом при приеме препарата ЛОРВИКВА®

# Периферическая нейропатия

Степень тяжести и частота возникновения в исследовании фазы 1/2<sup>1,7</sup>

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ		Частота возникновения у пациентов, принимавших препарат ЛОРВИКВА® (N=295) <sup>1</sup>
Степень тяжести	Определение согласно критериям СТСАЕ <sup>6</sup>	
1 Легкая	Отсутствие симптомов; отсутствие глубоких сухожильных рефлексов или наличие парестезий	45.1%
2 Средняя	Симптомы средней степени тяжести; ограничение инструментальных ЭДСО	
3 Тяжелая	Тяжелые симптомы; ограничение возможности ухода за собой и ЭДСО	2.7%
4 Угрожающая жизни	Угрожающие жизни последствия; показано экстренное вмешательство	

Таблица 8. Частота развития периферической нейропатии и ее степень тяжести согласно критериям СТСАЕ<sup>1,8</sup>

- В ходе анализа объединенных данных из исследования фазы 1/2 выявили, что явления в виде периферической нейропатии обычно были легкой степени тяжести и разрешались после изменения дозы препарата или после стандартной медикаментозной терапии<sup>1,7</sup>
- Периферическая нейропатия являлась одной из наиболее частых причин прерывания терапии или снижения дозы препарата<sup>1,7</sup>
  - У 12 (4,1 %) пациентов терапию временно прекращали<sup>7</sup>
  - 12 (4,1 %) пациентов снижали дозу препарата<sup>7</sup>
- Ни у одного из пациентов применение препарата ЛОРВИКВА® не было окончательно прекращено из-за периферической нейропатии<sup>7</sup>

## ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ<sup>7</sup>

- Если периферическая нейропатия усугубляется или развивается после начала приема препарата ЛОРВИКВА® в дозе 100 мг один раз в сутки, то медицинские работники (МР) могут принять решение об изменении дозы препарата, которую они могут установить, используя общие рекомендации по изменению дозы, подробно описанные в разделе «Дозы» (стр. 4).
- Могут быть полезны добавки с витаминами В1 и В6
- Рассмотрите возможность применения анальгетиков, используемых при нейропатии
- Если периферическая нейропатия сопровождается периферическими отеками (особенно верхних конечностей), терапия с помощью диуретика может уменьшить как отек, так и симптомы периферической нейропатии

## ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

- Пациентов следует проинформировать о возможности развития у них поражения периферических нервов, в результате которого могут появиться слабость, чувство покалывания, онемение, жжение или ощущение пощипывания и покалывания в кистях и стопах<sup>7</sup>
- У них может снизиться болевая чувствительность, а это означает, что они могут неосознанно травмировать кисти или стопы<sup>9</sup>
- Поэтому им следует уделить внимание уходу за стопами, носить подходящую обувь (например, хлопчатобумажные носки и удобную обувь) и убедиться в безопасности мест, в которых они обычно гуляют<sup>9</sup>
- У них может развиваться или усугубиться синдром запястного канала. С ним можно справиться, если на ночь накладывать повязку на запястье и регулярно делать перерывы при повторяющихся действиях, требующих движений рукой<sup>7</sup>



## Увеличение массы тела

### Степень тяжести и частота возникновения в исследовании фазы 1/2<sup>1,7</sup>

- В исследовании фазы 1/2 с участием 295 пациентов увеличение массы тела зарегистрировали у 26,4 % пациентов, при этом большинство случаев были легкой степени тяжести<sup>1</sup>
- Сообщения об увеличении массы тела обычно поступали в течение двух месяцев после начала лечения<sup>7</sup>
- Некоторые пациенты отмечали увеличение аппетита<sup>7</sup>
- Из-за увеличения массы тела у 2 пациентов потребовалось временно прекратить терапию, и у 2 пациентов потребовалось снижение дозы препарата<sup>7</sup>

#### ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С УВЕЛИЧЕНИЕМ МАССЫ ТЕЛА<sup>1,7</sup>

- Хотя данное явление отмечается редко, при более тяжелом увеличении массы тела следует изменять дозу препарата

#### ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ<sup>7</sup>

- Пациентам следует сообщить о возможном увеличении массы тела
- Это позволит им внести изменения в образ жизни, направленные на профилактику возможного увеличения массы тела (если они пожелают это сделать)

## Эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта

Степень тяжести и частота возникновения в исследовании фазы 1/2<sup>1,7</sup>

- В исследовании фазы 1/2 диарея тошнота и запор всех степеней тяжести отмечались у 22,7 %, 18,3 % и 15,9 % пациентов соответственно<sup>1</sup>
- Чаще всего данные явления были легкой степени тяжести<sup>1,7</sup>

### ВВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЭФФЕКТАМИ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

- В редких случаях из-за нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта может потребоваться изменение дозы препарата<sup>7</sup>
- В более тяжелых случаях можно следовать общим рекомендациям по изменению дозы препарата<sup>1,7</sup>
- Запор и диарею обычно можно лечить с помощью стандартной медикаментозной терапии<sup>7</sup>

# АВ-блокада и другие нарушения на электрокардиограмме

## Степень тяжести и частота возникновения в исследовании фазы 1/2<sup>1,7</sup>

- В исследовании фазы 1/2 зарегистрированные изменения на ЭКГ включали бессимптомную АВ-блокаду сердца первой степени (у 2 пациентов; 0,7 %), полную атриовентрикулярную блокаду (у 1 пациента; 0,3 %) и удлинение интервала QT (у 19 пациентов; 6,4 %)
  - Удлинение интервала QT чаще всего было легкой степени тяжести\*
- У 1 пациента наблюдали полную АВ-блокаду после предшествующей АВ-блокады второй степени, данное явление привело к отмене препарата

### ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АВ-БЛОКАДОЙ И ДРУГИМИ НАРУШЕНИЯМИ НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ<sup>1,7</sup>

- Для получения информации о ведении пациентов с АВ-блокадой 1-й степени, 2-й степени, а также полной АВ-блокадой см. блок-схемы, представленные ниже
- У пациентов с наличием удлинения интервала PR следует проводить мониторинг ЭКГ на протяжении всего периода лечения



Рисунок 5. Ведение пациентов с АВ-блокадой 1-й степени<sup>1,7</sup>

\* Одно явление удлинения интервала QT было 3-й степени тяжести и потребовало временного прекращения применения препарата

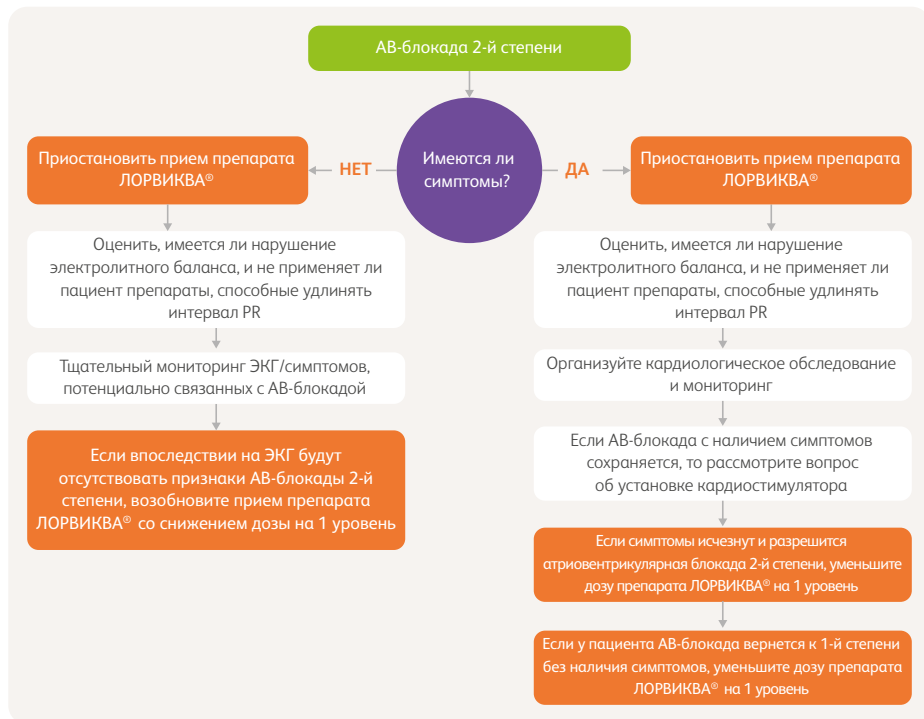


Рисунок 6. Ведение пациентов с АВ-блокадой 2-й степени<sup>1,7</sup>



Рисунок 7. Ведение пациентов с полной АВ-блокадой<sup>1,7</sup>

## ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ<sup>1,7</sup>

- Пациентов следует проинформировать о потенциальных рисках развития АВ-блокады и посоветовать немедленно обращаться к своему лечащему врачу, если у них возникнет ранее не отмечавшаяся боль или дискомфорт в грудной клетке, изменения сердцебиения, увеличение частоты сердечных сокращений, головокружение, предобморочное состояние или обморок, а также если пациент начнет принимать препараты для лечения патологии сердца или для снижения артериального давления, или сменит ранее применявшиеся препараты
- До начала лечения пациентов следует проинформировать о потенциальных рисках развития блокады сердца и посоветовать немедленно обращаться за медицинской помощью, если у них возникнет ранее не отмечавшаяся боль или дискомфорт в грудной клетке, сердцебиение, головокружение, предобморочное состояние или обморок

# Интерстициальная болезнь легких

## Степень тяжести и частота возникновения<sup>1</sup>

- При применении лорлатиниба у пациентов были зарегистрированы тяжелые или угрожающие жизни нежелательные реакции со стороны легких, соответствующие ИБЛ/пневмониту. ИБЛ была зарегистрирована в 1,4% случаев, данная реакция была 3-4-й степени тяжести в 1% случаев.

### ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ<sup>1</sup>

- Любого пациента, у которого появились новые или ухудшаются уже имевшиеся симптомы со стороны органов дыхания, которые указывают на ИБЛ/пневмонит (например, одышка, кашель и лихорадка), следует незамедлительно обследовать на предмет наличия ИБЛ/пневмонита
- При ИБЛ 1-2-й степени не применяйте препарат ЛОРВИКВА® до тех пор, пока симптомы не вернуться к исходному уровню, и рассмотрите возможность начала лечения кортикостероидами
- Если симптомы разрешатся, возобновите применение препарата в дозе, сниженной на один уровень
- Полностью прекратите применение препарата, если ИБЛ рецидивирует или не проходит после 6 недель перерыва в лечении и применения стероидов
- При ИБЛ 3-4-й степени лечение препаратом Лорвиква® следует полностью прекратить

# Повышение уровня липазы

## Степень тяжести и частота возникновения<sup>1</sup>

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ЛИПАЗЫ		Частота возникновения у пациентов, принимавших препарат ЛОРВИКВА® (N=295) <sup>1</sup>
Степень тяжести	Определение согласно критериям СТСАЕ <sup>2</sup>	
1 Легкая	>ВГН–1.5 x ВГН	5.1%
2 Средняя	>1.5–2.0 x ВГН	
3 Тяжелая	>2.0–5.0 x ВГН	8.8%
4 Угрожающая жизни	>5.0 x ВГН	

- Повышение уровня липазы обычно происходило в течение двух месяцев после начала лечения препаратом ЛОРВИКВА®<sup>7</sup>
- Панкреатит развивался редко, и его наблюдали у одного пациента<sup>5</sup>

Таблица 9. Степень тяжести и частота повышения уровня липазы, зарегистрированные в ходе анализа совокупных данных, полученных в исследовании фазы 1/2<sup>1,8</sup>

## ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ ЛИПАЗЫ<sup>1</sup>

- Уровень липазы и амилазы следует контролировать до начала применения препарата ЛОРВИКВА® и периодически после начала его применения<sup>1</sup>
- При повышении уровня липазы  $\geq$  3-й степени необходимо приостановить

применение препарата ЛОРВИКВА® до тех пор, пока значения липазы или амилазы не вернуться на исходный уровень. Возобновляют применение препарата ЛОРВИКВА® со снижением дозы на 1 уровень.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЛОРВИКВА® (Лорлатиниб), таблетки, покрытые плёночной оболочкой по 25 мг и 100 мг, утверждена МЗ РФ 20.07.2021, рег. уд. ЛП-007198 от 20.07.2021
2. Pfizer Europe. Lorlatinib Summary of Product Characteristics 2020.
3. Johnson TW, et al. Discovery of (10R)-7-Amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations. *J Med Chem* 2014;57:4720–44.
4. Johnson TW. Structural data in the discovery of lorlatinib and insights into mechanisms of ALK acquired resistance. Oral presentation at American Association for Cancer Research (AACR); 14-18 April 2018; Chicago, IL, USA.
5. Solomon B, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1654–67.
6. NIH ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01970865>. Last Accessed: March 2021.
7. Bauer TM, et al. Clinical management of adverse events associated with lorlatinib. *The Oncologist*. 2019;24(8):1103–10.
8. NCI CTCAE grading. Available at: [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) Last Accessed: March 2021.
9. 10. Felip E, Shaw AT, Bearz A et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK -positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. *Ann Oncol*. 2021 May;32(5):620-630



ООО «Пфайзер Инновации»,  
Пресненская наб., д.10, 123112, Москва  
Тел. +7 (495) 287-50-00,  
факс + 7 (495) 287-53-00  
[www.pfizer.ru](http://www.pfizer.ru)



Служба Медицинской Информации: [MedInfo.Russia@Pfizer.com](mailto:MedInfo.Russia@Pfizer.com)

Доступ к информации о рецептурных препаратах  
Pfizer на интернет-сайте [www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)