

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Алектиниб-АМЕДАРТ, 150 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: алектиниб.

Каждая капсула содержит 150 мг алектиниба (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые капсулы от белого до почти белого цвета. Содержимое капсул - порошок от белого до желтовато-белого цвета. Допускается уплотнение содержимого капсул в комки, распадающиеся при надавливании стеклянной палочкой. Размер капсул № 1.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Алектиниб-АМЕДАРТ показан к применению у взрослых старше 18 лет в качестве монотерапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с опухолевой экспрессией киназы анапластической лимфомы (ALK-положительный).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Перед применением препарата Алектиниб-АМЕДАРТ в первой линии терапии НМРЛ необходимо установить наличие опухолевой экспрессии киназы анапластической лимфомы (ALK). Для выявления пациентов с ALK-положительным НМРЛ необходимо использовать валидированный метод определения ALK.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Алектиниб-АМЕДАРТ составляет 600 мг (четыре капсулы по 150 мг) два раза в сутки (суточная доза составляет 1200 мг).

Пациенты с исходным нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью) должны получать препарат Алектиниб-АМЕДАРТ в начальной дозе 450 мг (три капсулы по 150 мг) 2 раза в сутки (суточная доза составляет 900 мг), внутрь (см. подраздел ниже и раздел 5.2).

Пропуск приема препарата

Если прием очередной дозы пропущен, ее можно принять позднее, при условии, что интервал между приемом пропущенной дозы и приемом следующей запланированной дозы составляет

не менее 6 часов. Несмотря на возникновение рвоты после приема препарата Алектиниб-АМЕДАРТ, следующую дозу необходимо принять в запланированное время.

Продолжительность терапии

Лечение препаратом Алектиниб-АМЕДАРТ рекомендуется проводить до прогрессирования заболевания или до развития признаков неприемлемой токсичности.

Коррекция дозы

Для контроля нежелательных явлений может потребоваться временное прерывание лечения, уменьшение дозы или полное прекращение применения препарата Алектиниб-АМЕДАРТ. Дозу препарата необходимо уменьшать пошагово, на 150 мг 2 раза в сутки, в зависимости от переносимости.

Если применение препарата в дозе 300 мг 2 раза в сутки невозможно из-за непереносимости, терапию препаратом Алектиниб-АМЕДАРТ следует полностью прекратить.

В таблицах 1 и 2 приведены общие рекомендации по коррекции дозы препарата Алектиниб-АМЕДАРТ.

Таблица 1. Схема снижения дозы

Схема снижения дозы	Уровень дозы
Доза	600 мг 2 раза в сутки
Первое снижение дозы	450 мг 2 раза в сутки
Второе снижение дозы	300 мг 2 раза в сутки

Таблица 2. Коррекция дозы при развитии отдельных нежелательных реакций (см. разделы 4.4 и 4.8)

Нежелательная реакция, степень тяжести	Терапия препаратом Алектиниб-АМЕДАРТ
Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ*)/пневмонит (все степени тяжести)	Следует немедленно прервать лечение и полностью прекратить терапию, если иные потенциальные причины возникновения ИБЛ*/пневмонита не установлены.
Повышение активности АЛТ* или АСТ* до ≥ 3 степени тяжести ($>5 \times \text{ВГН}^*$), с сопутствующим повышением концентрации общего билирубина $\leq 2 \times \text{ВГН}^*$	Временно приостановить терапию; дождаться восстановления показателей до исходного уровня или до ≤ 1 степени тяжести ($\leq 3 \times \text{ВГН}^*$), затем возобновить применение препарата в сниженной дозе (см. таблицу 1).
Повышение активности АЛТ* или АСТ* до ≥ 2 степени тяжести ($>3 \times \text{ВГН}^*$), с сопутствующим повышением концентрации общего билирубина $>2 \times \text{ВГН}^*$ (в отсутствие холестаза или гемолиза)	Следует полностью прекратить терапию алектинибом.
Брадикардия ^a 2 или 3 степени тяжести (симптоматическая, возможно тяжелая и клинически значимая, требующая медицинского вмешательства)	Следует временно приостановить терапию препаратом; дождаться уменьшения степени тяжести брадикардии до ≤ 1 степени (без симптомов) или восстановления частоты сердечных сокращений до ≥ 60 уд/мин. Необходимо оценить действие сопутствующих препаратов с известной способностью вызывать брадикардию, а также действие антигипертензивных препаратов. Если способствующий одновременно применяемый препарат был выявлен и отменен или была произведена коррекция его дозы, следует возобновить терапию алектинибом в исходной дозе после уменьшения степени тяжести брадикардии до ≤ 1 степени (без

Нежелательная реакция, степень тяжести	Терапия препаратом Алектиниб-АМЕДАРТ
	симптомов) или увеличения частоты сердечных сокращений до ≥ 60 уд/мин. Если такой препарат не был выявлен, или не был отменен, или не произведена коррекция его дозы, следует возобновить терапию алектинибом в сниженной дозе (см. таблицу 1) после уменьшения степени тяжести брадикардии до ≤ 1 степени (без симптомов) или увеличения частоты сердечных сокращений до ≥ 60 уд/мин.
Брадикардия ^а 4 степени тяжести (с жизнеугрожающими последствиями, требующая незамедлительного медицинского вмешательства)	Если способствующий одновременно применяемый препарат не был выявлен, следует полностью прекратить терапию алектинибом. Если такой препарат выявлен и отменен или произведена коррекция его дозы, следует возобновить терапию алектинибом в сниженной дозе (см. таблицу 1) после уменьшения степени тяжести брадикардии до ≤ 1 степени (без симптомов) или увеличения частоты сердечных сокращений до ≥ 60 уд/мин при условии постоянного наблюдения в соответствии с клиническими показаниями. При повторном возникновении брадикардии применение алектиниба следует полностью прекратить.
Повышение активности КФК* $>5 \times \text{ВГН}^*$	Следует временно приостановить терапию алектинибом и дождаться восстановления активности КФК* до исходного уровня или до $\leq 2.5 \times \text{ВГН}^*$, затем возобновить применение препарата в исходной дозе.
Повышение активности КФК* $>10 \times \text{ВГН}^*$ или повторное повышение активности КФК* $>5 \times \text{ВГН}^*$	Следует временно приостановить терапию алектинибом и дождаться восстановления активности КФК* до исходного уровня или до $\leq 2.5 \times \text{ВГН}^*$, затем возобновить применение препарата в сниженной дозе (см. таблицу 1).
Гемолитическая анемия с показателем гемоглобина <10 г/дл (≥ 2 степени тяжести)	Следует временно приостановить терапию алектинибом до разрешения явления, затем возобновить применение препарата в сниженной дозе (см. таблицу 1) или полностью его прекратить.

*ИБЛ – интерстициальная болезнь легких; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ВГН – верхняя граница нормы; КФК – креатинфосфокиназа.

^а Частота сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы препарата Алектиниб-АМЕДАРТ не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы препарата Алектиниб-АМЕДАРТ у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести не требуется. Применение алектиниба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести не изучено, однако поскольку алектиниб выводится почками в незначительной степени, коррекции дозы у таких пациентов не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с исходным нарушением функции печени легкой (класс А по Чайлд-Пью) или средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) коррекции начальной дозы препарата Алектиниб-АМЕДАРТ не требуется. Пациенты с исходным нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью) должны получать препарат Алектиниб-АМЕДАРТ в начальной дозе 450 мг 2 раза в сутки (суточная доза составляет 900 мг) (см. раздел 5.2). Рекомендуются соответствующее наблюдение (контроль за показателями функции печени) для всех пациентов с нарушением функции печени (см. раздел 4.4.).

Дети

Безопасность и эффективность алектиниба у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Алектиниб-АМЕДАРТ принимают внутрь.

Капсулы препарата Алектиниб-АМЕДАРТ следует принимать одновременно с приемом пищи. Капсулы препарата Алектиниб-АМЕДАРТ следует проглатывать целиком, открывать или растворять капсулы нельзя.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит

В клинических исследованиях алектиниба отмечались случаи ИБЛ/пневмонита (см. раздел 4.8.). Необходимо наблюдать за пациентами на предмет развития легочных симптомов пневмонита.

Следует незамедлительно прервать лечение алектинибом у пациентов с диагностированным ИБЛ/пневмонитом и полностью прекратить терапию алектинибом, если иные потенциальные причины возникновения ИБЛ/пневмонита не установлены (см. раздел 4.2.).

Гепатотоксичность

В опорных клинических исследованиях алектиниба отмечалось повышение активности АЛТ и АСТ $>5 \times \text{ВГН}$, а также повышение концентрации билирубина $>3 \times \text{ВГН}$ (см. раздел 4.8). Большинство явлений возникало в ходе первых 3 месяцев терапии.

В опорных клинических исследованиях алектиниба у трех пациентов с повышением активности АСТ/АЛТ 3–4 степени тяжести наблюдалось лекарственно-индуцированное поражение печени. У одного пациента, получавшего лечение в ходе клинических исследований, зарегистрировано одновременное повышение активности АЛТ или АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$ и повышение концентрации общего билирубина $\geq 2 \times \text{ВГН}$ при нормальной активности щелочной фосфатазы (ЩФ).

Следует проводить мониторинг показателей функции печени, в том числе АЛТ, АСТ и общего билирубина, на исходном уровне и затем каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев лечения. Далее необходимо продолжать периодический мониторинг, поскольку отклонения могут возникать и после 3 месяцев лечения. Пациентам, у которых отмечалось повышение активности трансаминаз и концентрации билирубина, необходим более частый мониторинг. В зависимости от степени тяжести нежелательной реакции следует или приостановить лечение с последующим возобновлением приема алектиниба в сниженной дозе, или полностью прекратить терапию (см. раздел 4.2. таблицу 2).

Тяжелая миалгия и повышение активности КФК

В опорных клинических исследованиях алектиниба отмечались миалгия или скелетно-мышечная боль, в том числе 3 степени тяжести.

В опорных клинических исследованиях алектиниба отмечалось повышение активности КФК, в том числе 3 степени тяжести. Медиана времени до возникновения явлений 3 степени тяжести составила 14 дней в опорных клинических исследованиях фазы II (NP28761, NP28673) и 27.5 дней в опорном клиническом исследовании фазы III (BO28984) (см. раздел 4.8.).

Следует рекомендовать пациентам сообщать о любых случаях мышечной боли, болезненности или слабости неясной этиологии. Необходимо оценивать активность КФК каждые 2 недели в первый месяц терапии и в соответствии с клиническими показаниями у тех пациентов, которые сообщают о симптомах.

В зависимости от степени тяжести повышения активности КФК следует приостановить лечение алектинибом с последующим возобновлением приема препарата в прежней дозе или снизить дозу (см. раздел 4.2. таблицу 2).

Брадикардия

При применении алектиниба возможно возникновение симптоматической брадикардии (см. раздел 4.8.).

Необходим мониторинг частоты сердечных сокращений и артериального давления в соответствии с клиническими показаниями. В случае возникновения бессимптомной брадикардии коррекции дозы не требуется (см. раздел 4.2.).

При развитии симптоматической брадикардии или жизнеугрожающих состояний следует оценить действие сопутствующих препаратов с известной способностью вызывать брадикардию, а также действие антигипертензивных препаратов. Дозу препарата Алектиниб-АМЕДАРТ необходимо скорректировать (см. раздел 4.2. и раздел 4.5.).

Гемолитическая анемия

При применении алектиниба отмечались случаи гемолитической анемии (см. раздел 4.8.). При показателе гемоглобина ниже 10 г/дл и подозрении на гемолитическую анемию, следует приостановить лечение алектинибом и начать надлежащее лабораторное обследование. При подтверждении гемолитической анемии, следует возобновить применение алектиниба в сниженной дозе только после разрешения явления или полностью прекратить терапию алектинибом (см. раздел 4.2. таблицу 2).

Фоточувствительность

При применении алектиниба развивалась фоточувствительность к воздействию солнечных лучей (см. раздел 4.8.). Необходимо рекомендовать пациентам избегать длительного пребывания на солнце во время приема алектиниба и в течение не менее 7 дней после прекращения терапии. Также следует использовать солнцезащитные средства и бальзам для губ с защитой от ультрафиолетовых (УФ) лучей широкого спектра (от воздействия ультрафиолетового излучения диапазона А (УФ А)/ ультрафиолетового излучения диапазона В (УФ В)) с солнцезащитным фактором (SPF) ≥ 50 для защиты от возможных солнечных ожогов.

Эмбриофетальная токсичность

Применение алектиниба при беременности может оказывать повреждающее воздействие на плод. У беременных крыс и кроликов применение алектиниба сопровождалось эмбриофетальной токсичностью. Пациентки с детородным потенциалом или женщины с детородным потенциалом, являющиеся партнерами пациентов мужского пола, получающие алектиниб, должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 3 месяцев после последней дозы препарата (см. раздел 4.6.).

Вспомогательные вещества

Препарат Алектиниб-АМЕДАРТ содержит лактозу

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Препарат Алектиниб-АМЕДАРТ содержит натрий

Препарат Алектиниб-АМЕДАРТ содержит 3,71 ммоль (или 85,28 мг) натрия на суточную дозу препарата (1200 мг). Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на алектиниб

Согласно данным, полученным *in vitro*, изофермент CYP3A4 является основным ферментом, ответственным за метаболизм алектиниба и его основного метаболита (М4), при этом предполагается, что посредством CYP3A осуществляется 40–50 % общего печеночного метаболизма. М4 и алектиниб обладают сходной эффективностью и активностью в отношении ALK в условиях *in vitro*.

Индукторы изофермента CYP3A

При многократном пероральном применении рифампицина (мощного индуктора изофермента CYP3A) в дозе 600 мг один раз в сутки одновременно с однократным пероральным приемом алектиниба в дозе 600 мг отмечалось небольшое влияние на общую экспозицию алектиниба и М4 (среднее геометрическое соотношение с/без рифампицина [90 % доверительный интервал (ДИ)] – C_{max} : 0,96 [0,88–1,05], AUC_{inf} : 0,82 [0,74–0,90]). Таким образом, при одновременном приеме препарата Алектиниб-АМЕДАРТ с индукторами изофермента CYP3A коррекции дозы не требуется.

Ингибиторы изофермента CYP3A

При многократном пероральном применении позаконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A) в дозе 400 мг два раза в сутки одновременно с однократным пероральным приемом алектиниба в дозе 300 мг отмечалось небольшое влияние на общую экспозицию алектиниба и М4 (среднее геометрическое соотношение с/без позаконазола [90 % ДИ] – C_{max} : 0,93 [0,81–1,08], AUC_{inf} : 1,36 [1,24–1,49]). Таким образом, при одновременном приеме препарата Алектиниб-АМЕДАРТ с ингибиторами изофермента CYP3A коррекции дозы не требуется.

Лекарственные препараты, повышающие pH желудка

Несмотря на то, что растворимость алектиниба в воде в условиях *in vitro* зависит от pH, специальное клиническое исследование межлекарственного взаимодействия показало, что применение эзомепразола (ингибитора протонного насоса) в дозе 40 мг один раз в сутки не оказывает клинически значимого влияния на общую экспозицию алектиниба и М4. Таким образом, при одновременном применении препарата Алектиниб-АМЕДАРТ с ингибиторами протонного насоса или другими препаратами, повышающими pH желудка (например, антагонистами H₂-рецепторов или антацидами), коррекции дозы не требуется.

Влияние белков-переносчиков на распределение алектиниба

Алектиниб не является субстратом Р-гликопротеина *in vitro*. Ни алектиниб, ни М4 не являются субстратами для белка устойчивости рака молочной железы (BCRP) или OATP1B1/B3. При этом М4 является субстратом Р-гликопротеина. Алектиниб ингибирует Р-гликопротеин, таким образом, не ожидается, что одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина будет оказывать значимое влияние на экспозицию М4.

Влияние алектиниба на другие лекарственные препараты

Субстраты изоферментов цитохрома P450

В условиях *in vitro* ни алектиниб, ни М4 – не оказывали ингибирующего действия на изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6 в клинически значимых концентрациях. Алектиниб и М4 оказывают слабое, зависящее от времени, ингибирующее действие на CYP3A4. Кроме того, алектиниб является слабым индуктором изоферментов CYP3A4 и CYP2B6 в клинических концентрациях *in vitro*.

Согласно результатам клинического исследования межлекарственного взаимодействия у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, многократное применение алектиниба не оказывает влияния на экспозицию мидазолама, который является чувствительным субстратом CYP3A. Таким образом, при одновременном применении с субстратами CYP3A коррекции дозы не требуется.

Несмотря на то, что исследования в условиях *in vitro* показывают, что алектиниб является ингибитором изофермента CYP2C8, данные фармакокинетического моделирования, учитывающего физиологические процессы организма человека, свидетельствуют о том, что алектиниб в клинически значимых концентрациях не будет увеличивать плазменные концентрации одновременно применяемых препаратов-субстратов изофермента CYP2C8.

Субстраты Р-гликопротеина и BCRP

В условиях *in vitro* алектиниб и М4 являются ингибиторами Р-гликопротеина и BCRP. Таким образом, алектиниб может способствовать увеличению плазменных концентраций субстратов Р-гликопротеина или BCRP при их одновременном применении (не ожидается, что увеличение экспозиции будет более чем двукратным). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов, которые одновременно принимают алектиниб и субстраты Р-гликопротеина или BCRP с узким терапевтическим индексом (например, дигоксин, дабигатрана этексилат, метотрексат).

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Пациентки с детородным потенциалом или женщины с детородным потенциалом, являющиеся партнерами пациентов мужского пола, получающие препарат Алектиниб-АМЕДАРТ, должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 3 месяцев после последней дозы препарата.

Беременность

В исследованиях на животных алектиниб вызывал развитие эмбриофетальной токсичности (см. раздел 5.3).

Женщинам с детородным потенциалом необходимо избегать беременности при применении алектиниба. Клинические исследования алектиниба у беременных женщин не проводились. В силу своего механизма действия алектиниб может оказывать повреждающее воздействие на плод.

Половым партнерам пациентов-мужчин или пациенткам, которые забеременели в период применения алектиниба или в течение 3 месяцев после приема последней дозы, следует обратиться к лечащему врачу и проконсультироваться о потенциальном повреждающем воздействии препарата на плод.

Лактация

Неизвестно, выводится ли алектиниб с грудным молоком. Исследований по оценке влияния алектиниба на выработку грудного молока или наличие алектиниба в грудном молоке не проводилось. Поскольку большинство препаратов проникает в грудное молоко, и риск для

грудных детей не может быть исключен, пациенткам следует воздержаться от грудного вскармливания на фоне приема препарата Алектиниб-АМЕДАРТ.

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

Влияние алектиниба на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не изучалось.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В целом, в ходе программы клинической разработки в общей сложности 928 пациентов получали алектиниб и 203 пациента получали алектиниб в заслепленном режиме.

Безопасность алектиниба оценивали в опорных клинических исследованиях (КИ) фазы II (NP28761, NP28673) у 253 пациентов с ALK-положительным НМРЛ при применении в рекомендованной дозе 600 мг два раза в сутки; медиана экспозиции составила 11 месяцев (0–35 месяцев). Безопасность алектиниба также оценивали в опорном КИ фазы III BO28984 у 152 пациентов с ALK-положительным НМРЛ при применении в рекомендованной дозе 600 мг два раза в сутки; медиана экспозиции составила 17.9 месяцев.

Наиболее частыми ($\geq 20\%$) нежелательными реакциями были запор (36 %), отеки (34 %, включая периферический, генерализованный отек век и периорбитальный отек); миалгия (31 %, включая миалгию и скелетно-мышечную боль), тошнота (22 %), повышение концентрации билирубина (21 %, включая повышение концентрации билирубина в крови, гипербилирубинемия и повышение концентрации конъюгированного билирубина), анемия (20 %, включая анемию и снижение уровня гемоглобина) и сыпь (20 %, включая сыпь, макуло-папулезную сыпь, акнеформный дерматит, эритему, генерализованную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь и макулезную сыпь).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмечавшиеся в КИ фазы II (NP28761, NP28673) и в КИ фазы III (BO28984), перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и абсолютной частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$).

Таблица 3.
Нежелательные реакции, отмечавшиеся у пациентов, получавших
алектиниб в опорных клинических исследованиях фазы II N=253
(NP28761, NP28673) и в исследовании фазы III N=152 (BO28984)

Нежелательные реакции/системно-органный класс	Все степени тяжести (%)	3-4 степень тяжести (%)	Категория частоты (все степени тяжести)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Анемия ⁸	20 [#]	4,6 [#]	Очень часто
Гемолитическая анемия ¹¹	0,3	0	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы			
Дисгевзия (нарушение вкусовых восприятий) ^{#5}	3,3 [#]	0,7 [#]	Часто
Нарушения со стороны органа зрения			

Нежелательные реакции/системно-органный класс	Все степени тяжести (%)	3-4 степень тяжести (%)	Категория частоты (все степени тяжести)
Расстройства зрения ⁹	12	0	Очень часто
Нарушения со стороны сердца			
Брадикардия ¹⁰	11 [#]	0	Очень часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
ИБЛ/ пневмонит	1,3 [#]	0,4	Часто
Желудочно-кишечные нарушения			
Запор	36	0	Очень часто
Тошнота	22	0,7 [#]	Очень часто
Диарея	18	1,2	Очень часто
Рвота	13	0,4	Очень часто
Стоматит ^{#1}	3,3 [#]	0 [#]	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
Повышение концентрации билирубина ⁶	21 [#]	3,3 [#]	Очень часто
Повышение активности АСТ	16	5,3 [#]	Очень часто
Повышение активности АЛТ	15 [#]	4,6 [#]	Очень часто
Повышение активности ЩФ ¹¹	6,2	0,2	Часто
Лекарственно-индуцированное поражение печени ⁷	0,8	0,8	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Сыпь ⁴	20	0,7 [#]	Очень часто
Реакция фоточувствительности	12	0,7 [#]	Очень часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			
Миалгия ³	31	1,2	Очень часто
Повышение активности КФК в крови	13	3,6	Очень часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Повышение концентрации креатинина в крови	7,9 [#]	1,3 ^{#*}	Часто
Острая почечная недостаточность [#]	2,6 [#]	2,6 ^{#*}	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Отеки ²	34	0,8	Очень часто
Лабораторные и инструментальные данные			
Увеличение массы тела [#]	9,9 [#]	0,7 [#]	Часто

* включая одно явление с летальным исходом

[#] явление и/или частота в исследовании BO28984; N=152 пациентов, получавшие терапию алектинибом, оставшиеся явления и/или частоты, отмечавшиеся в исследованиях NP28761, NP28673; N=253 получавшие терапию алектинибом

¹ включая случаи стоматита и язвенного стоматита

² включая случаи отека, отека век и периферического, генерализованного, периорбитального отека

³ включая случаи миалгии и скелетно-мышечной боли

⁴ включая случаи сыпи, макуло-папулезной сыпи, акнеформного дерматита, эритемы, генерализованной сыпи, папулезной сыпи, зудящей сыпи и макулезной сыпи

⁵ включая случаи дисгевзии и гипогевзии (снижение вкусовых восприятий)

⁶ включая случаи повышения концентрации билирубина в крови, гипербилирубинемии, повышения концентрации конъюгированного билирубина

⁷включая одного пациента с лекарственно-индуцированным поражением печени согласно MedDRA и одного пациента с повышением активности АСТ и АЛТ 4 степени и задокументированным лекарственно-индуцированным поражением печени, подтвержденным биопсией

⁸включая случаи анемии и снижения уровня гемоглобина

⁹включая случаи нечеткости зрения, нарушения зрения, плавающих помутнений в стекловидном теле, снижения остроты зрения, астигматизма и диплопии

¹⁰включая случаи брадикардии и синусовой брадикардии

¹¹зарегистрировано в пострегистрационном периоде и клинических исследованиях

Описание отдельных нежелательных реакций

Профиль безопасности алектиниба в целом был сходным в КИ фазы III (BO28984) и опорных исследованиях фазы II (NP28761, NP28673); однако значимые различия между исследованиями описаны ниже.

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит

При применении алектиниба отмечались тяжелые случаи ИБЛ/пневмонита. В опорных КИ фазы II (NP28761, NP28673) у 1 из 253 пациентов, получавших терапию алектинибом (0,4 %), развивалась ИБЛ 3 степени тяжести, что привело к прекращению терапии алектинибом. Явлений ИБЛ с летальным исходом ни в одном КИ отмечено не было.

Гепатотоксичность

Повышение активности АСТ/АЛТ 3–4 степени тяжести отмечалось в опорных КИ фазы II (NP28761, NP28673) у двух пациентов; при этом было задокументировано лекарственно-индуцированное поражение печени, подтвержденное биопсией.

Повышение активности АСТ и АЛТ отмечалось у 16 % и 14 % пациентов, соответственно, в опорных КИ фазы II (NP28761, NP28673). Большинство явлений были 1 и 2 степеней тяжести; явления ≥ 3 степени тяжести наблюдались у 2,8 % и 3,2 % пациентов, соответственно. Данные явления обычно развивались в течение первых трех месяцев терапии, были как правило преходящими и разрешались после временной приостановки лечения (у 1,2 % и 3,2 % пациентов, соответственно) или снижения дозы алектиниба (у 1,6 % и 0,8 %, соответственно). Повышение активности АСТ и АЛТ приводило к прекращению терапии алектинибом у 1,2 % и 1,6 % пациентов, соответственно.

Повышение концентрации общего билирубина отмечалось в опорных КИ фазы II (NP28761, NP28673) у 17 % пациентов, получавших терапию алектинибом. Большинство явлений были 1 и 2 степеней тяжести; явления 3 степени тяжести наблюдались у 3,2 % пациентов. Данные явления обычно отмечались в течение первых трех месяцев терапии, были преходящими и разрешались после временной приостановки лечения (у 4,7 % пациентов) или снижения дозы алектиниба (у 2,8 % пациентов). Повышение концентрации билирубина приводило к прекращению терапии алектинибом у 4 (1,6 %) пациентов.

Одновременное повышение активности АЛТ или АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$ и повышение концентрации общего билирубина $\geq 2 \times \text{ВГН}$ при нормальной активности ЩФ отмечалось у одного пациента в КИ алектиниба.

Брадикардия

Случаи брадикардии отмечались у 7,9 % пациентов, получавших алектиниб в опорных КИ фазы II (NP28761, NP28673). Все явления были 1 или 2 степени тяжести. У 44 из 221 пациента (20 %) после приема алектиниба частота сердечных сокращений составляла < 50 уд/мин.

Тяжелая миалгия и повышение активности КФК

Сообщения о миалгии, включавшие миалгию (25 %) и скелетно-мышечную боль (7,5 %) регистрировались у пациентов, получавших алектиниб в опорных КИ фазы II (NP28761, NP28673), с общей частотой 31 %. Большинство явлений были 1 или 2 степени тяжести, у 3

пациентов (1,2 %) наблюдались явления 3 степени тяжести. Только двум пациентам (0,8 %) потребовалась коррекция дозы в связи с данными явлениями.

Повышение активности КФК отмечалось у 46 % из 219 пациентов с доступными лабораторными данными, получавших алектиниб в опорных КИ фазы II (NP28761, NP28673). Частота повышения активности КФК 3 степени тяжести составила 5,0 %; при этом медиана времени до возникновения явления составила 14 дней у пациентов, получавших алектиниб в опорных КИ фазы II (NP28761, NP28673), и 27,5 дней у пациентов, получавших алектиниб в опорном КИ фазы III (BO28984). Коррекция дозы алектиниба потребовалась у 4,0 % пациентов с повышением активности КФК.

Отклонения со стороны лабораторных показателей

У пациентов, получавших препарат алектиниб в КИ фазы II (NP28761, NP28673) и в КИ фазы III BO28984, наблюдались следующие отклонения со стороны лабораторных показателей.

Таблица 4. Отклонения со стороны ключевых лабораторных показателей во время терапии алектинибом (N=250* / N=152#)

Показатель	Все степени (%)	3-4 степень тяжести (%) ^о
Биохимия		
Повышение концентрации креатинина в крови**	38 [#]	3,4 [#]
Повышение активности АСТ	53 [*]	6,2 [#]
Повышение активности АЛТ	40 [#]	6,1 [#]
Повышение активности КФК в крови	46 [*]	5,0 [*]
Повышение концентрации билирубина в крови	53 [#]	5,5 [#]
Гематология		
Снижение уровня гемоглобина	62 [#]	6,8 [#]

Примечание: лабораторные отклонения определялись с учетом нормальных значений по классификации NCI CTCAE (Национального института рака National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events)

* частота, отмечавшаяся в исследованиях NP28761 и NP28673. N=219 для показателя КФК

** только пациенты с повышением концентрации креатинина на основании определения ВГН по классификации нежелательных явлений CTCAE

частота, отмечавшаяся в исследовании BO28984; пациенты с отсутствующими лабораторными результатами на исходном уровне и/или после исходного уровня исключались из анализов; N=147 для показателей креатинина в крови, АЛТ и гемоглобина; N=145 для показателя АСТ; N=146 для показателя билирубина в крови

^о отклонений лабораторных показателей 5 степени тяжести не наблюдалось

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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях NP28761, NP28673 и BO28984 не наблюдалось случаев передозировки.

Лечение

При передозировке необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов и проводить поддерживающую терапию. Специфического антидота, который можно было бы использовать при передозировке алектинибом, нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы киназы анапластической лимфомы (ALK).

Код АТХ: L01ED03.

Механизм действия

Алектиниб является мощным высокоселективным ингибитором тирозинкиназ ALK (anaplastic lymphoma kinase) и RET (REarranged during Transfection). В доклинических исследованиях ингибирование активности тирозинкиназы ALK приводило к блокаде нисходящих сигнальных путей, включая STAT 3 (переносчик сигнала и активатор транскрипции 3) и PI3K/АКТ (фосфоинозитол-3-киназу/протеинкиназу B), и вызывало апоптоз опухолевых клеток.

В условиях *in vitro* и *in vivo* алектиниб проявлял активность в отношении мутантных форм фермента ALK, в том числе с мутациями, обуславливающими резистентность к кризотинибу.

Основной метаболит алектиниба (M4) в условиях *in vitro* показал эффективность и активность, сопоставимую с алектинибом.

Согласно данным доклинических исследований алектиниб не является субстратом Р-гликопротеина или BCRP, выполняющих функцию белков-переносчиков в гематоэнцефалическом барьере, и, таким образом, обладает способностью проникать в центральную нервную систему и задерживаться в ней.

Алектиниб индуцирует регрессию опухоли на моделях ксенотрансплантатов опухоли у мышей, в том числе демонстрирует противоопухолевую активность в мозге и увеличивает выживаемость на моделях внутричерепных опухолей у животных.

Клиническая эффективность и безопасность

ALK-положительный немелкоклеточный рак легкого

Пациенты, ранее не получавшие лечение

Безопасность и эффективность алектиниба изучали в международном рандомизированном открытом КИ фазы III (BO28984) с участием пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее не получавших лечение. Перед рандомизацией в исследование у всех пациентов проводили основное тестирование на наличие экспрессии ALK-протеина в образцах ткани с помощью иммуногистохимического (ИГХ) анализа Ventana anti-ALK (D5F3).

Всего в исследование фазы III было включено 303 пациента, из них 151 пациент был рандомизирован в группу кризотиниба и 152 пациента – в группу алектиниба. Пациенты в группе алектиниба получали препарат в рекомендуемой дозе 600 мг 2 раза в сутки, внутрь.

Рандомизация проводилась по следующим стратификационным факторам: статус ECOG-PS (показатель общего состояния пациента по шкале Восточной объединенной онкологической

группы) (0/1 или 2), раса (монголоидная или немонголоидная) и наличие метастазов в ЦНС в начале исследования (да или нет).

Первичной конечной точкой исследования было подтверждение более высокой эффективности алектиниба по сравнению с кризотинибом на основании показателя ВБП (выживаемости без прогрессирования) по оценке исследователя с использованием критериев ответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение RECIST 1.1. Демографические характеристики и характеристики основного заболевания у пациентов в группе алектиниба на начало исследования были следующими: средний возраст – 58 лет (54 года в группе кризотиниба), 55 % пациентов были женского пола (58 % в группе кризотиниба), 55 % не относились к монголоидной расе (54 % в группе кризотиниба), 61 % были некурящими (65 % в группе кризотиниба), у 93 % пациентов был статус ECOG 0 или 1 (93 % в группе кризотиниба), 97 % пациентов имели IV стадию заболевания (96 % в группе кризотиниба), у 90 % гистологический тип опухоли соответствовал аденокарциноме (94 % в группе кризотиниба), 40 % пациентов исходно имели метастазы в ЦНС (38 % в группе кризотиниба) и 17 % пациентов ранее получали лучевую терапию метастазов в ЦНС (14 % в группе кризотиниба).

В исследовании первичная конечная точка была достигнута к моменту первичной оценки. Данные по эффективности обобщены в Таблице 5, кривая Каплана-Мейера по оценке показателя ВБП исследователем и независимым наблюдательным комитетом (ННК) представлены на Рисунках 1 и 2.

Таблица 5. Резюме результатов оценки эффективности в исследовании BO28984

	Кризотиниб N=151	Алектиниб N=152
Медиана продолжительности последующего наблюдения (месяцы)	17,6 (0,3-27,0)	18,6 (0,5-29,0)
Первичные параметры эффективности		
ВБП (Иссл.) Количество пациентов, у которых произошло событие, n (%) Медиана (месяцы) [95 % ДИ]	102 (68 %) 11,1 [9,1; 13,1]	62 (41 %) НО [17,7; НО]
ОР [95 % ДИ] Значение p, стратифицированный лог-ранговый критерий	0,47 [0,34; 0,65] p <0,0001	
Вторичные параметры эффективности		
ВБП (ННК)* Количество пациентов, у которых произошло событие, n (%) Медиана (месяцы) [95 % ДИ]	92 (61%) 10,4 [7,7; 14,6]	63 (41%) 25,7 [19,9; НО]
ОР [95 % ДИ] Значение p, стратифицированный лог-ранговый критерий	0,50 [0,36; 0,70] p <0,0001	
Время до прогрессирования в ЦНС (ННК)* (без предшествующего системного прогрессирования заболевания)** Количество пациентов, у которых произошло событие, n (%)	68 (45 %)	18 (12 %)
ОР в зависимости от этиологии [95 % ДИ]	0,16 [0,10; 0,28] p <0,0001	

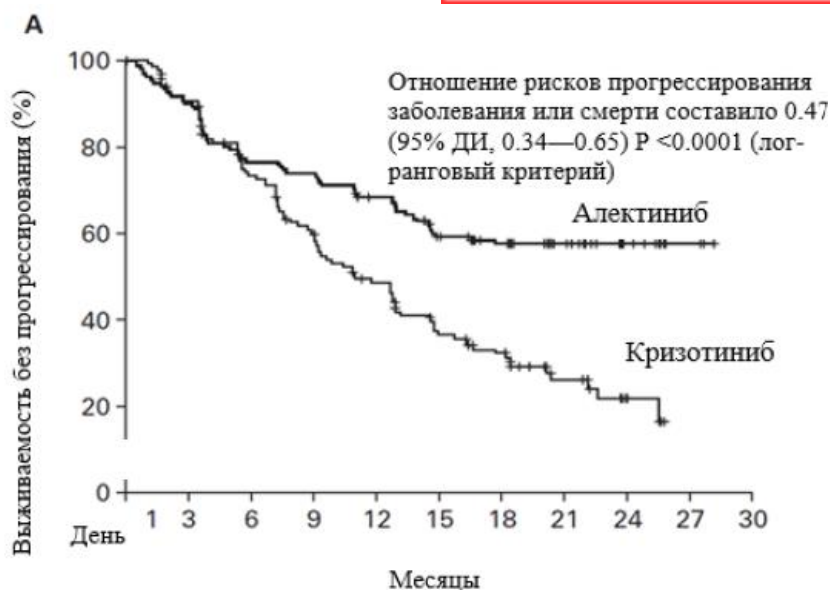
	Кризотиниб N=151	Алектиниб N=152
Значение p, стратифицированный лог-ранговый критерий		
Совокупная частота прогрессирования в ЦНС за 12 месяцев, % (ННК) [95 % ДИ]	41,4 % [33,2; 49,4]	9,4% [5,4; 14,7]
ЧОО (Иссл.)*, *** Пациенты, ответившие на лечение, n (%) [95 % ДИ]	114 (75,5 %) [67,8; 82,1]	126 (82,9 %) [76,0; 88,5]
Общая выживаемость* Количество пациентов, у которых произошло событие, n (%) Медиана (месяцы) [95 % ДИ]	40 (27 %) НО [НО; НО]	35 (23 %) НО [НО; НО]
ОР [95 % ДИ]	0,76 [0,48; 1,20]	
Длительность ответа (Иссл.) Медиана (месяцы) [95 % ДИ]	n=114 11,1 [7,9; 13,0]	n=126 НО [НО; НО]
ЧОО в ЦНС у пациентов с наличием измеримых метастазов в ЦНС на начало исследования Пациенты, ответившие на лечение ЦНС, n (%) [95 % ДИ] ПО в ЦНС, n (%) ДО в ЦНС, медиана (месяцы) [95 % ДИ]	n=22 11 (50,0 %) [28,2; 71,8] 1 (5 %) 5,5 [2,1; 17,3]	n=21 17 (81,0 %) [58,1; 94,6] 8 (38 %) 17,3 [14,8; НО]
ЧОО в ЦНС у пациентов с исходным наличием измеримых и неизмеримых метастазов в ЦНС (ННК) Пациенты, ответившие на лечение ЦНС, n (%) [95% ДИ] ПО в ЦНС, n (%) ДО в ЦНС, медиана (месяцы) [95 % ДИ]	n=58 15 (25,9 %) [15,3; 39,0] 5 (9 %) 3,7 [3,2; 6,8]	n=64 38 (59,4 %) [46,4; 71,5] 29 (45 %) НО [17,3; НО]

* Ключевые вторичные конечные точки иерархического тестирования

** Сравнительный анализ риска прогрессирования в ЦНС, системного прогрессирования и смерти (конкурирующие исходы)

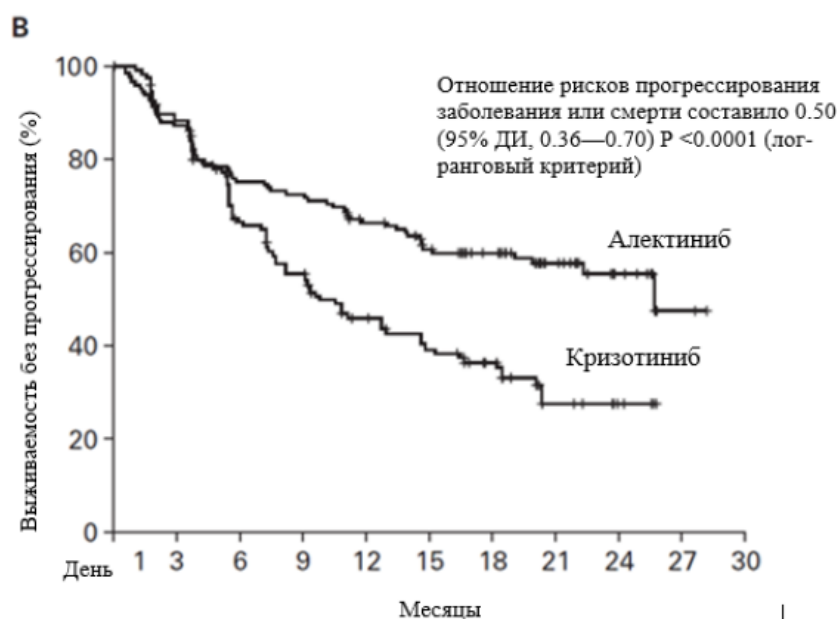
*** Полный ответ на терапию достигнут у 2 пациентов в группе кризотиниба и у 6 пациентов в группе алектиниба
 ДИ – доверительный интервал; ЦНС – центральная нервная система; ПО – полный ответ; ДО – длительность ответа; ОР – отношение рисков; ННК – независимый наблюдательный комитет; Иссл. – исследователь; НО – не поддается оценке; ЧОО – частота объективного ответа; ВБП – выживаемость без прогрессирования

Улучшение ВБП было постоянным как в группе пациентов с исходным наличием метастазов в ЦНС (ОР=0,40, 95 % ДИ: 0,25–0,64 % медиана ВБП для алектиниба=НО, 95 % ДИ: 9,2 мес–НО; медиана ВБП для кризотиниба: 7,4 мес, 95 % ДИ: 6,6–9,6 мес), так и у пациентов без метастазов в ЦНС на начало исследования (ОР=0,51, 95 % ДИ: 0,33–0,80; медиана ВБП для алектиниба=НО, 95 % ДИ: НО, НО; медиана ВБП для кризотиниба = 14,8 мес, 95 % ДИ: 10,8–20,3 мес). Это указывает на преимущество алектиниба по сравнению с кризотинибом в обеих подгруппах пациентов.



Количество пациентов с риском										
Кризотиниб	151	132	104	84	65	46	35	16	5	
Алектиниб	152	135	113	109	97	81	67	35	15	3

Рисунок 1. Кривая Каплана-Майера по оценке показателя ВВП исследователем в клиническом исследовании BO28984



Количество пациентов с риском										
Кризотиниб	151	128	92	74	57	46	33	12	4	
Алектиниб	152	132	112	108	95	83	69	35	15	2

Рисунок 2. Кривая Каплана-Майера по оценке показателя ВВП согласно ННК в клиническом исследовании BO28984

Пациенты, ранее получавшие терапию кризотинибом

Безопасность и эффективность алектиниба изучали в двух КИ фазы I/II (NP28761 и NP28673) у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших лечение кризотинибом. Исследование NP28761 представляло собой несравнительное многоцентровое КИ фазы I/II с участием пациентов с распространенным ALK-положительным НМРЛ, у которых отмечалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии кризотинибом. Помимо

кризотиниба, пациенты могли ранее получать также химиотерапию. Всего в часть исследования фазы II было включено 87 пациентов, получавших алектиниб в рекомендуемой дозе 600 мг 2 раза в сутки внутрь.

Первичной конечной точкой являлась оценка эффективности алектиниба на основании ЧОО согласно оценке центрального ННК с помощью критериев оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1.

Демографические данные пациентов соответствовали таковым в популяции с ALK-положительным НМРЛ. Демографические характеристики общей исследуемой популяции: 84 % – представители европеоидной расы, 8 % – представители монголоидной расы, 55 % – женщины, средний возраст составил 54 года. Большинство пациентов ранее не курили (62 %). Исходное значение статуса ECOG (Восточной объединенной онкологической группы) составляло 0 или 1 у 90 % пациентов и 2 – у 10 % пациентов. На момент включения в исследование у 99 % пациентов была IV стадия заболевания, у 60 % – метастазы в головной мозг и у 94 % пациентов опухоль классифицировали как аденокарциному. Среди пациентов, включенных в исследование, у 26 % пациентов прогрессирование развилось на фоне монотерапии кризотинибом, а у 74 % – на фоне применения кризотиниба и, по крайней мере, одного режима химиотерапии.

**Таблица 6. Резюме результатов оценки эффективности
в исследовании алектиниба NP28761 (600 мг, 2 раза/сутки, N=87)**

Медиана продолжительности последующего наблюдения (месяцы)	17 (1-29)
Первичные параметры эффективности ЧОО (ННК) в популяции ПОО Пациенты, ответившие на лечение, n (%) [95% ДИ]	n=67 ^a 35 (52,2 %) [39,7; 64,6]
Вторичные параметры эффективности ДО (ННК) Количество пациентов, у которых произошло событие, n (%) Медиана (месяцы) [95% ДИ] ВБП (ННК) Количество пациентов, у которых произошло событие, n (%) Медиана длительности (месяцы) [95% ДИ]	n=35 20 (57,1 %) 14,9 [6,9; НО] n=87 58 (66,7 %) 8,2 [6,3; 12,6]
Поисковые параметры эффективности ЧКЗ (ННК) в ПОО популяции ^b ПО+ЧО+СЗ ^c [95 % ДИ]	n=67 ^a 53 (79,1 %) [67,4; 88,1]

ДИ – доверительный интервал; ДО – длительность ответа; ЧКЗ – частота контроля заболевания; ННК – независимый наблюдательный комитет; НО – не поддается оценке, ЧОО – частота объективного ответа; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ПОО – поддающиеся оценке ответы; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабильное заболевание

^a По оценке ННК, у 20 пациентов не было измеряемого заболевания на начало исследования, и поэтому их не включали в популяцию, поддающуюся оценке ответа по заключению ННК

^b Поисковый анализ определялся после закрытия базы данных

^c ЧКЗ рассчитывалась с включением всех пациентов, у которых был достигнут наилучший общий ответ (НОО) СЗ (минимальная продолжительность 5 недель согласно правилам ННК)

Как показано на каскадной диаграмме на Рисунке 3, у большинства пациентов отмечалось уменьшение размеров опухоли (соответствующих определенным целевым очагам) по оценке ННК согласно RECIST 1.1.

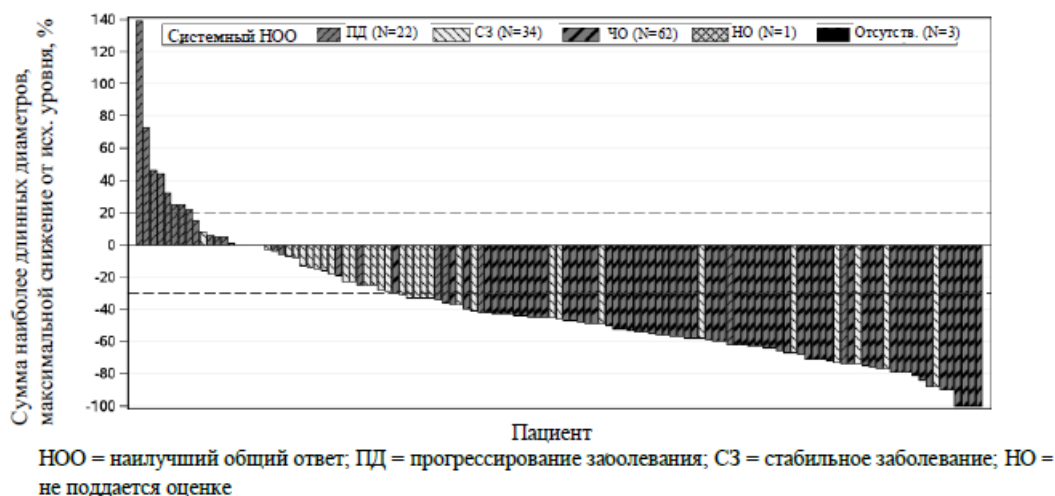


Рисунок 3. Каскадная диаграмма, отражающая наилучшее изменение от исходного уровня суммы наиболее длинных диаметров целевых очагов, с заштрихованным наилучшим общим ответом (ННК) в исследовании NP28761

Качество жизни

Из проанализированных пунктов, связанных с качеством жизни (QLQ-C30 и QLQ-LC13), клинически значимые улучшения (изменение от исходного уровня ≥ 10 пунктов) отмечались по следующим шкалам: глобальный статус здоровья, эмоциональная функция, социальная функция, утомляемость и боль.

Исследование NP28673 представляло собой несравнительное многоцентровое КИ фазы I/II с участием пациентов с распространенным ALK-положительным НМРЛ, у которых отмечалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии кризотинибом. Помимо кризотиниба, пациенты могли ранее получать также химиотерапию. Всего в часть исследования фазы II было включено 138 пациентов, получавших алектиниб в рекомендуемой дозе 600 мг 2 раза в сутки внутрь.

Первичной конечной точкой являлась оценка эффективности алектиниба в общей популяции пациентов (с предшествующей цитотоксической химиотерапией и без химиотерапии) на основании ЧОО согласно оценке центрального ННК с помощью критериев оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1. Сопутствующей первичной конечной точкой являлась оценка ЧОО у пациентов с предшествующей цитотоксической химиотерапией согласно оценке центрального ННК с использованием критериев оценки RECIST 1.1. Статистически значимый результат оценивали по достижению исследуемой ЧОО нижней границы доверительного интервала с заранее определенным порогом в 35 %.

Демографические данные пациентов соответствовали таковым в популяции с ALK-положительным НМРЛ. Демографические характеристики общей исследуемой популяции: 67 % – представители европеоидной расы, 26 % – представители монголоидной расы, 56 % – женщины, средний возраст составил 52 года. Большинство пациентов ранее не курили (70 %). Исходное значение статуса ECOG (Восточной объединенной онкологической группы) составляло 0 или 1 у 91 % пациентов и 2 – у 9 % пациентов. На момент включения в исследование у 99 % пациентов была IV стадия заболевания, у 61 % – метастазы в головной мозг и у 96 % пациентов опухоль классифицировали как аденокарциному. Среди пациентов, включенных в исследование, у 20 % пациентов прогрессирование развивалось на фоне

монотерапии кризотинибом, а у 80 % – на фоне применения кризотиниба и, по крайней мере, одного режима химиотерапии.

Таблица 7. Краткий обзор результатов оценки эффективности в исследовании алектиниба NP28673 (600 мг, 2 раза/сутки N=138)

Медиана продолжительности последующего наблюдения (месяцы)	21 (1–30)
Первичные параметры эффективности	
ЧОО (ННК) в популяции ПОО	n=122 ^a
Пациенты, ответившие на лечение, n (%)	62 (50,8 %)
[95% ДИ]	[41,6; 60,0]
ЧОО (ННК) у пациентов с предшествующей химиотерапией	n=96
Пациенты, ответившие на лечение, n (%)	43 (44,8 %)
[95% ДИ]	[34,6; 55,3]
Вторичные параметры эффективности	
ДО (ННК)	n=62
Количество пациентов, у которых произошло событие, n (%)	36 (58,1 %)
Медиана (месяцы)	15,2
[95% ДИ]	[11,2; 24,9]
ВБП (ННК)	n=138
Количество пациентов, у которых произошло событие, n (%)	98 (71,0 %)
Медиана длительности (месяцы)	8,9
[95% ДИ]	[5,6; 12,8]
Поисковые параметры эффективности	
ЧКЗ (ННК) в ПОО популяции ^b	N=122 ^a
ПО+ЧО+СЗ ^c	96 (78,7 %)
[95% ДИ]	[70,4; 85,6]

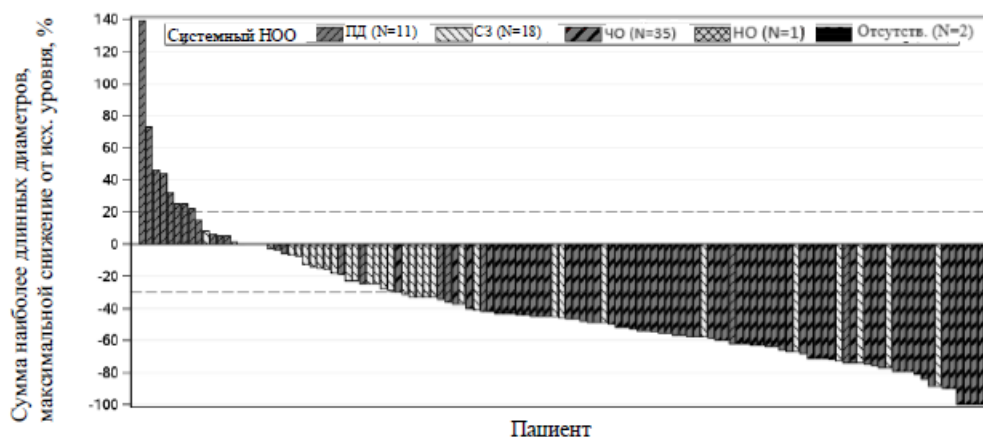
ДИ – доверительный интервал; ДО – длительность ответа; ЧКЗ – частота контроля заболевания; ННК – независимый наблюдательный комитет; НО – не поддается оценке, ЧОО – частота объективного ответа; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ПОО – поддающиеся оценке ответы; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабильное заболевание

^a По оценке ННК, у 16 пациентов не было измеряемого заболевания на начало исследования, и поэтому их не включали в популяцию, поддающуюся оценке ответа по заключению ННК

^b Поисковый анализ определялся после закрытия базы данных

^c ЧКЗ рассчитывалась с включением всех пациентов, у которых был достигнут наилучший общий ответ (НОО) СЗ (минимальная продолжительность 5 недель согласно правилам ННК)

Как показано на каскадной диаграмме на Рисунке 4, у большинства пациентов отмечалось уменьшение размеров опухоли (соответствующих определенным целевым очагам) по оценке ННК согласно RECIST 1.1.



НОО = наилучший общий ответ; ПД = прогрессирование заболевания; СЗ = стабильное заболевание; НО = не поддается оценке

Рисунок 4. Каскадная диаграмма, отражающая наилучшее изменение от исходного уровня суммы наиболее длинных диаметров целевых очагов, с заштрихованным наилучшим общим ответом (ННК) в исследовании NP28673

Резюме объединенного анализа конечных точек по ЦНС на основании RECIST (ННК), который проводился у пациентов с измеримыми очагами в ЦНС на исходном уровне (N=50) в исследованиях фазы II NP28673 и NP28761, представлен в таблице ниже.

Таблица 8. Резюме объединенного анализа конечных точек по ЦНС в исследованиях NP28761 и NP28673

Параметры в отношении ЦНС (NP28761 и NP28673)	Алкетиниб 600 мг, 2 раза в сутки
Пациенты с исходно измеримыми очагами в ЦНС	
ЧОО в ЦНС (ННК)	n=50
Пациенты, ответившие на лечение (%)	32 (64,0 %)
[95% ДИ]	[49,2; 77,1]
ПО	11 (22,0 %)
ЧО	21 (42,0 %)
ЧКЗ в ЦНС (ННК)	
ПО+ЧО+СЗ ^a	45 (90,0 %)
[95% ДИ]	[78,2; 96,7]
ДО в ЦНС (ННК)	
Количество пациентов, у которых произошло событие (%)	n=32
Медиана (месяцы)	18 (56,3 %)
[95% ДИ]	11,1
	[7,6; НО]

ДИ – доверительный интервал; ПО – полный ответ, ЧКЗ – частота контроля заболевания, ДО – длительность ответа; ННК – независимый наблюдательный комитет; НО – не поддается оценке; ЧОО – частота объективного ответа; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабильное заболевание

^aЧКЗ рассчитывалась с включением всех пациентов, у которых был достигнут наилучший общий ответ (НОО) СЗ (минимальная продолжительность 5 недель согласно правилам НКК)

У 136 пациентов, включенных в исследования фазы II NP286761 и NP28673 с измеримыми и/или не измеримыми очагами в ЦНС на исходном уровне, частота полного ответа со стороны ЦНС составила 28,7 %. Частичный ответ со стороны ЦНС не может быть установлен при не измеримых очагах в ЦНС согласно критериям RECIST. Частота контроля заболевания со стороны ЦНС составила 86,0 % [95 % ДИ (79,1, 91,4)].

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические показатели алектиниба и М4 оценивали у пациентов с ALK-положительным НМРЛ и у здоровых добровольцев. Средние геометрические (коэффициент вариации, %) показатели максимальной концентрации (C_{max}), минимальной концентрации (C_{min}) и площади под кривой «концентрация – время» от 0 до 12 ч ($AUC_{0-12ч}$) в равновесном состоянии для алектиниба составляли ~665 нг/мл (44,3 %), 572 нг/мл (47,8 %) и 7430 нг×ч/мл (45,7 %), соответственно. Средние геометрические показатели C_{max} , C_{min} и $AUC_{0-12ч}$ в равновесном состоянии для М4 составляли ~246 нг/мл (45,4 %), 222 нг/мл (46,6 %) и 2810 нг×ч/мл (45,9 %), соответственно.

Абсорбция

После перорального приема алектиниба у пациентов с ALK-положительным НМРЛ в дозе 600 мг два раза в сутки после приема пищи отмечалось быстрое всасывание препарата. Время до достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляло ~ от 4 до 6 ч.

При приеме алектиниба в дозе 600 мг два раза в сутки равновесное состояние алектиниба достигается в течение 7 дней и остается неизменным, при этом согласно данным популяционного фармакокинетического анализа средний геометрический коэффициент накопления равен 5,6. Популяционный фармакокинетический анализ показал пропорциональность доз алектиниба в диапазоне от 300 мг до 900 мг после приема пищи.

У здоровых добровольцев абсолютная биодоступность при применении алектиниба после приема пищи составляла 36,9 % (90 % ДИ: 33,9 % – 40,3 %).

При однократном пероральном применении алектиниба в дозе 600 мг прием высококалорийной пищи с большим содержанием жиров увеличивал экспозицию препарата в 3 раза по сравнению с приемом натошак (среднее геометрическое соотношение [90 % ДИ] комбинированных показателей для алектиниба и М4 – $C_{\max}$: 3,31 [2,79-3,93], AUC_{inf} : 3,11 [2,73–3,55]).

Распределение

Алектиниб и М4 имеют высокий уровень связывания с белками плазмы крови человека (>99 %) независимо от концентрации действующего вещества. В условиях *in vitro* среднее соотношение концентраций в крови и в плазме человека составляет 2,64 и 2,50 для алектиниба и М4, соответственно (при клинически значимых концентрациях).

Средний геометрический V_{ss} (объем распределения в равновесном состоянии) алектиниба после внутривенного введения составлял 475 л, указывая на широкое распределение алектиниба в тканях.

Биотрансформация

Исследования метаболизма в условиях *in vitro* показали, что изофермент CYP3A4 является основным изоферментом CYP (цитохрома P450), который опосредует метаболизм алектиниба и М4, при этом определено, что данный изофермент осуществляет 40–50 % метаболизма в гепатоцитах человека. Согласно результатам исследования массового баланса алектиниб и М4 являлись основными циркулирующими веществами в плазме крови, их общее содержание составляло 76 % от общей радиоактивности в плазме крови. Среднее геометрическое соотношение метаболит /алектиниб в равновесном состоянии-0,399.

Элиминация

У здоровых добровольцев после однократного перорального применения ^{14}C -меченого алектиниба большая часть радиоактивности была выявлена в кале (средняя степень извлечения 97,8 %, диапазон 95,6 % – 100 %), минимальная – в моче (средняя степень извлечения 0,46 %, диапазон 0,30 % – 0,60 %). Доля неизмененного алектиниба в кале составляла 84 % от введенной дозы, а доля М4 составляла 5,8 %.

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа CL/F (кажущийся клиренс) алектиниба составлял 81,9 л/ч, М4 – 217 л/ч. Индивидуальный расчетный средний геометрический период полувыведения алектиниба составлял 32,5 ч, М4 – 30,7 ч.

Почечная недостаточность

Алектиниб и М4 выводятся почками в незначительных количествах в неизмененном виде (<0,2 % дозы). Данные, полученные у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести, показывают, что нарушение функции почек не оказывает значительного влияния на фармакокинетику алектиниба. Специальные исследования фармакокинетики не проводились, данные популяционной фармакокинетики для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести отсутствуют, однако коррекции дозы у таких пациентов не требуется, поскольку алектиниб выводится почками в незначительной степени.

Печеночная недостаточность

Основным путем выведения алектиниба является печеночный метаболизм. У пациентов с нарушением функции печени возможно увеличение концентрации алектиниба и/или М4 в плазме крови. Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа экспозиции алектиниба и М4 у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (общий билирубин на исходном уровне $\leq$ ВГН и активность АСТ $>$ ВГН или ОБ на исходном уровне $>1,0-1,5 \times$ ВГН и любая активность АСТ на исходном уровне) соответствовали таковым у пациентов с нормальной функцией печени (ОБ $\leq$ ВГН и активность АСТ $\leq$ ВГН).

После однократного перорального приема алектиниба в дозе 300 мг пациентами с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью) $C_{\max}$ алектиниба была такой же, как и у здоровых добровольцев; $AUC_{\inf}$ у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью) была в 2,2 раза выше, чем у здоровых добровольцев, а $C_{\max}$ и $AUC_{\inf}$ для М4 были на 39 % и 34 % ниже, соответственно. Таким образом, общая комбинированная экспозиция для алектиниба и М4 ($AUC_{\inf}$) была в 1,8 раз выше у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести по сравнению со здоровыми добровольцами.

В ходе изучения применения алектиниба у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) наблюдалась умеренно повышенная экспозиция алектиниба по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако, у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью), в целом, не отмечалось отклонений в показателях билирубина, альбумина или протромбинового времени, что указывает на их возможное неполное соответствие пациентам с нарушением функции печени умеренной степени тяжести со сниженной метаболической способностью.

Лица пожилого возраста

Возраст не оказывает влияния на экспозицию алектиниба.

Дети

Исследования фармакокинетики алектиниба у детей младше 18 лет не проводились.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Исследования канцерогенности алектиниба не проводились.

Генотоксичность

Алектиниб не оказывал мутагенного действия при проведении теста Эймса на обратную мутацию у бактерий в условиях *in vitro*, однако вызывал небольшое увеличение числа аббераций (при цитогенетическом анализе *in vitro* с использованием клеток легких китайского хомячка с метаболической активацией) и микроядер (в микроядерном тесте на клетках костного мозга крыс). При этом возникновение микроядер было вызвано аномальным расхождением хромосом (анеугенность), а не кластогенным эффектом на хромосомы.

Влияние на фертильность

Исследования влияния на фертильность у животных не проводились. Нежелательных эффектов на репродуктивные органы самцов и самок в исследованиях общей токсикологии на крысах и макаках отмечено не было. Изучаемые уровни экспозиции в материнском организме крыс и макак были соответственно в $\geq 2,6$ и 0,5 раза выше, по сравнению с таковыми у человека при применении алектиниба в рекомендованной дозе 600 мг 2 раза в сутки (в пересчете на AUC).

Репродуктивная токсичность

В исследованиях на животных доза алектиниба, эквивалентная 2,7 рекомендованной дозы 600 мг 2 раза в сутки у человека (в пересчете на AUC), вызывала потерю эмбриона/плода

(выкидыш) у беременных самок кроликов. Применение алектиниба в той же эквивалентной дозе у беременных крыс приводило к уменьшению размеров плода, замедлению оссификации и небольшим аномалиям органов.

Прочее

Алектиниб поглощает ультрафиолетовое излучение при 200 и 400 нм. Алектиниб продемонстрировал фототоксический потенциал в тесте на фототоксичность на культивируемых мышинных фибробластах после облучения ультрафиолетовыми лучами спектра А в условиях *in vitro*.

При изучении токсичности повторных доз органы-мишени у крыс и макак включали, в том числе, органы системы кроветворения, желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы.

Аномальная морфология эритроцитов наблюдалась при экспозициях ≥ 10 –60 % таковой у человека при применении рекомендованной дозы алектиниба (в пересчете на AUC). Расширение пролиферативной зоны оболочек органов желудочно-кишечного тракта наблюдалось при экспозициях ≥ 20 –120 % таковой у человека при применении рекомендованной дозы алектиниба (в пересчете на AUC).

Повышение активности печеночной ЩФ и концентрации прямого билирубина, вакуолизация/дегенерация/некроз эпителия желчного протока и увеличение/фокальный некроз гепатоцитов наблюдались при экспозициях ≥ 20 –30 % таковой у человека при применении рекомендуемой дозы алектиниба (в пересчете на AUC).

Когда экспозиции алектиниба достигали значений, близких к клинически значимым, у макак наблюдали гипотензивный эффект.

Алектиниб проникал сквозь гематоэнцефалический барьер у крыс и задерживался в тканях мозга, что характеризовалось соотношением радио-концентраций в центральной нервной системе и в плазме в диапазоне 0,9–1,5 через 24 часа после приема.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Лактозы моногидрат

Гипролоза

Натрия лаурилсульфат

Кармеллоза натрия

Магния стеарат

Оболочка капсулы

Титана диоксид (E171)

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) (E464)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 28 или 56 капсул в банке из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся крышкой из полипропилена или полиэтилена высокой плотности с осушителем, с защитой от детей, с контролем первого вскрытия.

На каждую банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или самоклеящуюся этикетку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1;

тел./факс: + 7 (495) 741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1;

Тел: +7 (495) 741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.