

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Алеценза, 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 (в виде моногидрата) – 33.67 мг; натрий (в виде лаурилсульфата) – 75 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые капсулы, размер 1, корпус и крышечка капсулы от белого до желтовато-белого цвета.

На корпусе капсулы нанесена надпись «150 mg» черного цвета. На крышечке капсулы нанесена надпись «ALE» черного цвета.

Содержимое капсулы: порошок или скомковавшийся порошок от белого до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Алеценза показан к применению у взрослых пациентов в качестве монотерапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с опухолевой экспрессией киназы анапластической лимфомы (ALK-положительный).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Перед применением препарата Алеценза в первой линии терапии НМРЛ (немелкоклеточного рака легкого) 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 Алеценза составляет 600 мг (четыре капсулы по 150 мг) два раза в сутки (суточная доза составляет 1200 мг), внутрь (см. раздел 5.2).

Пациенты с исходным нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью) должны получать препарат Алеценза 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).

Продолжительность лечения

Лечение препаратом Алеценза рекомендуется проводить до прогрессирования заболевания или до развития признаков неприемлемой токсичности.

Задержка приема или пропуск дозы

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 Алеценза, следующую дозу необходимо принять в запланированное время.

Коррекция дозы

Для контроля нежелательных явлений может потребоваться временное прерывание лечения, уменьшение дозы или полное прекращение применения препарата Алеценза.

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 Алеценза следует полностью прекратить.

В таблице 1 приведены общие рекомендации по коррекции дозы препарата Алеценза.

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 Алеценза
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.

<p>Повышение активности АЛТ или АСТ до ≥ 3 степени тяжести (>5 x ВГН), с сопутствующим повышением концентрации общего билирубина ≤ 2 x ВГН</p>	<p>Временно приостановить терапию; дождаться восстановления показателей до исходного уровня или до ≤ 1 степени тяжести (≤ 3 x ВГН), затем возобновить применение препарата в сниженной дозе (см. таблицу 1).</p>
<p>Повышение активности АЛТ или АСТ до ≥ 2 степени тяжести (>3 x ВГН), с сопутствующим повышением концентрации общего билирубина >2 x ВГН (в отсутствие холестаза или гемолиза)</p>	<p>Следует полностью прекратить терапию препаратом Алеценза.</p>
<p>Брадикардия^a 2 или 3 степени тяжести (симптоматическая, возможно тяжелая и клинически значимая, требующая медицинского вмешательства)</p>	<p>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.</p> <p>Если способствующий одновременно применяемый препарат был выявлен и отменен или была произведена коррекция его дозы, следует возобновить терапию препаратом Алеценза в исходной дозе после уменьшения степени тяжести брадикардии до ≤ 1 степени (без симптомов) или увеличения частоты сердечных сокращений до ≥ 60 уд/мин.</p> <p>Если такой препарат не был выявлен, или не был отменен, или не произведена коррекция его дозы, следует возобновить терапию препаратом Алеценза в сниженной дозе (см. таблицу 1) после уменьшения</p>

	<p>степени тяжести брадикардии до ≤ 1 степени (без симптомов) или увеличения частоты сердечных сокращений до ≥ 60 уд/мин.</p>
<p>Брадикардия^a 4 степени тяжести (с жизнеугрожающими последствиями, требующая незамедлительного медицинского вмешательства)</p>	<p>Если способствующий одновременно применяемый препарат не был выявлен, следует полностью прекратить терапию препаратом Алеценза.</p> <p>Если такой препарат выявлен и отменен или произведена коррекция его дозы, следует возобновить терапию препаратом Алеценза 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.</p> <p>При повторном возникновении брадикардии применение препарата Алеценза следует полностью прекратить.</p>
<p>Повышение активности КФК >5 x ВГН</p>	<p>Следует временно приостановить терапию препаратом и дождаться восстановления активности КФК до исходного уровня или до ≤ 2.5 x ВГН, затем возобновить применение препарата в исходной дозе.</p>
<p>Повышение активности КФК >10 x ВГН или повторное повышение активности КФК >5 x ВГН</p>	<p>Следует временно приостановить терапию препаратом и дождаться восстановления активности КФК до исходного уровня или до ≤ 2.5 x ВГН, затем возобновить применение препарата в сниженной дозе (см. таблицу 1).</p>
<p>Гемолитическая анемия с показателем гемоглобина <10 г/дл (≥ 2 степени тяжести)</p>	<p>Следует временно приостановить терапию до разрешения явления, затем возобновить применение препарата в сниженной дозе (см. таблицу 1) или полностью его</p>

	прекратить.
--	-------------

АЛТ = аланинаминотрансфераза; АСТ = аспартатаминотрансфераза; КФК = креатинфосфокиназа; ИБЛ = интерстициальная болезнь легких; ВГН = верхняя граница нормы

^a Частота сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата Алеценза у пациентов ≥ 65 лет не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы препарата Алеценза у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести не требуется. Применение препарата Алеценза 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 не требуется. Пациенты с исходным нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью) должны получать препарат Алеценза в начальной дозе 450 мг 2 раза в сутки (суточная доза составляет 900 мг), внутрь (см. раздел 5.2). Рекомендуется соответствующее наблюдение (контроль за показателями функции печени) для всех пациентов с нарушением функции печени, см. раздел 4.4.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Алеценза у детей в возрасте < 18 лет не установлены.

Способ применения

Препарат Алеценза принимают внутрь. Капсулы препарата Алеценза следует принимать одновременно с приемом пищи. Капсулы препарата Алеценза 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 препарата Алеценза отмечались случаи ИБЛ/пневмонита (см. раздел 4.8). Необходимо наблюдать за пациентами на предмет развития легочных симптомов пневмонита.

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

Гепатотоксичность

В опорных клинических исследованиях препарата Алеценза отмечалось повышение активности АЛТ и АСТ >5 x ВГН, а также повышение концентрации билирубина >3 x ВГН (см. раздел 4.8). Большинство явлений возникало в ходе первых 3 месяцев терапии.

В опорных клинических исследованиях препарата Алеценза 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 ≥ 3 x ВГН и повышение концентрации общего билирубина ≥ 2 x 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 препарата в сниженной дозе, или полностью прекратить терапию препаратом Алеценза (см. таблицу 2, раздел 4.2).

Тяжелая миалгия и повышение активности КФК

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

В опорных клинических исследованиях препарата Алеценза 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 препаратом Алеценза с последующим возобновлением приема препарата в прежней дозе или снизить дозу (см. таблицу 2, раздел 4.2).

Брадикардия

При применении препарата Алеценза 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 Алеценза корректируют (см. таблицу 2, раздел 4.2 и раздел 4.5).

Гемолитическая анемия

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

Фоточувствительность

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

Эмбриофетальная токсичность

Применение препарата 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, получающих препарат Алеценза, должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 3 месяцев после последней дозы препарата (см. раздел 4.6).

Дефицит лактазы

Препарат Алеценза содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

Содержание натрия

Данный препарат содержит 2.09 ммоль (или 48 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 сопутствующих лекарственных препаратов на алектиниб

Согласно данным, полученным *in vitro*, изофермент CYP3A4 является основным ферментом, ответственным за метаболизм алектиниба и M4, при этом предполагается, что посредством CYP3A осуществляется 40-50% общего печеночного метаболизма. M4 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 M4 (среднее геометрическое соотношение с/без рифампицина [90% ДИ (доверительный интервал)] – C_{max} : 0.96 [0.88-1.05], AUC_{inf} : 0.82 [0.74-0.90]). Таким образом, при одновременном приеме препарата Алеценза 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 Алеценза с ингибиторами изофермента СYP3A коррекции дозы не требуется.

Лекарственные препараты, повышающие рН желудка

Несмотря на то, что растворимость алектиниба в воде в условиях *in vitro* зависит от рН, 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 Алеценза с ингибиторами протонного насоса или другими препаратами, повышающими рН 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 BCRP (белка устойчивости рака молочной железы) или OATP 1В1/В3. 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 сопутствующие лекарственные препараты

Субстраты изоферментов цитохрома P450

В условиях *in vitro* ни алектиниб, ни его основной активный метаболит (М4) – не оказывали ингибирующего действия на изоферменты СYP1A2, СYP2B6, СYP2C9, СYP2C19 или СYP2D6 в клинически значимых концентрациях. Алектиниб и М4 оказывают слабое, зависящее от времени, ингибирующее действие на СYP3A4. Кроме того, алектиниб является слабым индуктором изоферментов СYP3A4 и СYP2B6 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 СYP3A. Таким образом, при одновременном применении с субстратами СYP3A коррекции дозы не требуется.

Несмотря на то, что исследования в условиях *in vitro* показывают, что алектиниб является ингибитором изофермента СYP2C8, 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 P-гликопротеина и BCRP

В условиях *in vitro* алектиниб и М4 являются ингибиторами P-гликопротеина и BCRP. Таким образом, алектиниб может способствовать увеличению плазменных концентраций субстратов P-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 P-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, получающих препарат Алеценза, 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 приеме препарата Алеценза. Клинические исследования препарата Алеценза у беременных женщин не проводились. В силу своего механизма действия препарат Алеценза может оказывать повреждающее воздействие на плод.

Половым партнерам пациентов-мужчин или пациенткам, которые забеременели в период применения препарата Алеценза 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 препарат Алеценза с грудным молоком. Исследований по оценке влияния препарата Алеценза на выработку грудного молока или наличие препарата Алеценза 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 Алеценза.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние препарата Алеценза 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 препарат Алеценза и 203 пациента получали препарат Алеценза в заслепленном режиме.

Безопасность препарата Алеценза 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 препарата Алеценза 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, акнеiformный дерматит, эритему, генерализованную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь и макулезную сыпь).

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 3 представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в КИ фазы II (NP28761, NP28673) и в КИ фазы III BO28984. Нежелательные реакции распределены в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для классификации частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$).

Таблица 3. Нежелательные реакции, отмечавшиеся у пациентов, получавших препарат Алеценза в опорных клинических исследованиях фазы II (NP28761, NP28673) и в исследовании фазы III BO28984

Нежелательные реакции (MedDRA)	Алеценза N=253 (NP28761, NP28673) /N=152 (BO28984)		
	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			
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 препаратом Алеценза, оставшиеся явления и/или частоты, отмечавшиеся в исследованиях NP28761, NP28673; N=253 получавшие терапию препаратом Алеценза

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, акнеiformного 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

⁷ включая 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

⁸ включая случаи анемии и снижения уровня гемоглобина

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

¹⁰ включая случаи брадикардии и синусовой брадикардии

¹¹ зарегистрировано в пострегистрационном периоде и клинических исследованиях

Описание отдельных нежелательных реакций

Профиль безопасности препарата Алеценза 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 препарата Алеценза отмечались тяжелые случаи интерстициальной болезни легких/пневмонита. В опорных КИ фазы II (NP28761, NP28673) у 1 из 253 пациентов, получавших терапию препаратом Алеценза (0.4%), развивалась ИБЛ 3 степени тяжести, что привело к прекращению терапии препаратом Алеценза. 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 препарата Алеценза (у 1.6% и 0.8%, соответственно). Повышение активности АСТ и АЛТ приводило к прекращению терапии препаратом Алеценза 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 препаратом Алеценза.

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 препарата Алеценза (у 2.8% пациентов).

Повышение концентрации билирубина приводило к прекращению терапии препаратом Алеценза у 4 (1.6%) пациентов.

Одновременное повышение активности АЛТ или АСТ ≥ 3 x ВГН и повышение концентрации общего билирубина ≥ 2 x ВГН при нормальной активности ЩФ отмечалось у одного пациента в КИ препарата Алеценза.

Брадикардия

Случаи брадикардии отмечались у 7.9% пациентов, получавших препарат Алеценза в опорных КИ фазы II (NP28761, NP28673). Все явления были 1 или 2 степени тяжести. У 44 из 221 пациента (20%) после приема препарата Алеценза 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 препарат Алеценза 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 препарат Алеценза 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 препарат Алеценза в опорных КИ фазы II (NP28761, NP28673), и 27.5 дней у пациентов, получавших препарат Алеценза в опорном КИ фазы III (BO28984). Коррекция дозы препарата Алеценза потребовалась у 4.0% пациентов с повышением активности КФК.

Отклонения со стороны лабораторных показателей

У пациентов, получавших препарат Алеценза 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, связанные с терапией препаратом Алеценза

Показатель	Алектиниб N=250*/N=152 [#]	
	Все степени (%)	3-4 степень тяжести (%) [°]
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 СТСАЕ

частота, отмечавшаяся в исследовании ВО28984; 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

° 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.

Республика Армения

АОЗТ «Научного Центра Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий им. Академика Э. Габриеляна»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/4

тел. +374 (10) 20 05 05; +374 (60) 83 00 83

e-mail: admin@pharm.am

www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29

e-mail: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелди Иманова, д. 13

тел. +7 (717) 278 98 28

e-mail: pdlc@dari.kz

www.ndda.kz

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

тел. +7 (499) 578 02 72, +7 (499) 578 02 20 (справочная), +7 (499) 578 06 70 (многоканальный)

e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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 препарата Алеценза, 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 В), 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 (М4) 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 препарата Алеценза 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 препарата Алеценза. Пациенты в группе препарата Алеценза 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 препарата Алеценза 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 препарата Алеценза 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 ВВП исследователем и независимым наблюдательным комитетом (ННК) представлены на Рисунках 1 и 2.

Таблица 5. Резюме результатов оценки эффективности в исследовании BO28984

	Кризотиниб N=151	Алеценза N=152
Медиана продолжительности последующего наблюдения (месяцы)	17.6 (0.3-27.0)	18.6 (0.5-29.0)
Первичные параметры эффективности		
ВВП (Иssl.)		
Количество пациентов, у которых произошло событие, n (%)	102 (68%)	62 (41%)
Медиана (месяцы)	11.1	НО
[95% ДИ]	[9.1; 13.1]	[17.7; НО]
ОР	0.47	
[95% ДИ]	[0.34; 0.65]	
Значение p, стратифицированный лог-ранговый критерий	p <0.0001	
Вторичные параметры эффективности		
ВВП (ННК)*		
Количество пациентов, у которых произошло событие, n (%)	92 (61%)	63 (41%)
Медиана (месяцы)	10.4	25.7
[95% ДИ]	[7.7; 14.6]	[19.9; НО]
ОР	0.50	
[95% ДИ]	[0.36; 0.70]	
Значение p, стратифицированный лог-ранговый критерий	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%)

	Кризотиниб N=151	Алеценза N=152
ОР в зависимости от этиологии [95% ДИ] Значение p, стратифицированный лог-ранговый критерий	0.16 [0.10; 0.28] p <0.0001	
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

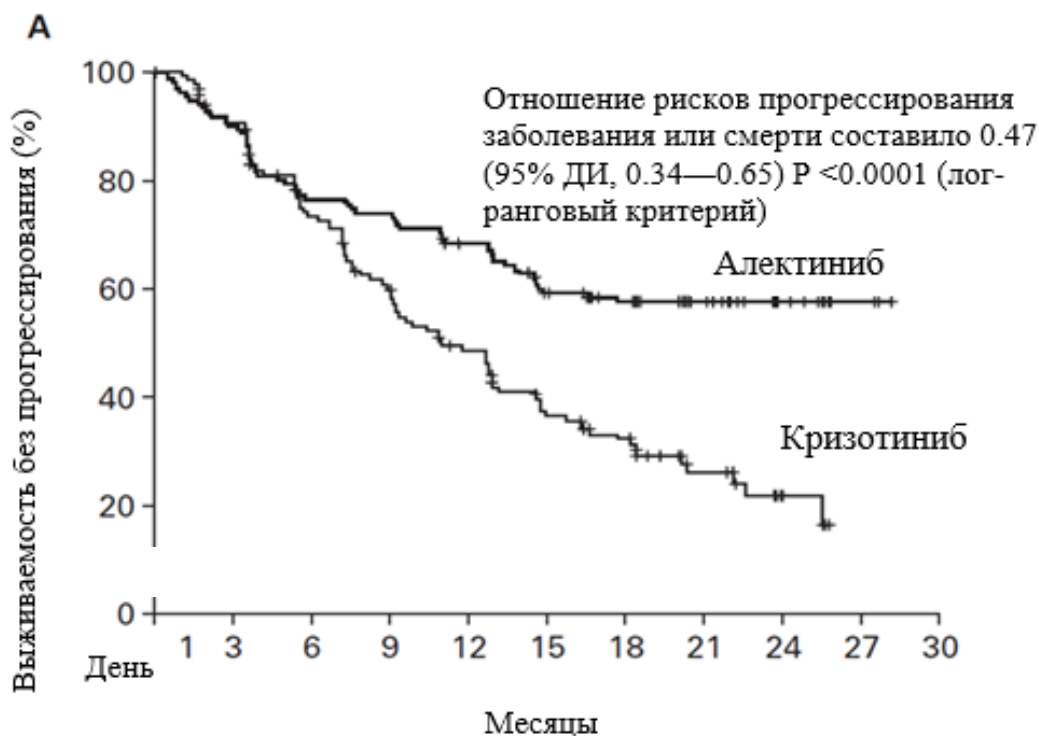
** Сравнительный анализ риска прогрессирования в ЦНС, системного прогрессирования и смерти (конкурирующие исходы)

*** 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 препарата Алеценза=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 препарата Алеценза=НО, 95% ДИ: НО, НО; медиана ВБП для кризотиниба = 14.8 мес, 95% ДИ: 10.8-20.3 мес). Это указывает на преимущество препарата Алеценза по сравнению с кризотинибом в обеих подгруппах пациентов.

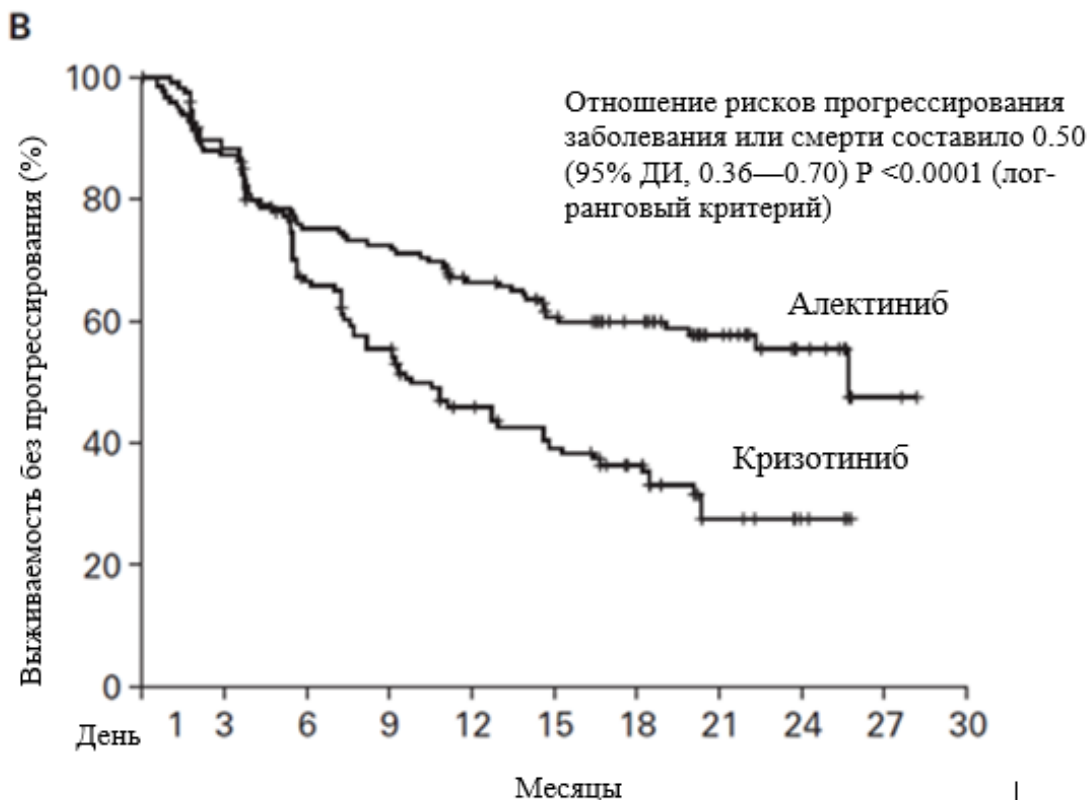
Рисунок 1. Кривая Каплана-Майера по оценке показателя ВБП исследователем в клиническом исследовании VO28984



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 2. Кривая Каплана-Майера по оценке показателя ВБП согласно ННК в клиническом исследовании VO28984



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

Пациенты, ранее получавшие терапию кризотинибом

Безопасность и эффективность препарата Алеценза 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 препарат Алеценза в рекомендуемой дозе 600 мг 2 раза в сутки внутрь. Первичной конечной точкой являлась оценка эффективности препарата Алеценза 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 NP28761

	NP28761 Алеценза 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] ВВП (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 популяций ^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 комитета; НО = не поддается оценке, ЧОО = частота объективного ответа; ВВП = выживаемость без прогрессирования; ПОО = поддающиеся оценке ответы; ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ; СЗ = стабильное заболевание

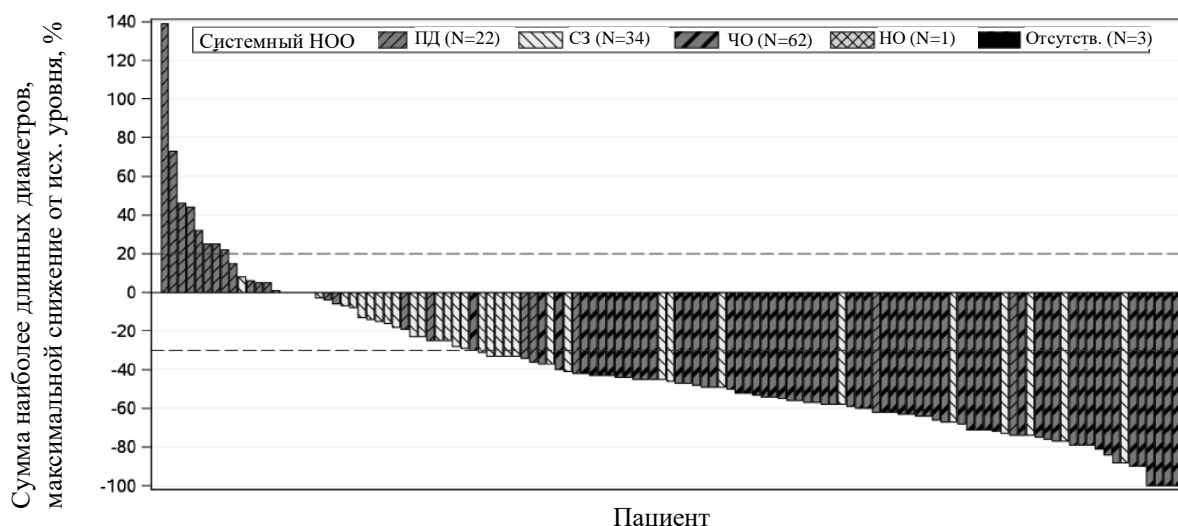
^a По оценке ННК, у 20 пациентов не было измеряемого заболевания на начало исследования, и поэтому их не включали в популяцию, поддающуюся оценке ответа по заключению ННК

^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 НКК)

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 (ННО) в исследовании NP28761



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

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 препарат Алеценза в рекомендуемой дозе 600 мг 2 раза в сутки внутрь. Первичной конечной точкой являлась оценка эффективности препарата Алеценза 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 развилось 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 NP28673

	NP28673 Алеценза 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

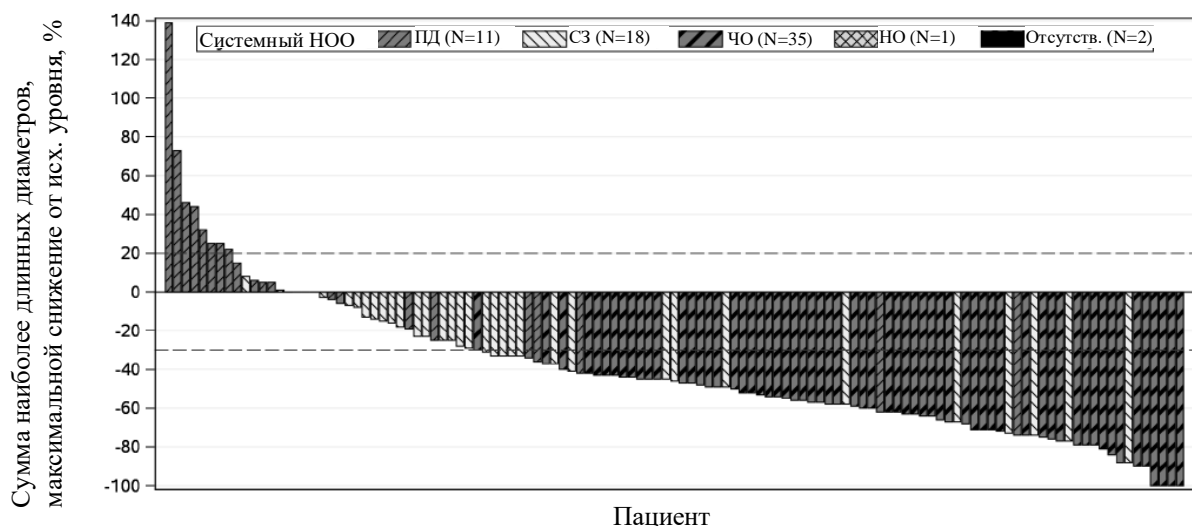
^a По оценке ННК, у 16 пациентов не было измеряемого заболевания на начало исследования, и поэтому их не включали в популяцию, поддающуюся оценке ответа по заключению ННК

^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 НКК)

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.

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



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

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)	Алеценза 600 мг, 2 раза в сутки
Пациенты с исходно измеримыми очагами в ЦНС	n=50
ЧОО в ЦНС (ННК)	
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)	n=32
Количество пациентов, у которых произошло событие (%)	18 (56.3%)
Медиана (месяцы)	11.1
[95% ДИ]	[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 C_{max} (максимальной концентрации), C_{min} (минимальной концентрации) и $AUC_{0-12ч}$ (площади под кривой «концентрация – время» от 0 до 12 ч) 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. T_{max} (время до достижения максимальной концентрации) 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 СУР3А4 является основным изоферментом СУР (цитохрома Р450), 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/препарат 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.

Пациенты пожилого возраста

Возраст не оказывает влияния на экспозицию алектиниба.

Нарушение функции почек

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.

Нарушение функции печени

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 x 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 препарата 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.

Дети

Исследования фармакокинетики алектиниба у пациентов детского возраста (<18 лет) не проводились.

5.3 Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Исследования канцерогенности препарата Алеценза 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 aberrаций (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 ≥ 2.6 и 0.5 раза выше, по сравнению с таковыми у человека при применении препарата 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 препарата 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. Препарат 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 $\geq 10-60\%$ таковой у человека при применении рекомендованной дозы препарата (в пересчете на AUC).

Расширение пролиферативной зоны оболочек органов желудочно-кишечного тракта наблюдалось при экспозициях $\geq 20-120\%$ таковой у человека при применении рекомендованной дозы препарата (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 $\geq 20-30\%$ таковой у человека при применении рекомендуемой дозы препарата (в пересчете на AUC).

Когда экспозиции препарата 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;

гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза);

натрия лаурилсульфат;

магния стеарат;

кальция карбоксиметилцеллюлоза (кальция кармеллоза).

Оболочка капсулы:

гипромеллоза;

каррагинан;

калия хлорид;

титана диоксид (E171);

крахмал кукурузный;

воск карнаубский.

Чернила для нанесения надписи на капсуле:

краситель железа оксид красный (E172);

краситель железа оксид желтый (E172);

алюминиевый лак FD&C Blue No. 2 (E132);

воск карнаубский;

шеллак белый;

глицерил моноолеат;

1-бутанол;

спирт этиловый безводный.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке для защиты от света и влаги.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 8 капсул в контурную ячейковую упаковку (блистер) из композиционного материала (полиамид/алюминий/поливинилхлорид) и фольги алюминиевой композиционной (алюминий/сополимер винилхлорида/винилацетата полибутилметакрилат).

7 контурных ячейковых упаковок (блистеров) вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку (промежуточная упаковка), на которую с целью контроля первого вскрытия наклеивают голограммы.

4 промежуточных упаковки помещают в картонную пачку (потребительская упаковка) с контролем первого вскрытия (в виде перфорации).

Размер упаковки: 224 капсулы (4 промежуточных упаковки по 56 капсул).

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении 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

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

тел./факс: + 41 61 68 6880192

www.roche.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Армения

ООО «Акти Групп»

0015, г. Ереван, ул. Дзорапи, д. 70/3, 4 этаж

тел. +374 (91) 79 66 88

e-mail: gayaneh.ghazaryan@gmail.com

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

220030, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 1 этаж, помещение 20

тел. +375 (17) 256 23 08

e-mail: belarus.safety@roche.com

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com / kz.quality@roche.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

www.roche.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000150)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации: 03.03.2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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