

## 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

Адьювантная терапия резектабельного немелкоклеточного рака легких (НМРЛ)

Препарат Алеценза показан к применению у взрослых пациентов с НМРЛ с опухолевой экспрессией киназы анапластической лимфомы (ALK-положительный) в качестве адьювантной терапии после резекции опухоли.

Терапия местно-распространенного или метастатического НМРЛ

Препарат Алеценза показан к применению у взрослых пациентов в качестве монотерапии ALK-положительного местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого.

#### 4.2 Режим дозирования и способ применения

Перед применением препарата Алеценза для 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 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*

### Адъювантная терапия резектабельного НМРЛ

Лечение препаратом Алеценза рекомендуется проводить до прогрессирования заболевания или до развития признаков неприемлемой токсичности, или в течение 2-х лет.

### Терапия местно-распространенного или метастатического НМРЛ

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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Повышение активности АЛТ или АСТ до $>5$ x ВГН, с сопутствующим повышением концентрации общего билирубина $\leq 2$ x ВГН                                | Временно приостановить терапию; дождаться восстановления показателей до исходного уровня или до $\leq 3$ x ВГН, затем возобновить применение препарата в сниженной дозе (см. таблицу 1).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Повышение активности АЛТ или АСТ $>3$ x ВГН, с сопутствующим повышением концентрации общего билирубина $>2$ x ВГН (в отсутствие холестаза или гемолиза) | Следует полностью прекратить терапию препаратом Алеценза.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Брадикардия <sup>a</sup> 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 $\leq 1$ степени (без симптомов) или восстановления частоты сердечных сокращений до $\geq 60$ уд/мин. Необходимо оценить действие сопутствующих препаратов с известной способностью вызывать брадикардию, а также действие антигипертензивных препаратов.<br><br>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 $\leq 1$ степени (без симптомов) или увеличения частоты сердечных сокращений |

|                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                       | <p>до <math>\geq 60</math> 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 степени тяжести брадикардии до <math>\leq 1</math> степени (без симптомов) или увеличения частоты сердечных сокращений до <math>\geq 60</math> уд/мин.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Брадикардия <sup>a</sup> 4 степени тяжести (с жизнеугрожающими последствиями, требующая незамедлительного медицинского вмешательства) | <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 <math>\leq 1</math> степени (без симптомов) или увеличения частоты сердечных сокращений до <math>\geq 60</math> уд/мин при условии постоянного наблюдения в соответствии с клиническими показаниями.</p> <p>При повторном возникновении брадикардии применение препарата Алеценза следует полностью прекратить.</p> |
| Повышение активности КФК $>5$ x ВГН                                                                                                   | Следует временно приостановить терапию препаратом и дождаться восстановления активности КФК до исходного уровня или до $\leq 2.5$ x ВГН, затем возобновить применение препарата в исходной дозе.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Повышение активности КФК $>10$ x ВГН или повторное повышение активности КФК $>5$ x ВГН                                                | Следует временно приостановить терапию препаратом и дождаться восстановления активности КФК до исходного уровня или до $\leq 2.5$ x ВГН, затем возобновить                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                                      |                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                      | применение препарата в сниженной дозе (см. таблицу 1).                                                                                                              |
| Гемолитическая анемия с показателем гемоглобина <10 г/дл ( $\geq 2$ степени тяжести) | Следует временно приостановить терапию до разрешения явления, затем возобновить применение препарата в сниженной дозе (см. таблицу 1) или полностью его прекратить. |

АЛТ = аланинаминотрансфераза; АСТ = аспартатаминотрансфераза; КФК = креатинфосфокиназа; ВГН = верхняя граница нормы

<sup>a</sup> Частота сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекции дозы препарата Алеценза у пациентов  $\geq 65$  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**

##### ИБЛ/пневмонит

В клинических исследованиях (КИ) 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 КИ 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 КИ 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 КИ, зарегистрировано одновременное повышение активности АЛТ или АСТ  $\geq 3$  x ВГН и повышение концентрации общего билирубина  $\geq 2$  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 КИ препарата Алеценза отмечались миалгия или скелетно-мышечная боль, в том числе 3 степени тяжести.

В КИ препарата Алеценза отмечалось повышение активности КФК, в том числе 3 степени тяжести. Медиана времени до возникновения явлений  $\geq 3$  степени тяжести составила 15 дней в рамках КИ (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)  $\geq 50$  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 должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 5 недель после последней дозы препарата. 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 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% ДИ (доверительный интервал)] –  $C_{max}$ : 0.96 [0.88-1.05], площади под кривой «концентрация - время» от нуля до бесконечности ( $AUC_{inf}$ ): 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 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 КИ 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 pH желудка (например, антагонистами H<sub>2</sub>-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 1B1/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 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 КИ 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 должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 5 недель после последней дозы препарата. 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. КИ препарата Алеценза у беременных женщин не проводились. В силу своего механизма действия препарат Алеценза может оказывать повреждающее воздействие на плод.

Пациенткам, которые забеременели в период применения препарата Алеценза или в течение 5 недель после приема последней дозы, следует обратиться к лечащему врачу и проконсультироваться о потенциальном повреждающем воздействии препарата на плод. Половым партнершам пациентов-мужчин, 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

Данные по безопасности, представленные ниже, отражают экспозицию препарата Алеценза у 533 пациентов с резектабельным (n=128) или метастатическим (n=405) ALK-положительным НМРЛ. Пациенты получали препарат Алеценза в рекомендованной дозе 600 мг два раза в сутки. В КИ фазы II (NP28761 и NP28673) у 253 пациентов с метастатическим НМРЛ медиана длительности экспозиции составила 11.2 месяца. В КИ фазы III (BO28984) у 152 пациентов с метастатическим НМРЛ медиана длительности экспозиции составила 28.1 месяца. В КИ фазы III (BO40336) у 128 пациентов, получавших препарат Алеценза в качестве адъювантной терапии резектабельного НМРЛ, медиана длительности экспозиции составила 23.9 месяцев.

Среди всех КИ наиболее частыми ( $\geq 20\%$ ) нежелательными реакциями были запор (38.6%), миалгия (34.9%, включая миалгию и скелетно-мышечную боль), отеки (28.5%, включая периферический, генерализованный отек век и периорбитальный отек, отек лица; локализованный отек и периферическая отечность, припухлость лица, губ, суставов, век), повышение концентрации билирубина (25.1%, включая повышение концентрации билирубина в крови, гипербилирубинемия, повышение концентрации конъюгированного билирубина и повышение концентрации неконъюгированного билирубина), повышение активности АСТ (22.7%), анемия (22.3%, включая анемию, нормохромную нормоцитарную анемию, снижение гемоглобина и случаи, предполагающие развитие гемолитической анемии), повышение активности АЛТ (20.1%) и сыпь (20.1%, включая

сыпь, макуло-папулезную сыпь, акнеiformный дерматит, эритему, генерализованную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь, макулезную сыпь, эксфолиативную сыпь и эритематозную сыпь).

#### Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 3 представлены нежелательные реакции, представленные в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA отмечавшиеся в следующих КИ: NP28761, NP28673, BO28984 и BO40336. 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 КИ (NP28761, NP28673, BO28984 и BO40336)

| Нежелательные реакции (MedDRA)                                                        | Алеценза<br>N= 533         |                            |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------------|
| Класс систем органов                                                                  | Все степени тяжести<br>(%) | 3-4 степень тяжести<br>(%) | Категория частоты<br>(все степени тяжести) |
| <b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>                             |                            |                            |                                            |
| Анемия <sup>1</sup>                                                                   | 22.3                       | 3.4                        | очень часто                                |
| Гемолитическая анемия <sup>2,**</sup>                                                 | 3.1                        | 0                          | часто                                      |
| <b>Нарушения со стороны нервной системы</b>                                           |                            |                            |                                            |
| Дисгевзия <sup>3</sup>                                                                | 7.3                        | 0.2                        | часто                                      |
| <b>Нарушения со стороны органа зрения</b>                                             |                            |                            |                                            |
| Расстройства зрения <sup>4</sup>                                                      | 9.2                        | 0                          | часто                                      |
| <b>Нарушения со стороны сердца</b>                                                    |                            |                            |                                            |
| Брадикардия <sup>5</sup>                                                              | 11.1                       | 0                          | очень часто                                |
| <b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b> |                            |                            |                                            |
| ИБЛ/ пневмонит                                                                        | 1.3                        | 0.4                        | часто                                      |
| <b>Нарушения со стороны метаболизма и питания</b>                                     |                            |                            |                                            |
| Гиперурикемия <sup>6</sup>                                                            | 3.4                        | 0                          | часто                                      |
| <b>Желудочно-кишечные нарушения</b>                                                   |                            |                            |                                            |
| Запор                                                                                 | 38.6                       | 0.4                        | очень часто                                |
| Тошнота                                                                               | 17.4                       | 0.4                        | очень часто                                |
| Диарея                                                                                | 17.4                       | 0.9                        | очень часто                                |

|                                                                        |      |      |             |
|------------------------------------------------------------------------|------|------|-------------|
| Рвота                                                                  | 12.0 | 0.2  | очень часто |
| Стоматит <sup>7</sup>                                                  | 3.8  | 0.2  | часто       |
| <b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>              |      |      |             |
| Повышение концентрации билирубина <sup>8</sup>                         | 25.1 | 3.4  | очень часто |
| Повышение активности АСТ                                               | 22.7 | 3.0  | очень часто |
| Повышение активности АЛТ                                               | 20.1 | 3.2  | очень часто |
| Повышение активности ЩФ**                                              | 10.9 | 0.2  | часто       |
| Лекарственно-индуцированное поражение печени <sup>9</sup>              | 0.6  | 0.6  | нечасто     |
| <b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>                    |      |      |             |
| Сыпь <sup>10</sup>                                                     | 20.1 | 1.1  | очень часто |
| Реакция фоточувствительности                                           | 8.3  | 0.2  | часто       |
| <b>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</b> |      |      |             |
| Миалгия <sup>11</sup>                                                  | 34.9 | 0.9  | очень часто |
| Повышение активности КФК в крови                                       | 19.1 | 4.3  | очень часто |
| <b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>                |      |      |             |
| Повышение концентрации креатинина в крови                              | 9.8  | 0.8* | часто       |
| Острая почечная недостаточность                                        | 0.9  | 0.8* | нечасто     |
| <b>Общие нарушения и реакции в месте введения</b>                      |      |      |             |
| Отеки <sup>12</sup>                                                    | 28.5 | 0.8  | очень часто |
| <b>Лабораторные и инструментальные данные</b>                          |      |      |             |
| Увеличение массы тела                                                  | 12.8 | 0.8  | Очень часто |

\* включая одно явление 5 степени тяжести (в рамках терапии метастатического заболевания)

\*\* данные явления также отмечались при пострегистрационном применении

<sup>1</sup> включая случаи анемии, снижения уровня гемоглобина, нормохромной нормоцитарной анемии

<sup>2</sup> случаи гемолитической анемии отмечались у 4 пациентов в исследовании BO40336 (N=128)

<sup>3</sup> включая случаи дисгевзии, гипогевзии и нарушения вкусовых восприятий

- <sup>4</sup> включая случаи нечеткости зрения, нарушения зрения, плавающих помутнений в стекловидном теле, снижения остроты зрения, астиопии, диплопии, светобоязни и фотопсии
- <sup>5</sup> включая случаи брадикардии и синусовой брадикардии
- <sup>6</sup> включая случаи гиперурикемии и повышение концентрации мочевой кислоты в крови
- <sup>7</sup> включая случаи стоматита и язвенного стоматита
- <sup>8</sup> включая случаи повышения концентрации билирубина в крови, гипербилирубинемии, повышения концентрации конъюгированного билирубина и повышения концентрации неконъюгированного билирубина
- <sup>9</sup> включая двух пациентов 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
- <sup>10</sup> включая случаи сыпи, макуло-папулезной сыпи, акнеiformного дерматита, эритемы, генерализованной сыпи, папулезной сыпи, зудящей сыпи, макулезной сыпи, эксфолиативной сыпи и эритематозной сыпи
- <sup>11</sup> включая случаи миалгии, скелетно-мышечной боли и артралгии
- <sup>12</sup> включая случаи периферического отека, отека, генерализованного отека, отека век, периорбитального отека, отека лица, локализованного отека, периферической отечности, припухлости лица, припухлости губ, припухлости сустава, припухлости век.

### Описание отдельных нежелательных реакций

Профиль безопасности препарата Алеценза в целом был сходным в рамках КИ (ВО40336, ВО28984, NP28761 и NP28673). Значимые различия между исследованиями описаны ниже.

#### *ИБЛ/пневмонит*

При применении препарата Алеценза случаи ИБЛ/пневмонита отмечались у 1.3% пациентов в рамках КИ.

У 0.4% пациентов наблюдались явления 3 степени тяжести и у 0.9% пациентов явления привели к прекращению терапии. Случаев ИБЛ/пневмонита с летальным исходом ни в одном из КИ не было.

#### *Гепатотоксичность*

В рамках КИ у 0.6% пациентов отмечалось задокументированное лекарственное поражение печени (включая 2 пациентов, у которых сообщалось о лекарственно-индуцированном поражении печени и 1 пациента, с повышением активности АСТ и АЛТ 4 степени тяжести с лекарственно-индуцированным поражением печени, подтвержденном результатами биопсии). Повышение активности АСТ и АЛТ отмечалось у 22.7% и 20.1% пациентов, получавших препарат Алеценза, в рамках КИ. Большинство явлений были 1 и 2 степеней тяжести; явления  $\geq 3$  степени тяжести наблюдались у 3.0% 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 2.3% и 3.6% пациентов, соответственно) или снижения дозы препарата Алеценза (у 1.7% и 1.5%, соответственно). Повышение активности АСТ и АЛТ приводило к прекращению терапии препаратом Алеценза у 1.1% и 1.3% пациентов, соответственно.

Повышение концентрации общего билирубина отмечалось в рамках КИ у 25.1% пациентов, получавших терапию препаратом Алеценза, в рамках КИ. Большинство явлений были 1 и 2 степеней тяжести; явления  $\geq 3$  степени тяжести наблюдались у 3.4% пациентов. Данные явления обычно развивались в течение первых трех месяцев терапии, были как правило преходящими; большинство явлений разрешались после коррекции дозы. У 7.7% пациентов повышение концентрации билирубина приводило к коррекции дозы и к прекращению терапии препаратом Алеценза у 1.5% пациентов. Одновременное повышение активности АЛТ или АСТ  $\geq 3$  x ВГН и повышение концентрации общего билирубина  $\geq 2$  x ВГН при нормальной активности ЩФ отмечалось у одного пациента в КИ препарата Алеценза.

#### *Брадикардия*

Случаи брадикардии отмечались у 11.1% пациентов, получавших препарат Алеценза в рамках КИ. Все явления были 1 или 2 степени тяжести. У 102 из 521 пациента (19.6%) с доступной серией ЭКГ после приема препарата Алеценза частота сердечных сокращений составляла  $< 50$  уд/мин.

#### *Тяжелая миалгия и повышение активности КФК*

Сообщения о миалгии (34.9%), включавшие миалгию (24.0%), артралгию (16.1%) и скелетно-мышечную боль (0.9%) регистрировались у пациентов, получавших препарат Алеценза в рамках КИ. Большинство явлений были 1 или 2 степени тяжести, у 0.9% пациентов наблюдались явления 3 степени тяжести. 1.7% пациентов потребовалась коррекция дозы в связи с данными явлениями.

Повышение активности КФК отмечалось у 55.6% из 491 пациентов с доступными лабораторными данными, получавших препарат Алеценза в рамках КИ. Частота повышения активности КФК  $\geq 3$  степени тяжести составила 5.5%; при этом медиана времени до возникновения явления составила 15 дней. Коррекция дозы препарата Алеценза потребовалась у 5.3% пациентов с повышением активности КФК.

#### *Гемолитическая анемия*

Случаи гемолитической анемии наблюдались у 3.1% пациентов, получавших препарат Алеценза в рамках КИ. Данные случаи были 1 или 2 степени тяжести (несерьезные) и не приводили к прекращению лечения.

#### *Отклонения со стороны лабораторных показателей*

У пациентов, получавших препарат Алеценза в рамках КИ (NP28761, NP28673, BO28984 и BO40336) наблюдались следующие отклонения со стороны лабораторных показателей (см. таблицу 4 ниже).



Таблица 4. Отклонения со стороны ключевых лабораторных показателей, связанные с терапией препаратом Алеценза

| Показатель                                                  | Алектиниб<br>N=533* |                          |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|
|                                                             | Все степени (%)     | 3-4 степень тяжести (%)° |
| <b>Биохимия</b>                                             |                     |                          |
| Повышение концентрации креатинина в крови                   | 46.3                | 1.7                      |
| Повышение активности АСТ                                    | 63.0                | 3.4                      |
| Повышение активности АЛТ                                    | 45.3                | 4.2                      |
| Повышение активности КФК в крови                            | 55.6                | 5.5                      |
| Повышение концентрации билирубина в крови                   | 54.1                | 4.0                      |
| Повышение активности ЩФ в крови                             | 54.5                | 0.2                      |
| Повышение концентрации мочевой кислоты в крови <sup>#</sup> | 30.5                | 0                        |
| <b>Гематология</b>                                          |                     |                          |
| Снижение гемоглобина                                        | 64.4                | 4.4                      |

Примечание: лабораторные отклонения определялись с учетом нормальных значений по классификации NCI CTCAE (Национального института рака National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events), версия 5.0

° отклонений лабораторных показателей 5 степени тяжести не наблюдалось

\*Пациенты без оценки лабораторных показателей после исходного уровня были исключены; n=525 для показателя креатинина в крови, АСТ, АЛТ, ЩФ в крови и гемоглобина; n = 491 для показателя КФК в крови

<sup>#</sup> данные по мочевой кислоте доступны из исследования ВО40336, n=128.

#### 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](mailto:admin@pharm.am)

[www.pharm.am](http://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](mailto:rcpl@rceth.by)

[www.rceth.by](http://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 (7172) 235 135

e-mail: [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz)

[www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

*Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

тел. 8 (800) 550 99 03 «горячая линия»

e-mail: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

[www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

#### **4.9 Передозировка**

В рамках КИ 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

##### *Адьювантная терапия резектабельного ALK-положительного НМРЛ*

Эффективность препарата Алеценза в качестве адьювантной терапии пациентов с ALK-положительным НМРЛ после полной резекции опухоли была установлена в глобальном рандомизированном открытом КИ фазы III (BO40336; ALINA). Критериями включения в исследование было наличие заболевания стадии IB (размер опухоли  $\geq 4$  см) – IIIA по классификации Союза международного контроля рака/Американского объединенного комитета по раку (Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer, UICC/AJCC) 7-го издания и ALK-положительный статус, что определялось локально с помощью теста на ALK, одобренного FDA или с маркировкой CE, или централизованно с помощью иммуногистохимического (ИГХ) анализа Ventana на ALK (D5F3).

Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения препарата Алеценза или химиотерапии на основе препаратов платины после резекции опухоли. Рандомизация проводилась по следующим стратификационным факторам: раса (азиатского или не азиатского происхождения) и стадия заболевания (IB, II и IIIA). Препарат Алеценза применяли в рекомендованной дозе 600 мг два раза в сутки в течение 2 лет или до прогрессирования заболевания, или до развития признаков неприемлемой токсичности. Химиотерапию на основе препаратов платины вводили внутривенно в течение 4-х циклов, продолжительность каждого цикла составила 21 день по следующим схемам:

- Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> в дни 1 и 8
- Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + гемцитабин 1250 мг/м<sup>2</sup> в дни 1 и 8
- Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в день 1

При непереносимости схемы терапии на основе цисплатина вводили карбоплатин в комбинации с препаратами по схемам, описанным выше, в дозе для достижения AUC 5 мг/мл/мин или 6 мг/мл/мин.

Первичной конечной точкой по эффективности была выживаемость без признаков заболевания (ВБПЗ) по оценке исследователя. ВБПЗ определяли с даты рандомизации до даты возникновения первого задокументированного рецидива заболевания, новый первичный НМРЛ или смерть по любой причине, в зависимости от того, что произойдет раньше. Вторичными и поисковыми конечными точками по эффективности были общая выживаемость (ОВ) и время до рецидива в центральной нервной системе (ЦНС) или смерти (ЦНС-ВБПЗ).

Всего в исследовании было изучено 257 пациентов, 130 пациентов были рандомизированы в группу препарата Алеценза и 127 пациентов – в группу химиотерапии. В целом медиана возраста составила 56 лет (диапазон 26-87), 24% были в возрасте  $\geq 65$  лет, 52% были женского пола, 56% - азиатского происхождения, 60% - никогда не курили, у 53% пациентов статус ECOG-PS (показатель общего состояния пациента по шкале Восточной объединенной онкологической группы) составил 0, у 10% пациентов была IB стадия заболевания, у 36% пациентов - II стадия, у 54% - IIIA стадия.

В исследовании ALINA было продемонстрировано статистически и клинически значимое улучшение по показателю ВБПЗ у пациентов, получавших препарат Алеценза, по сравнению с пациентами, получавшими химиотерапию, в популяции со стадией заболевания II-IIIА и IB-IIIА (популяция в соответствии с назначенным лечением - ITT). Данные по ОВ были незрелыми на момент анализа ВБПЗ; число всех зарегистрированных случаев смерти составило 2.3%. Медиана длительности наблюдения за выживаемостью

составила 27.8 месяцев в группе терапии препаратом Алеценза и 28.4 месяцев в группе химиотерапии.

Результаты эффективности по показателю ВБПЗ обобщены в таблице 5, на Рисунках 1 и 2.

Таблица 5. Результаты по показателю ВБПЗ согласно оценке исследователя в КИ ALINA

| Показатель<br>эффективности                               | Популяция со стадией<br>заболевания II-IIIА |                           | ITT популяция        |                           |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|
|                                                           | Алеценза<br>N=116                           | Химиотерап<br>ия<br>N=115 | Алеценза<br>N=130    | Химиотерап<br>ия<br>N=127 |
| Число явлений ВБПЗ<br>(%)                                 | 14 (12.1)                                   | 45 (39.1)                 | 15 (11.5)            | 50 (39.4)                 |
| Медиана ВБПЗ, месяцы<br>(95% ДИ)                          | НО<br>(НО, НО)                              | 44.4<br>(27.8, НО)        | НО<br>(НО, НО)       | 41.3<br>(28.5, НО)        |
| Стратифицированное<br>ОР<br>(95% ДИ)*                     | 0.24<br>(0.13, 0.45)                        |                           | 0.24<br>(0.13, 0.43) |                           |
| Значение р (лог-<br>ранковый критерий)*                   | <0.0001                                     |                           | <0.0001              |                           |
| Частота 2-х летнего<br>периода без явлений, %<br>(95% ДИ) | 93.8<br>(89.4, 98.3)                        | 63.0<br>(53.3, 72.7)      | 93.6<br>(89.4, 97.9) | 63.7<br>(54.6, 72.9)      |
| Частота 3-х летнего<br>периода без явлений, %<br>(95% ДИ) | 88.3<br>(80.8, 95.8)                        | 53.3<br>(42.3, 64.2)      | 88.7<br>(81.8, 95.6) | 54.0<br>(43.7, 64.2)      |

ДИ =доверительный интервал; НО = не поддается оценке; ОР = отношение рисков; \*стратифицировано по расе при стадии заболевания II-IIIА, стратифицировано по расе и стадии заболевания при стадии заболевания IB-IIIА.

Рисунок 1. Кривая Каплана-Майера по оценке показателя ВБПЗ в популяции со стадией заболевания II-IIIА

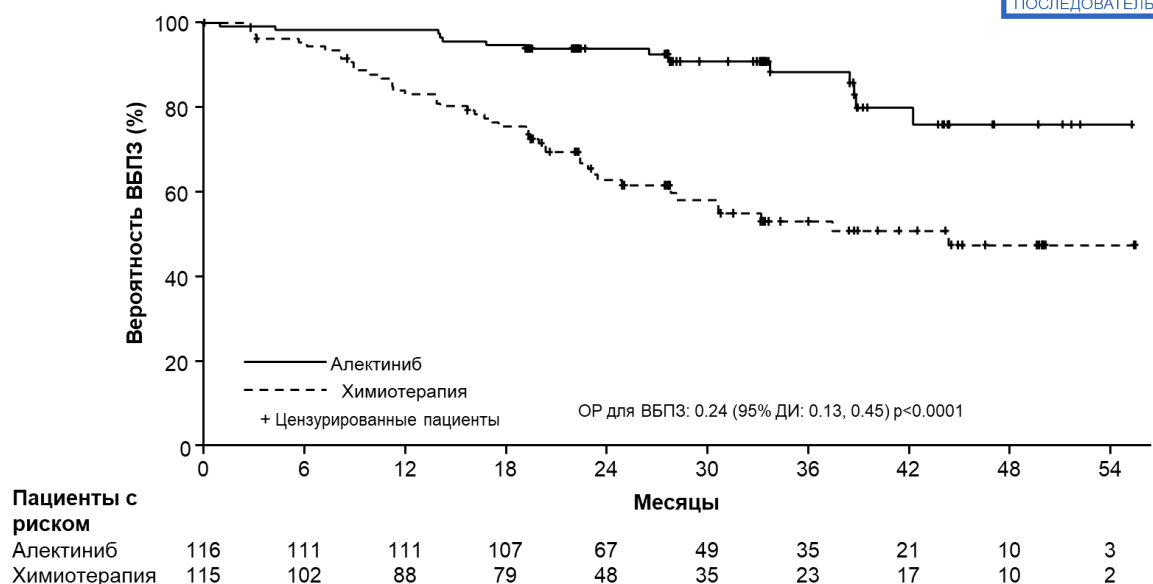
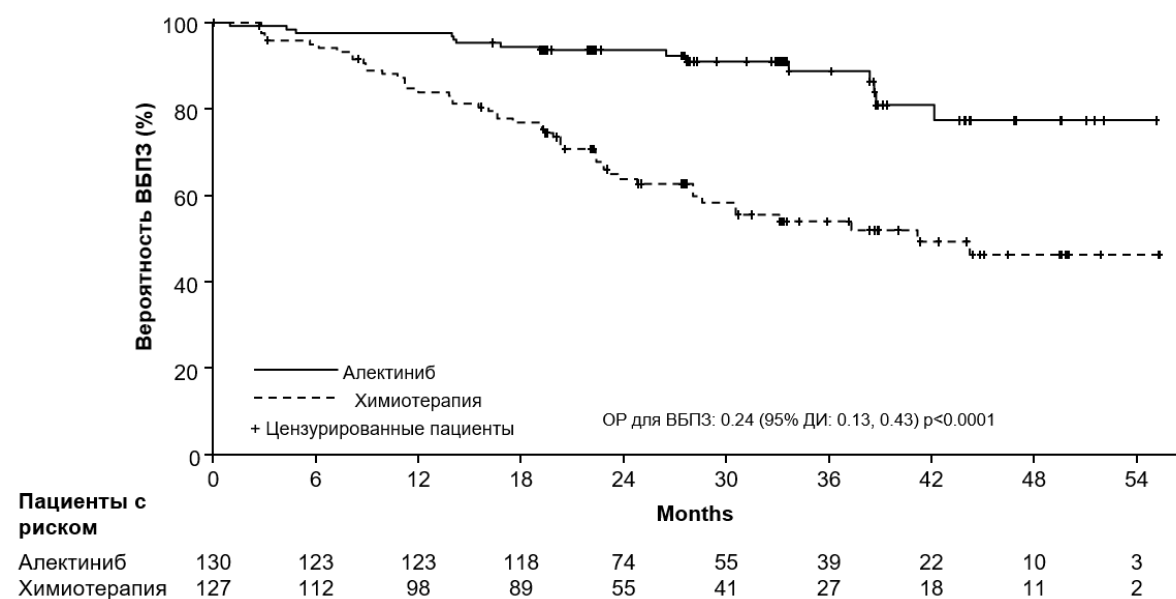


Рисунок 2. Кривая Каплана-Майера по оценке показателя ВБПЗ в ИТТ популяции



Поисковый анализ эффективности по показателю ЦНС-ВБПЗ для пациентов, получавших препарат Алеценза по сравнению с пациентами, получавшими химиотерапию, показал ОР 0.22 (95% ДІ: 0.08, 0.58) в ИТТ популяции. Поисковый анализ очагов рецидива выявил долю пациентов с вовлечением головного мозга на момент рецидива заболевания, которая составила 4 пациента (3.1%) в группе препарата Алеценза и 14 пациентов (11.0%) в группе химиотерапии в ИТТ популяции.

*Терапия местно-распространенного или метастатического ALK-положительного НМРЛ*  
Пацыенты, ранее не получавшыя леченне

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 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 (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 6, кривая Каплана-Мейера по оценке показателя ВБП исследователем и независимым наблюдательным комитетом (ННК) представлены на Рисунках 3 и 4.

Таблица 6. Резюме результатов оценки эффективности в исследовании BO28984

|                                               | <b>Кризотиниб</b><br><b>N=151</b> | <b>Алеценза</b><br><b>N=152</b> |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| <b>Медиана продолжительности последующего</b> | 17.6                              | 18.6                            |

|                                                                                                                                                                       | <b>Кризотиниб</b><br><b>N=151</b>    | <b>Алеценза</b><br><b>N=152</b>    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| <b>наблюдения (месяцы)</b>                                                                                                                                            | (0.3-27.0)                           | (0.5-29.0)                         |
| <b>Первичные параметры эффективности</b>                                                                                                                              |                                      |                                    |
| ВБП (Иссл.)<br>Количество пациентов, у которых произошло событие, n (%)<br>Медиана (месяцы)<br>[95% ДИ]                                                               | 102 (68%)<br><br>11.1<br>[9.1; 13.1] | 62 (41%)<br><br>НО<br>[17.7; НО]   |
| ОР<br>[95% ДИ]<br>Значение p, стратифицированный лог-ранговый критерий                                                                                                | 0.47<br>[0.34; 0.65]<br>p <0.0001    |                                    |
| <b>Вторичные параметры эффективности</b>                                                                                                                              |                                      |                                    |
| ВБП (ННК)*<br>Количество пациентов, у которых произошло событие, n (%)<br>Медиана (месяцы)<br>[95% ДИ]                                                                | 92 (61%)<br><br>10.4<br>[7.7; 14.6]  | 63 (41%)<br><br>25.7<br>[19.9; НО] |
| ОР<br>[95% ДИ]<br>Значение p, стратифицированный лог-ранговый критерий                                                                                                | 0.50<br>[0.36; 0.70]<br>p <0.0001    |                                    |
| Время до прогрессирования в ЦНС (ННК)*<br>(без предшествующего системного прогрессирования заболевания)**<br>Количество пациентов, у которых произошло событие, n (%) | 68 (45%)                             | 18 (12%)                           |
| ОР в зависимости от этиологии<br>[95% ДИ]<br>Значение p, стратифицированный лог-ранговый критерий                                                                     | 0.16<br>[0.10; 0.28]<br>p <0.0001    |                                    |
| Совокупная частота прогрессирования в ЦНС за 12 месяцев, % (ННК)<br>[95% ДИ]                                                                                          | 41.4%<br>[33.2; 49.4]                | 9.4%<br>[5.4; 14.7]                |
| ЧОО (Иссл.)*,***<br>Пациенты, ответившие на лечение, n (%)<br>[95% ДИ]                                                                                                | 114 (75.5%)<br>[67.8; 82.1]          | 126 (82.9%)<br>[76.0; 88.5]        |



|                                                                                          | <b>Кризотиниб</b><br><b>N=151</b> | <b>Алеценза</b><br><b>N=152</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| Общая выживаемость*                                                                      |                                   |                                 |
| Количество пациентов, у которых произошло событие, n (%)*                                | 40 (27%)                          | 35 (23%)                        |
| Медиана (месяцы)                                                                         | НО                                | НО                              |
| [95% ДИ]                                                                                 | [НО; НО]                          | [НО; НО]                        |
| ОР                                                                                       | 0.76                              |                                 |
| [95% ДИ]                                                                                 | [0.48; 1.20]                      |                                 |
| Длительность ответа (Иссл.)                                                              | n=114                             | n=126                           |
| Медиана (месяцы)                                                                         | 11.1                              | НО                              |
| [95% ДИ]                                                                                 | [7.9; 13.0]                       | [НО; НО]                        |
| ЧОО в ЦНС у пациентов с наличием измеримых метастазов в ЦНС на начало исследования       | n=22                              | n=21                            |
| Пациенты, ответившие на лечение ЦНС, n (%)                                               | 11 (50.0%)                        | 17 (81.0%)                      |
| [95% ДИ]                                                                                 | [28.2; 71.8]                      | [58.1; 94.6]                    |
| ПО в ЦНС, n (%)                                                                          | 1 (5%)                            | 8 (38%)                         |
| ДО в ЦНС, медиана (месяцы)                                                               | 5.5                               | 17.3                            |
| [95% ДИ]                                                                                 | [2.1; 17.3]                       | [14.8; НО]                      |
| ЧОО в ЦНС у пациентов с исходным наличием измеримых и неизмеримых метастазов в ЦНС (ННК) | n=58                              | n=64                            |
| Пациенты, ответившие на лечение ЦНС, n (%)                                               | 15 (25.9%)                        | 38 (59.4%)                      |
| [95% ДИ]                                                                                 | [15.3; 39.0]                      | [46.4; 71.5]                    |
| ПО в ЦНС, n (%)                                                                          | 5 (9%)                            | 29 (45%)                        |
| ДО в ЦНС, медиана (месяцы)                                                               | 3.7                               | НО                              |
| [95% ДИ]                                                                                 | [3.2; 6.8]                        | [17.3; НО]                      |

\* Ключевые вторичные конечные точки иерархического тестирования

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

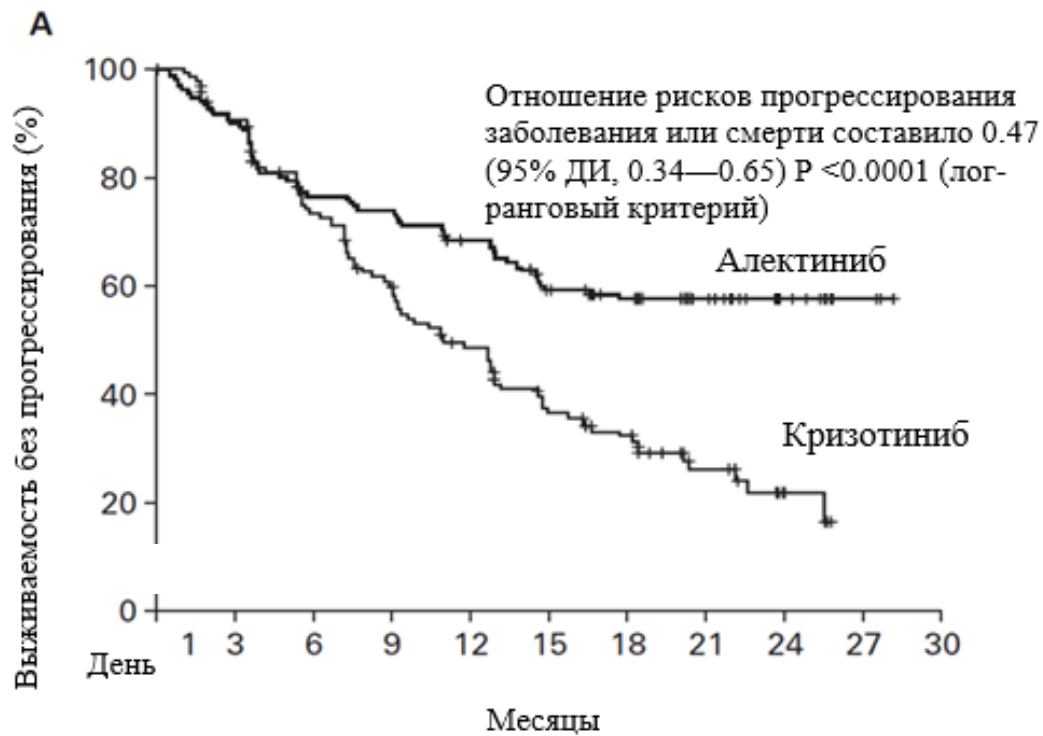
\*\*\* Полный ответ на терапию достигнут у 2 пациентов в группе кризотиниба и у 6 пациентов в группе алеценза

ПО = полный ответ; ДО = длительность ответа; Иссл. = исследователь; ЧОО = частота объективного ответа

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.

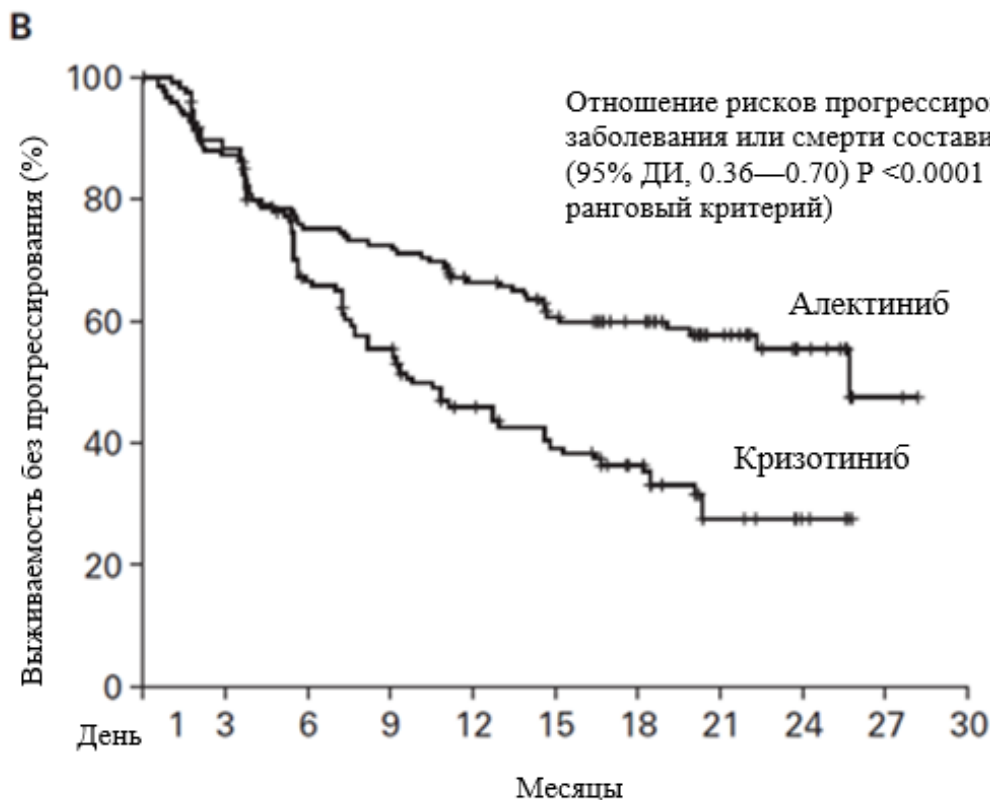
Рисунок 3. Кривая Каплана-Майера по оценке показателя ВБП исследователем в КИ ВО28984



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 4. Кривая Каплана-Майера по оценке показателя ВБП согласно ННК в КИ  
 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 |

#### 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 АЛК-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 7. Резюме результатов оценки эффективности в исследовании NP28761

|                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>NP28761</b><br><b>Алеценза 600 мг,</b><br><b>2 раза/сутки</b><br><b>N=87</b>     |
| <b>Медиана продолжительности последующего наблюдения (месяцы)</b>                                                                                                                                                                                                      | 17<br>(1-29)                                                                        |
| <b>Первичные параметры эффективности</b><br>ЧОО (ННК) в популяции ПОО<br>Пациенты, ответившие на лечение, n (%)<br>[95% ДИ]                                                                                                                                            | n=67 <sup>a</sup><br>35 (52.2%)<br>[39.7; 64.6]                                     |
| <b>Вторичные параметры эффективности</b><br>ДО (ННК)<br>Количество пациентов, у которых произошло событие, n (%)<br>Медиана (месяцы)<br>[95% ДИ]<br>ВБП (ННК)<br>Количество пациентов, у которых произошло событие, n (%)<br>Медиана длительности (месяцы)<br>[95% ДИ] | n=35<br>20 (57.1%)<br>14.9<br>[6.9; НО]<br>n=87<br>58 (66.7%)<br>8.2<br>[6.3; 12.6] |
| <b>Поисковые параметры эффективности</b><br>ЧКЗ (ННК) в ПОО популяций <sup>b</sup><br>ПО+ЧО+СЗ <sup>c</sup><br>[95% ДИ]                                                                                                                                                | n=67 <sup>a</sup><br>53 (79.1%)<br>[67.4; 88.1]                                     |

ЧКЗ = частота контроля заболевания; ПОО = поддающиеся оценке ответы; ЧО = частичный ответ; СЗ = стабильное заболевание

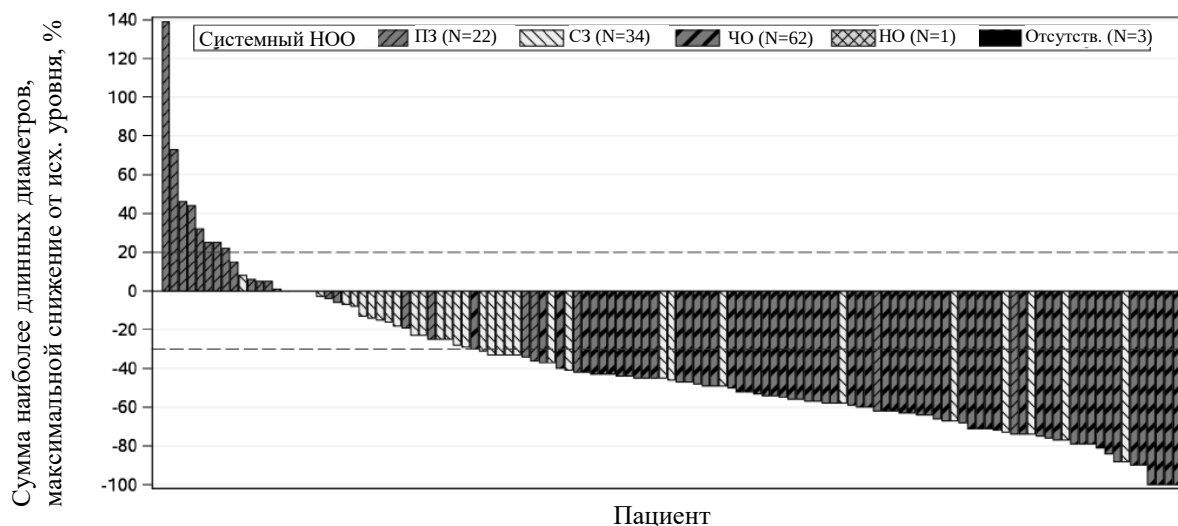
<sup>a</sup> По оценке ННК, у 20 пациентов не было измеряемого заболевания на начало исследования, и поэтому их не включали в популяцию, ПОО по заключению ННК

<sup>b</sup> Поисковый анализ определялся после закрытия базы данных

<sup>c</sup> 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 5, у большинства пациентов отмечалось уменьшение размеров опухоли (соответствующих определенным целевым очагам) по оценке ННК согласно RECIST 1.1.

Рисунок 5. Каскадная диаграмма, отражающая наилучшее изменение от исходного уровня суммы наиболее длинных диаметров целевых очагов, с заштрихованным ННО (ННК) в исследовании NP28761



ПД = прогрессирование заболевания

### Качество жизни

Из проанализированных пунктов, связанных с качеством жизни (QLQ-C30 и QLQ-LC13), клинически значимые улучшения (изменение от исходного уровня  $\geq 10$  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 Аلعенза 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 8. Краткий обзор результатов оценки эффективности в исследовании NP28673

|                                                                   | <b>NP28673</b><br><b>Алеценза 600 мг,</b><br><b>2 раза/сутки</b><br><b>N=138</b> |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Медиана продолжительности последующего наблюдения (месяцы)</b> | 21<br>(1-30)                                                                     |
| <b>Первичные параметры эффективности</b>                          |                                                                                  |
| ЧОО (ННК) в популяции ПОО                                         | n=122 <sup>a</sup>                                                               |
| 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]                                                                     |
| <b>Вторичные параметры эффективности</b>                          |                                                                                  |
| 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]        |
| <b>Поисковые параметры эффективности</b>                 |                    |
| ЧКЗ (ННК) в ПОО популяции <sup>b</sup>                   | N=122 <sup>a</sup> |
| ПО+ЧО+СЗ <sup>c</sup>                                    | 96 (78.7%)         |
| [95% ДИ]                                                 | [70.4; 85.6]       |

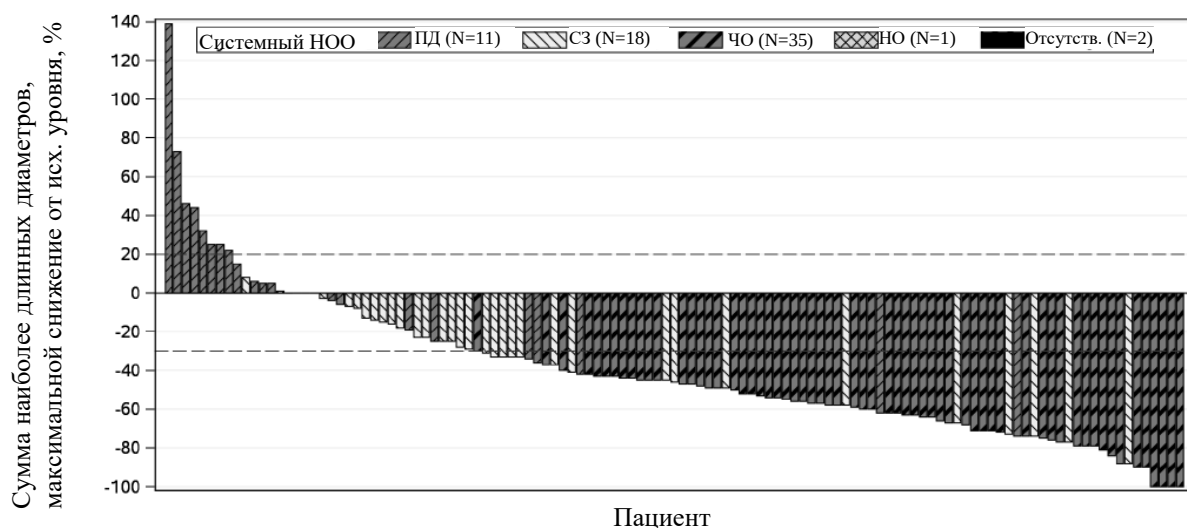
<sup>a</sup> По оценке ННК, у 16 пациентов не было измеряемого заболевания на начало исследования, и поэтому их не включали в популяцию, ПОО по заключению ННК

<sup>b</sup> Поисковый анализ определялся после закрытия базы данных

<sup>c</sup> ЧКЗ рассчитывалась с включением всех пациентов, у которых был достигнут НОО СЗ (минимальная продолжительность 5 недель согласно правилам НКК)

Как показано на каскадной диаграмме на Рисунке 6, у большинства пациентов отмечалось уменьшение размеров опухоли (соответствующих определенным целевым очагам) по оценке ННК согласно RECIST 1.1.

Рисунок 6. Каскадная диаграмма, отражающая наилучшее изменение от исходного уровня суммы наиболее длинных диаметров целевых очагов, с заштрихованным НОО (ННК) в исследовании NP28673



ПД = прогрессирование заболевания

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 исследования фазы II NP28673 и NP28761, представлен в таблице ниже.

Таблица 9. Резюме объединенного анализа конечных точек по ЦНС в исследованиях NP28761 и NP28673

| Параметры в отношении ЦНС (NP28761 и NP28673)         | Алеценза 600 мг, 2 раза<br>в сутки |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Пациенты с исходно измеримыми очагами в ЦНС</b>    | 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%)                         |
| <b>ЧКЗ в ЦНС (ННК)</b>                                |                                    |
| ПО+ЧО+СЗ <sup>a</sup>                                 | 45 (90.0%)                         |
| [95% ДИ]                                              | [78.2; 96.7]                       |
| <b>ДО в ЦНС (ННК)</b>                                 | n=32                               |
| Количество пациентов, у которых произошло событие (%) | 18 (56.3%)                         |
| Медиана (месяцы)                                      | 11.1                               |
| [95% ДИ]                                              | [7.6; NO]                          |

<sup>a</sup>ЧКЗ рассчитывалась с включением всех пациентов, у которых был достигнут 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%. ЧО со стороны ЦНС не может быть установлен при не измеримых очагах в ЦНС согласно критериям RECIST. ЧКЗ 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 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/препарат в равновесном состоянии = 0.399.

#### Элиминация

У здоровых добровольцев после однократного перорального применения  $^{14}\text{C}$ -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;  $AUC_{\text{inf}}$  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  $\geq 2.6$  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](http://www.roche.com)

**7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Республика Армения*

ООО «Акти Груп»

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

тел. +374 (91) 79 66 88

е-mail: [gayaneh.ghazaryan@gmail.com](mailto:gayaneh.ghazaryan@gmail.com)

*Республика Беларусь*

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

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

тел. +375 740 740 97 41

е-mail: [belarus.safety@roche.com](mailto:belarus.safety@roche.com)

*Республика Казахстан*

ТОО «Рош Казахстан»

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

тел. +7 (727) 321 24 24

е-mail: [kz.safety@roche.com](mailto:kz.safety@roche.com) / [kaz.quality@roche.com](mailto:kaz.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

е-mail: [moscow.reception@roche.com](mailto:moscow.reception@roche.com)

**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/>.