

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ АЛУНБРИГ® VS. КРИЗОТИНИБ

Алунбриг® показан для монотерапии взрослых пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (**НМРЛ**), положительным на киназу анапластической лимфомы (**АЛК-положительный**), ранее не получавших АЛК ингибитор*.

*Общая характеристика лекарственного препарата АЛУНБРИГ®, Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг, 90 мг и 180 мг, РК-ЛС-5№024244, РК-ЛС-5№024245, РК-ЛС-5№024246 от 06.08.2019 до 06.08.2024.



Краткое резюме:

АЛУНБРИГ® имеет управляемый профиль безопасности: наиболее частые ($\geq 25\%$) нежелательные явления любой степени тяжести в исследовании ALTA-1L включали диарею, повышение уровня КФК в крови, кашель, артериальную гипертензию, тошноту и повышенный АСТ¹.

ПРИ ЭТОМ АЛУНБРИГ®:

АЛУНБРИГ® обеспечивает лучший системный ответ по сравнению с кризотинибом²:

Лучшая ВБП:

риск прогрессирования заболевания или

СМЕРТИ НА

51%

НИЖЕ²

HR=0,49; P<0,0001

АЛУНБРИГ® обеспечивает лучший интракраниальный ответ по сравнению с кризотинибом²:

Лучшая интракраниальная ВБП:

риск прогрессирования заболевания или смерти у пациентов с любыми метастазами в головной мозг на исходном

УРОВНЕ НА

69%

НИЖЕ²

HR=0,31; P<0,0001

ВБП = выживаемость без прогрессирования; HR = hazard ratio = отношение рисков

1. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib vs crizotinib in ALK inhibitor-naive advanced ALK+ NSCLC: updated results from the phase 3 ALTA-1L trial. Oral presentation at ESMO Asia Congress; November 22-24, 2019; Singapore. LBA-1. 2. ALUNBRIG (brigatinib). Summary of Product Characteristics.

АЛУНБРИГ® ДЕМОНСТРИРУЕТ УПРАВЛЯЕМЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ¹

Нежелательные явления (НЯ), возникшие на фоне лечения, о которых сообщалось более чем у 20% всех пациентов или которые различались между группами более чем на 5 процентных пунктов¹:

НЯ	АЛУНБРИГ® n=136		Кризотиниб n=137	
	Любая степень	≥3 степени	Любая степень	≥3 степени
Количество пациентов, %				
Диарея	52	2	56	3
Кашель	35	0	20	0
Гипертония	32	12	8	3
Тошнота	30	2	58	3
Рвота	21	1	44	2
Одышка	21	2	20	4
Общая слабость	19	0	23	1
Запор	18	0	42	0
Зуд	18	1	5	1
Сыпь	15	0	3	0
Снижение аппетита	9	1	19	3
Акнеформный дерматит	9	0	2	0
Диспепсия	8	0	16	1
Брадикардия	8	1	15	0
Периферический отек	7	1	45	1
Носовое кровотечение	7	0	0	0



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

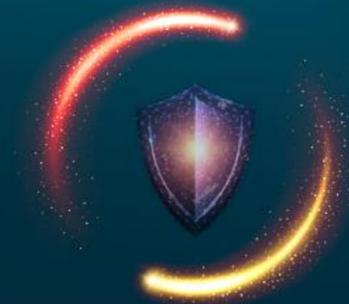
- Наиболее частые (≥25%) НЯ любой степени тяжести в исследовании ALTA-1L включали диарею, повышение уровня КФК в крови, кашель, артериальную гипертензию, тошноту и повышение уровня АСТ¹. См. инструкцию по применению для получения дополнительной информации о безопасности

АСТ - аспаратаминотрансфераза; КФК - креатинфосфокиназа; ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
 1. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib vs crizotinib in ALK inhibitor-naive advanced ALK+ NSCLC: updated results from the phase 3 ALTA-1L trial. Oral presentation at ESMO Asia Congress; November 22-24, 2019; Singapore. LBA-1.

АЛУНБРИГ® ДЕМОНСТРИРУЕТ УПРАВЛЯЕМЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ¹

Нежелательные явления (НЯ), возникшие на фоне лечения, о которых сообщалось более чем у 20% всех пациентов или которые различались между группами более чем на 5 процентных пунктов¹:

НЯ	АЛУНБРИГ® n=136		Кризотиниб n=137	
	Любая степень	≥3 степени	Любая степень	≥3 степени
	Количество пациентов, %			
Боль в верхней части живота	6	1	18	1
Эритематозная сыпь	6	0	1	0
Боль в конечностях	5	0	15	1
Дисгевзия	3	0	14	0
Дисфагия	2	1	9	1
Плевральный выпот	2	1	8	2
Расстройство вкуса	1	0	6	0
Фотопсии	1	0	20	1
ГЭРБ	1	0	11	0
Гипотония	1	0	7	0
Нарушения зрения	0	0	17	0
Тромбоз глубоких вен	0	0	7	0



ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ

- Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)/пневмонит в любое время: **АЛУНБРИГ®** — 5% (7/136); кризотиниб — 2% (3/137)¹
- ИЗЛ/пневмонит с ранним началом (в течение 14 дней после начала лечения): **АЛУНБРИГ®** — 3% (4/136); кризотиниб — не сообщалось

АСТ - аспаратаминотрансфераза; КФК - креатинфосфокиназа; ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
 1. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib vs crizotinib in ALK inhibitor-naive advanced ALK+ NSCLC: updated results from the phase 3 ALTA-1L trial. Oral presentation at ESMO Asia Congress; November 22-24, 2019; Singapore. LBA-1.

АЛУНБРИГ® ДЕМОНСТРИРУЕТ УПРАВЛЯЕМЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ¹

Нежелательные явления (НЯ), возникшие на фоне лечения, о которых сообщалось более чем у 20% всех пациентов или которые различались между группами более чем на 5 процентных пунктов¹:

НЯ	АЛУНБРИГ® n=136		Кризотиниб n=137	
	Любая степень	≥3 степени	Любая степень	≥3 степени
	Количество пациентов, %			
Повышение уровня КФК в крови	46	24	17	1
Повышение уровня АСТ	26	4	26	7
Повышение уровня липазы	23	14	15	7
Повышение уровня АЛТ	21	4	35	10
Повышение уровня амилазы	18	6	9	1
Повышение уровня холестерина в крови	7	0	1	0
Повышение уровня креатинина в крови	4	0	15	1
Гипокалиемия	6	0	1	0
Гиперхолестеринемия	6	0	0	0
Снижение количества нейтрофилов	1	0	10	5
Гипокальциемия	1	0	7	0
Гипоальбуминемия	1	0	7	1

ПРЕКРАЩЕНИЕ ПРИЁМА

- 13% пациентов в группе **АЛУНБРИГ®** и 9% пациентов в группе кризотиниба прекратили лечение из-за нежелательных явлений¹

МОДИФИКАЦИИ ДОЗЫ

- 38% пациентов в группе **АЛУНБРИГ®** и 25% пациентов в группе кризотиниба снизили дозу из-за нежелательных явлений¹
- В соответствии с протоколом исследования требовалось снижение дозы из-за бессимптомных лабораторных отклонений¹
- Наиболее частой причиной снижения дозы в группе **АЛУНБРИГ®** было повышение уровня КФК (15%), липазы (7%), амилазы (4%), АСТ (2%) и АЛТ (1%); гипертония (2%); пневмонит (1%); и зудящая сыпь (1%)¹

АСТ - аспаратаминотрансфераза; КФК - креатинфосфокиназа; АЛТ - аланинаминотрансфераза

1. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib vs crizotinib in ALK inhibitor-naive advanced ALK+ NSCLC: updated results from the phase 3 ALTA-1L trial. Oral presentation at ESMO Asia Congress; November 22-24, 2019; Singapore. LBA-1.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АЛУНБРИГ®

Международное непатентованное название: Бригатиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг, 90 мг и 180 мг

Показания к применению*



АЛУНБРИГ® показан для монотерапии взрослых пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), положительным на киназу анапластической лимфомы (АЛК-положительный), ранее не получавших АЛК-ингибитор.



АЛУНБРИГ® показан для монотерапии взрослых пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), положительным на киназу анапластической лимфомы (АЛК-положительный), ранее леченных кризотинибом.

Коррекция дозы



В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности пациента, может потребоваться прерывание/приостановка приема препарата и/или снижение его дозы.

* Общая характеристика лекарственного препарата АЛУНБРИГ®, Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг, 90 мг и 180 мг, РК-ЛС-5N№024244, РК-ЛС-5N№024245, РК-ЛС-5N№024246 от 06.08.2019 до 06.08.2024.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АЛУНБРИГ®

Международное непатентованное название: Бригатиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг, 90 мг и 180 мг

Таблица 1: Рекомендуемые уровни снижения дозы препарата Бригатиниб

Прием препарата АЛУНБРИГ® следует полностью прекратить, если пациент не может переносить дозу 60 мг один раз в сутки. Коррекция дозы так же может потребоваться для контроля нежелательных реакций.

Доза	Уровни снижения дозы		
	Первый	Второй	Третий
90 мг один раз в сутки (первые 7 дней)	уменьшение до 60 мг один раз в сутки	полная отмена	не применимо
180 мг один раз в сутки	уменьшение до 120 мг один раз в сутки	уменьшение до 90 мг один раз в сутки	уменьшение до 60 мг один раз в сутки

* Общая характеристика лекарственного препарата АЛУНБРИГ®, Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг, 90 мг и 180 мг, РК-ЛС-5№024244, РК-ЛС-5№024245, РК-ЛС-5№024246 от 06.08.2019 до 06.08.2024.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Лекарственные взаимодействия

- **Лекарственные препараты, которые могут повышать концентрацию бригатиниба в плазме крови. Ингибиторы СYP3A.** Следует избегать одновременного применения препарата АЛУНБРИГ® с сильными ингибиторами СYP3A, включая некоторые противовирусные препараты (например, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир), антибиотики из группы макролидов (например, кларитромицин, телитромицин, тролеандомицин), противогрибковые препараты (например, кетоконазол, вориконазол) и нефазодон, но не ограничиваясь ими. При необходимости одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента СYP3A дозу препарата АЛУНБРИГ® следует снизить приблизительно на 50% (например, от 180 мг до 90 мг, или от 90 мг до 60 мг). После прекращения применения сильного ингибитора СYP3A, прием препарата АЛУНБРИГ® следует возобновить в дозе, которая была переносимой до начала приема сильного ингибитора СYP3A. Умеренные ингибиторы СYP3A (например, дилтиазем и верапамил) могут увеличить АUC бригатиниба примерно на 40%, что подтверждается в физиологически обоснованной фармакокинетической модели. Коррекция дозы при одновременном применении препарата АЛУНБРИГ® с умеренными ингибиторами СYP3A не требуется. Одновременное применение препарата АЛУНБРИГ® с умеренными ингибиторами СYP3A у пациентов следует проводить под тщательным наблюдением.
- **Также следует избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока**, которые могут увеличить концентрацию бригатиниба в плазме.
- **Ингибиторы СYP2C8. Влияние гемфиброзила (сильного ингибитора СYP2C8)** на фармакокинетику бригатиниба не является клинически значимым, и основной механизм снижения воздействия бригатиниба неизвестен. Коррекция дозы при одновременном применении с сильными ингибиторами СYP2C8 не требуется.
- **Ингибиторы Р-гликопротеина и БРРМЖ (BCRP).** Учитывая, что бригатиниб обладает высокими растворимостью и проницаемостью, ингибирование Р-ГП и БРРМЖ, как ожидается, не приведет к клинически значимому изменению системного воздействия бригатиниба. Коррекция дозы при одновременном применении препарата АЛУНБРИГ® с ингибиторами Р-ГП и БРРМЖ не требуется.
- **Лекарственные препараты, которые могут снижать концентрации бригатиниба в плазме крови. Индукторы СYP3A.** Следует избегать одновременного применения препарата АЛУНБРИГ® с сильными индукторами СYP3A, включая рифампицин, карбамазепин, фенитоин, рифабутин, фенобарбитал и зверобой, но не ограничиваясь ими. Умеренные ингибиторы СYP3A могут уменьшить АUC бригатиниба примерно на 50%, что подтверждается в физиологически обоснованной фармакокинетической модели. Следует избегать одновременного применения препарата АЛУНБРИГ® с умеренными индукторами СYP3A, включая эфавиренз, модафинил, бозентан, этравирин и нафциллин, но не ограничиваясь ими.

* Общая характеристика лекарственного препарата АЛУНБРИГ®, Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг, 90 мг и 180 мг, РК-ЛС-5N№024244, РК-ЛС-5N№024245, РК-ЛС-5N№024246 от 06.08.2019 до 06.08.2024.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Лекарственные взаимодействия

- **Лекарственные препараты, плазменная концентрация которых может изменяться под действием бригаиниба. Субстраты СYP3A.**
Следует избегать одновременного применения препарата АЛУНБРИГ® с субстратами СYP3A, имеющими узкий терапевтический индекс (например, альфентанил, фентанил, хинидин, циклоспорин, сиролимус, такролимус), поскольку возможно снижение их эффективности.
- **АЛУНБРИГ® также может индуцировать другие ферменты и транспортеры (например, СYP2С, Р-ГП)** с помощью тех же механизмов, которые ответственны за индукцию СYP3A (например, активация рецептора прегнана X).
- **Субстраты транспортеров. Одновременное применение бригаиниба с субстратами Р-ГП** (например, дигоксином, дабигатраном, колхицином, правастатином), БРРМЖ (например, метотрексатом, розувастатином, сульфасалазином), переносчиком органических катионов (ОСТ1), белком-переносчиком многих лекарственных препаратов и токсинов 1 (МАТЕ1) и 2К (МАТЕ2К) может увеличить их концентрацию в плазме. Одновременное применение препарата АЛУНБРИГ® с субстратами этих транспортеров, имеющими узкий терапевтический индекс (например, дигоксином, дабигатраном, метотрексатом), у пациентов следует проводить под тщательным медицинским наблюдением.

* Общая характеристика лекарственного препарата АЛУНБРИГ®, Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг, 90 мг и 180 мг, РК-ЛС-5N№024244, РК-ЛС-5N№024245, РК-ЛС-5N№024246 от 06.08.2019 до 06.08.2024.

*НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ, НАБЛЮДАВШИЕСЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАВШИХ АЛУНБРИГ®

Системно-органный класс	Категория частоты возникновения	Нежелательные реакции [†] (все степени тяжести)	Нежелательные реакции 3-4 степени тяжести
Инфекционные и паразитарные заболевания	Очень часто	Пневмония ^{a,b} Инфекция верхних дыхательных путей	
	Часто		Пневмония ^a
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Анемия Снижение количества лимфоцитов Увеличение АЧТВ Снижение количества лейкоцитов Снижение количества нейтрофилов	Снижение количества лимфоцитов
	Часто	Снижение количества тромбоцитов	Увеличение АЧТВ Анемия
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	Гипергликемия Гиперинсулинемия ^c Гипофосфатемия Гипомагниемия Гиперкальцемия Гипонатриемия Гипокалиемия Снижение аппетита	
	Часто		Гипофосфатемия Гипергликемия Гипонатриемия Гипокалиемия Снижение аппетита
Нарушения психики	Часто	Бессонница	
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль ^d Периферическая нейропатия ^e Головокружение	
	Часто	Нарушение памяти Дисгевзия	

*НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ, НАБЛЮДАВШИЕСЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАВШИХ АЛУНБРИГ®

Системно-органный класс	Категория частоты возникновения	Нежелательные реакции [†] (все степени тяжести)	Нежелательные реакции 3-4 степени тяжести
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Нарушение зрения ^f	
	Часто		Нарушение зрения ^f
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Очень часто	Повышение уровня КФК в крови Миалгия Артралгия	Повышение уровня КФК в крови
	Часто	Скелетно-мышечная боль в груди Боль в конечности Скелетно-мышечная тугоподвижность	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень часто	Повышение уровня креатинина в крови	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Усталость ^g Отек ^f Пирексия	
	Часто	Некардиогенная боль в груди Дискомфорт в области грудной клетки Боль	Усталость ^g
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение уровня холестерина в крови ^s Снижение веса	
Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия ^g Удлинение интервала QT на электрокардиограмме Тахикардия ^h Учащенное сердцебиение	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Гипертензия ⁱ	Гипертензия ⁱ
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Кашель Одышка ⁱ	

*НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ, НАБЛЮДАВШИЕСЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАВШИХ АЛУНБРИГ®

Системно-органный класс	Категория частоты возникновения	Нежелательные реакции [†] (все степени тяжести)	Нежелательные реакции 3-4 степени тяжести
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Пневмонит ^к	Пневмонит ^к Одышка ^ф
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Повышение уровня липазы Диарея Повышение уровня амилазы Тошнота Рвота Боль в животе ^l Запор Стоматит ^м	Повышение уровня липазы
	Часто	Сухость во рту Диспепсия Метеоризм	Повышение уровня амилазы Боль в животе ^l Тошнота Диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Повышение уровня АСТ Повышение уровня АЛТ Повышение уровня ЩФ	
	Часто	Повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови Гипербилирубинемия	Повышение уровня АСТ Повышение уровня АЛТ Повышение уровня ЩФ
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь ^п Зуд ^о	
	Часто	Сухость кожи Реакция фоточувствительности	Сыпь ^п Реакция фоточувствительности

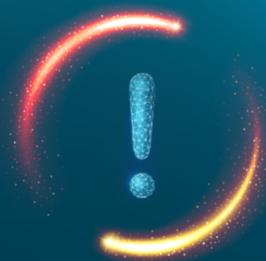
[†] Частота возникновения для терминов НР, связанных с химическими и гематологическими лабораторными изменениями определялись на основе частоты возникновения аномальных результатов лабораторных исследований от исходного уровня

^а Включает атипичную пневмонию, пневмонию, аспирационную пневмонию, пневмонию криптококковую, инфекцию нижних дыхательных путей, вирусную инфекцию нижних дыхательных путей, инфекцию легких

^б Включает явления 5 степени тяжести

^с Степень тяжести неприменим

**Общая характеристика лекарственного препарата АЛУНБРИГ®, Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг, 90 мг и 180 мг, РК-ЛС-5N®024244, РК-ЛС-5N®024245, РК-ЛС-5N®024246 от 06.08.2019 до 06.08.2024



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:

По рецепту

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Республика Казахстан

ТОО «Такеда Казахстан»

050040 г. Алматы, ул. Шашкина 44

Телефон: + 7 (727) 2444004

Электронная почта: AE.AsiaCaucasus@takeda.com

* Общая характеристика лекарственного препарата АЛУНБРИГ®, Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг, 90 мг и 180 мг, РК-ЛС-5N№024244, РК-ЛС-5N№024245, РК-ЛС-5N№024246 от 06.08.2019 до 06.08.2024.

