

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.  
№ \_\_\_\_\_

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

- ▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

### **1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Алунбриг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг, 90 мг и 180 мг

### **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

#### **2.1. Общее описание**

Активное вещество - Бригатииниб

#### **2.2. Качественный и количественный состав**

Одна таблетка содержит

*активное вещество* – бригатииниб 30 мг, 90 мг или 180 мг

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая таблетка содержит 56 мг, 168 мг или 336 мг лактозы моногидрат, соответственно

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1

### **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Дозировка 30 мг: Таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «U3» с одной стороны и гладкие с другой стороны.

Дозировка 90 мг: Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «U7» с одной стороны и гладкие с другой стороны.

Дозировка 180 мг: Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «U13» с одной стороны и гладкие с другой стороны.

### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

#### **4.1. 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.

#### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

Лечение препаратом Алунбриг должно назначаться и проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт использования лекарственных препаратов для противоопухолевой терапии.

Перед началом терапии препаратом Алунбриг необходимо верифицировать АЛК статус НМРЛ. Для выявления пациентов с АЛК-положительным НМРЛ необходимо использовать валидированный метод определения АЛК. Оценка АЛК-статуса - НМРЛ должна проводиться квалифицированными лабораториями, с опытом использования специальной технологии.

### Режим дозирования

Рекомендованная начальная доза Алунбриг составляет 90 мг один раз в день в течение первых 7 дней, затем 180 мг один раз в день.

Если прием препарата Алунбриг прерывается на 14 дней или более по причинам, не связанным с нежелательными реакциями, лечение следует возобновлять в дозе 90 мг один раз в день в течение 7 дней, прежде чем увеличивать до ранее переносимой дозы.

Если доза пропущена или возникает рвота после приема дозы, не следует принимать дополнительную дозу, а следующую дозу следует принимать в назначенное время.

Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический положительный эффект.

### Коррекция дозы

В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности пациента, может потребоваться прерывание приема препарата и/или снижение его дозы. Этапы снижения дозы Алунбриг указаны в таблице 1.

**Таблица 1: Рекомендуемые уровни снижения дозы препарата Алунбриг**

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

Прием препарата Алунбриг следует полностью прекратить, если пациент не может переносить дозу 60 мг один раз в сутки.

Рекомендации по изменению дозы препарата Алунбриг для контроля нежелательных реакций приведены в таблице 2.

**Таблица 2: Рекомендованные изменения дозы препарата Алунбриг для контроля нежелательных реакций**

Нежелательная реакция	Степень тяжести*	Изменение дозы
Интерстициальное заболевание легких (ИБЛ)/пневмонит	1 степень	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Если явление происходит в течение первых 7 дней лечения, прием препарата Алунбриг следует прекратить до восстановления до исходного состояния пациента, а затем возобновить прием той же дозы, но не повышая до 180 мг один раз в день.</li> <li>• Если ИБЛ/пневмонит развиваются</li> </ul>

		<p>после первых 7 дней лечения, прием препарата Алунбриг следует прекратить до восстановления до исходного состояния пациента, а затем возобновить на том же уровне дозы.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Если ИБЛ/пневмонит развиваются повторно, прием препарата Алунбриг следует полностью отменить.</li> </ul>
	2 степень	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Если ИБЛ/пневмонит развиваются в течение первых 7 дней лечения, прием препарата Алунбриг следует прекратить до восстановления исходного состояния пациента, а затем возобновить на более низком уровне дозы, как описано в Таблице 1, но не повышая до 180 мг один раз в день.</li> <li>• Если ИБЛ/пневмонит развиваются после первых 7 дней лечения, прием препарата Алунбриг следует прекратить до восстановления исходного состояния пациента. Прием препарата Алунбриг следует возобновить на более низком уровне дозы, как описано в Таблице 1.</li> <li>• Если ИБЛ/пневмонит развиваются повторно, прием препарата Алунбриг следует полностью прекратить.</li> </ul>
	3 или 4 степень	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прием препарата Алунбриг следует полностью прекратить.</li> </ul>
Артериальная гипертензия	Гипертензия 3 степени (САД $\geq$ 160 мм рт. ст. или ДАД $\geq$ 100 мм рт. ст., показано медицинское вмешательство, использование более одного антигипертензивного лекарственного препарата или более интенсивная терапия, чем показано ранее)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прием препарата Алунбриг следует прекратить до тех пор, пока артериальная гипертензия не снизится до уровня <math>\leq</math> 1 (САД <math>&lt;</math> 140 мм рт. ст. и ДАД <math>&lt;</math> 90 мм рт. ст.), а затем возобновить в той же дозе.</li> <li>• Если гипертензия 3 степени повторяется, прием препарата Алунбриг следует прекратить до тех пор, пока артериальная гипертензия не снизится до уровня <math>\leq</math> 1, а затем возобновить в более низкой дозе, в соответствии с Таблицей 1, или полностью прекратить.</li> </ul>
	Гипертензия 4 степени (угрожающие жизни последствия, показано экстренное вмешательство)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прием препарата Алунбриг следует прекратить до тех пор, пока артериальная гипертензия не снизится до уровня <math>\leq</math> 1 (САД <math>&lt;</math> 140 мм. рт. ст. и ДАД <math>&lt;</math> 90 мм. рт. ст.), а затем возобновить в более низкой дозе, в соответствии с Таблицей 1, или -</li> </ul>

		<p>полностью прекратить.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Если артериальная гипертензия 4 степени развивается повторно, прием препарата Алунбриг следует полностью прекратить.</li> </ul>
Брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин)	Симптоматическая брадикардия	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Прием препарата Алунбриг следует прекратить до восстановления состояния бессимптомной брадикардии или достижения частоты сердечных сокращений в покое 60 и более ударов в минуту</li> <li>•Если установлено влияние другого одновременно применяемого препарата, способного вызвать брадикардию, то необходимо прекратить прием данного препарата или откорректировать дозу. , Прием препарата Алунбриг следует возобновить в той же дозе после восстановления до бессимптомной брадикардии или частоты сердечных сокращений в покое 60 уд/мин или выше.</li> <li>•Если не обнаружен сопутствующий лекарственный препарат с известной способностью вызывать брадикардию, или если прием сопутствующих лекарственных препаратов не прекращается или их доза не изменяется, прием препарата Алунбриг следует возобновить в более низкой дозе, в соответствии с Таблицей 1, до восстановления до бессимптомной брадикардии или частоты сердечных сокращений в покое 60 уд/мин или выше.</li> </ul>
	При брадикардии с угрожающими жизни последствиями показано экстренное вмешательство	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Если влияющий на нее сопутствующий лекарственный препарат идентифицируется и его прием прекращается, или его доза корректируется, прием препарата Алунбриг следует возобновить в более низкой дозе в соответствии с Таблицей 1 после восстановления до бессимптомной брадикардии или частоты сердечных сокращений в покое 60 уд/мин или выше с частым мониторингом, при клинических показаниях.</li> <li>•Прием препарата Алунбриг следует полностью прекратить, если влияние других препаратов на развитие брадикардии не установлено.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прием препарата Алунбриг следует окончательно прекратить в случае повторного возникновения брадикардии.</li> </ul>
Повышение уровня КФК	Повышение КФК 3 или 4 степени ( $>5,0 \times \text{ВГН}$ ) с мышечной болью или слабостью $\geq 2$ степени	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прием препарата Алунбриг следует прекратить до восстановления до <math>\leq 1</math> степени (<math>\leq 2,5 \times \text{ВГН}</math>) повышения КФК или до исходного уровня, а затем возобновить в той же дозе.</li> <li>• Если повышение уровня КФК 3 или 4 степени повторяется, с мышечной болью или слабостью <math>\geq 2</math> степени, прием препарата Алунбриг следует прекратить до восстановления до <math>\leq 1</math> степени (<math>\leq 2,5 \times \text{ВГН}</math>) КФК или до исходного уровня, а затем возобновить в более низкой дозе, в соответствии с Таблицей 1.</li> </ul>
Повышение уровня липазы или амилазы	Повышение уровня липазы или амилазы 3 степени ( $>2,0 \times \text{ВГН}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прием препарата Алунбриг следует прекратить до восстановления до <math>\leq 1</math> степени (<math>\leq 1,5 \times \text{ВГН}</math>) или до исходного уровня, а затем возобновить в той же дозе.</li> <li>• Если повышение уровня липазы или амилазы 3 степени, прием препарата Алунбриг следует прекратить до восстановления до <math>\leq 1</math> степени (<math>\leq 1,5 \times \text{ВГН}</math>) или до исходного уровня, а затем возобновить в более низкой дозе, в соответствии с Таблицей 1.</li> </ul>
	Повышение уровня липазы или амилазы 4 степени ( $>5,0 \times \text{ВГН}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прием препарата Алунбриг следует прекратить до восстановления до <math>\leq 1</math> степени (<math>\leq 1,5 \times \text{ВГН}</math>) или до исходного уровня, а затем возобновить в более низкой дозе, в соответствии с Таблицей 1.</li> </ul>
Гепатотоксичность	Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) 3 степени ( $>5,0 \times \text{ВГН}$ ) с уровнем билирубина $\leq 2 \times \text{ВГН}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прием препарата Алунбриг следует прекратить до восстановления до исходного уровня либо менее или равного <math>3 \times \text{ВГН}</math>, а затем возобновить в более низкой дозе, в соответствии с Таблицей 1.</li> </ul>
	Повышение уровня АЛС или АСТ 2 степени ( $> 3 \times \text{ВГН}$ ) с сопутствующим повышением уровня билирубина $>2 \times \text{ВГН}$ при отсутствии холестаза или гемолиза	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прием препарата Алунбриг следует полностью прекратить.</li> </ul>

Гипергликемия	При 3 степени (более 250 мг/дл или 13,9 ммоль/л) или более	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Если адекватное контроль гипергликемии не получается достигнуть при оптимальном медицинском лечении, прием препарата Алунбриг следует прекратить до достижения адекватного контроля гипергликемии. После восстановления, прием препарата Алунбриг можно или возобновить в более низкой дозе, в соответствии с Таблицей 1, или полностью прекратить.</li> </ul>
Нарушение зрения	2 или 3 степень	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Прием препарата Алунбриг следует прекратить до восстановления до 1 степени или исходного уровня, а затем возобновить в более низкой дозе, в соответствии с Таблицей 1.</li> </ul>
	4 степень	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Прием препарата Алунбриг следует полностью прекратить.</li> </ul>
Другие нежелательные реакции	3 степень	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Прием препарата Алунбриг следует прекратить до восстановления до исходного уровня, а затем возобновить в той же дозе.</li> <li>•При повторном возникновении явлений 3 степени, прием препарата Алунбриг следует прекратить до восстановления до исходного уровня, а затем возобновить в более низкой дозе, в соответствии с Таблицей 1, или полностью прекратить.</li> </ul>
	4 степень	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Прием препарата Алунбриг следует прекратить до восстановления до исходного уровня, а затем возобновить в более низкой дозе, в соответствии с Таблицей 1.</li> <li>•При повторном возникновении явлений 4 степени, прием препарата Алунбриг следует прекратить до восстановления до исходного уровня, а затем возобновить в более низкой дозе, в соответствии с Таблицей 1, или полностью прекратить.</li> </ul>
<p>Уд/мин = ударов в минуту; КФК = креатинфосфокиназа; ДАД = диастолическое артериальное давление; ЧСС = частота сердечных сокращений; САД = систолическое артериальное давление; ВГН = верхняя граница нормы</p>		

\*Оценено по общим терминологическим критериям оценки степени тяжести нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE) Версия 4.0 (NCI CTCAE v4).

### Особые группы пациентов

### *Пожилые пациенты*

Ограниченные данные о безопасности и эффективности препарата Алунбриг у пациентов в возрасте 65 лет и старше показывают, что для пожилых пациентов не требуется корректировка дозы (см. раздел 4.8). Данные о пациентах старше 85 лет отсутствуют.

### *Печеночная недостаточность*

Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой (класс А по Чайлд-Пью) или средней (класс В по Чайлд-Пью) степени тяжести не требуется корректировка дозы препарата Алунбриг. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) рекомендуется уменьшенная начальная доза 60 мг один раз в сутки в течение первых 7 дней, затем – 120 мг 1 р/сут (см. Раздел 5.2)

### *Почечная недостаточность*

Коррекция дозы препарата Алунбриг не требуется для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью (оценка скорости клубочковой фильтрации (pСКФ)  $\geq 30$  мл/мин). Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (pСКФ < 30 мл/мин) рекомендуется уменьшенная начальная доза 60 мг один раз в сутки в течение первых 7 дней, затем 90 мг один раз в сутки. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует внимательно следить за новыми или ухудшающимися респираторными симптомами, которые могут указывать на ИБЛ/пневмонит (например, одышку, кашель и т. Д.), особенно в первую неделю (см. раздел 4.4).

### *Дети*

Безопасность и эффективность препарата Алунбриг у пациентов моложе 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

### Способ применения

Алунбриг предназначен для приема внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Препарат Алунбриг может приниматься во время еды или натощак. Следует избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока, которые могут увеличить концентрацию бригатиниба в плазме (см. раздел 4.5).

### **4.3. Противопоказания**

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### *Нежелательные реакции со стороны легких*

У пациентов, получающих препарат Алунбриг, могут возникать тяжелые, опасные для жизни и фатальные легочные нежелательные реакции, в том числе с признаками, встречающимися при ИБЛ/пневмоните (см. раздел 4.8).

Большинство легочных нежелательных реакций могут наблюдаться в течение первых 7 дней лечения. Легочные нежелательные реакции 1-2 степени могут быть устранены прерыванием лечения или изменением дозы. Старший возраст и более короткий интервал (менее 7 дней) между последней дозой кризотиниба и первой дозой препарата Алунбриг независимо связаны с увеличением частоты возникновения этих легочных нежелательных реакций. Перед началом лечения препаратом Алунбриг следует принимать во внимание эти факторы. Пациенты с ИБЛ в анамнезе или вызванным лекарственным средством пневмонитом были исключены из базовых исследований.

У некоторых пациентов при лечении Алунбриг пневмонит возникал позже.

Необходимо следить за новыми или ухудшающимися респираторными симптомами (например, одышкой, кашлем и т. Д.) у пациентов, особенно в первую неделю лечения. Признаки пневмонита у любого пациента с ухудшением респираторных симптомов должны быть незамедлительно исследованы. При подозрении на пневмонит, следует прекратить прием препарата Алунбриг и обследовать пациента на другие причины симптомов (например, легочную эмболию, прогрессирование опухоли и инфекционную пневмонию). Доза должна быть соответствующим образом изменена (см. раздел 4.2).

#### *Артериальная гипертензия*

Артериальная гипертензия может наблюдаться у пациентов, получавших препарат Алунбриг (см. раздел 4.8).

Артериальное давление пациентов следует контролировать регулярно во время лечения препаратом Алунбриг. Артериальную гипертензию следует лечить в соответствии со стандартными рекомендациями для контроля артериального давления. Частоту сердечных сокращений у пациентов следует измерять чаще, если нельзя избежать сопутствующего использования лекарственного препарата, которое как известно, вызывает брадикардию. При тяжелой артериальной гипертензии ( $\geq 3$  степени), прием препарата Алунбриг следует прекратить до восстановления до 1 степени или до исходного уровня. Доза должна быть соответствующим образом изменена (см. раздел 4.2).

#### *Брадикардия*

Брадикардия может наблюдаться у пациентов, получающих препарат Алунбриг (см. раздел 4.8). Следует проявлять осторожность при применении препарата Алунбриг в сочетании с другими препаратами, которые, как известно вызывают брадикардию. Соответственно необходимо регулярное измерение частоты сердечных сокращений и артериального давления.

Если возникает симптоматическая брадикардия, следует прекратить прием препарата Алунбриг, и следует оценить сопутствующие лекарственные препараты с известной способностью вызывать брадикардию. После восстановления, доза должна быть соответствующим образом изменена (см. раздел 4.2). В случае опасной для жизни брадикардии, если не выявлен какой-либо сопутствующий лекарственный препарат или в случае рецидива, лечение препаратом Алунбриг должно быть прекращено (см. раздел 4.2).

#### *Нарушение зрения*

Нежелательные реакции в виде нарушения зрения могут наблюдаться у пациентов, получавших препарат Алунбриг (см. раздел 4.8). Пациентам следует рекомендовать сообщать о любых зрительных симптомах. При появлении новых или ухудшающихся тяжелых зрительных симптомах, следует рассмотреть вопрос об осмотре офтальмологом и снижении дозы (см. раздел 4.2).

#### *Повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК)*

Повышение уровня КФК может наблюдаться у пациентов, получавших препарат Алунбриг (см. раздел 4.8). Пациентам следует рекомендовать сообщать о любых необъяснимых мышечных болях, болезненности или слабости. Уровни КФК следует регулярно контролировать во время лечения препаратом Алунбриг. В зависимости от уровня повышения КФК и от того, связано ли это с мышечной болью или слабостью, следует приостановить терапию препаратом Алунбриг, а доза должна быть изменена соответственно (см. раздел 4.2).

#### *Повышение уровня ферментов поджелудочной железы*



Повышение уровня амилазы и липазы может наблюдаться у пациентов, получавших препарат Алунбриг (см. раздел 4.8). Уровни амилазы и липазы следует регулярно контролировать во время лечения препаратом Алунбриг. В зависимости от тяжести отклонений в лабораторных анализах следует приостановить терапию препаратом Алунбриг, а доза должна быть соответствующим образом изменена (см. раздел 4.2).

#### *Гепатотоксичность*

Повышение уровня печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) и билирубина может наблюдаться у пациентов, получавших препарат Алунбриг (см. раздел 4.8). Функцию печени, включая АСТ, АЛТ и общий билирубин, следует оценивать до начала приема препарата Алунбриг, а затем каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев лечения. После этого периодически должен проводиться мониторинг. В зависимости от тяжести отклонений в лабораторных анализах следует приостановить терапию, а доза должна быть соответствующим образом изменена (см. раздел 4.2).

#### *Гипергликемия*

Повышение уровня глюкозы сыворотки может наблюдаться у пациентов, получавших препарат Алунбриг. Уровень глюкозы в сыворотке натощак нужно оценивать до начала приема препарата Алунбриг и периодически контролировать после этого. Антигипергликемическое лечение следует начать или оптимизировать по мере необходимости. Если адекватный контроль гипергликемии не получается достигнуть при оптимальном медицинском лечении, прием препарата Алунбриг следует прекратить до достижения адекватного контроля гипергликемии; после восстановления можно уменьшить дозу в соответствии с Таблицей 1, или окончательно прекратить прием препарата Алунбриг.

#### *Лекарственные взаимодействия*

Следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов СYP3A и препарата Алунбриг. При необходимости одновременного применения с мощными ингибиторами СYP3A дозу препарата Алунбриг следует снизить с 180 мг до 90 мг или с 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.

Следует избегать одновременного применения сильных и умеренных индукторов СYP3A и препарата Алунбриг (см. раздел 4.5).

#### *Фертильность*

Женщинам репродуктивного возраста следует рекомендовать использовать негормональную контрацепцию во время лечения препаратом Алунбриг и в течение, как минимум, 4 месяцев после последнего приема препарата. Мужчинам, у которых есть женщина-партнер с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать эффективную контрацепцию во время лечения и в течение, как минимум, 3 месяцев после последнего приема препарата Алунбриг (см. раздел 4.6).

#### *Лактоза*

Алунбриг содержит лактозы моногидрат. У пациентов с редкой наследственной непереносимостью галактозы, общей недостаточностью лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы, применение данного лекарственного препарата противопоказано.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

##### Лекарственные препараты, которые могут повышать концентрацию бригаитиниба в плазме крови

###### *Ингибиторы CYP3A*

Исследования *in vitro* показали, что бригаитиниб является субстратом CYP3A4/5. У здоровых пациентов одновременное применение многократных доз итраконазола (сильного ингибитора CYP3A) 200 мг два раза в сутки и однократной дозы бригаитиниба 90 мг повышает  $C_{max}$  бригаитиниба на 21 %,  $AUC_{0-\infty}$  на 101 % (в 2 раза) и  $AUC_{0-120}$  на 82 % (менее чем в 2 раза) относительно значений, наблюдавшихся при применении только однократной дозы бригаитиниба 90 мг. Следует избегать одновременного применения препарата Алунбриг с сильными ингибиторами CYP3A, 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 CYP3A 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 CYP3A, прием препарата Алунбриг следует возобновить в дозе, которая была переносимой до начала приема сильного ингибитора CYP3A.

Умеренные ингибиторы CYP3A (например, дилтиазем и верапамил) могут увеличить AUC бригаитиниба примерно на 40%, что подтверждается в физиологически обоснованной фармакокинетической модели. Коррекция дозы при одновременном применении препарата Алунбриг с умеренными ингибиторами CYP3A не требуется. Одновременное применение препарата Алунбриг с умеренными ингибиторами CYP3A у пациентов следует проводить под тщательным наблюдением.

Также следует избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока, которые могут увеличить концентрацию бригаитиниба в плазме (см. раздел 4.2).

###### *Ингибиторы CYP2C8*

Исследования *in vitro* показали, что бригаитиниб является субстратом CYP2C8. У здоровых пациентов одновременное применение многократных доз гемфиброзила (сильного ингибитора CYP2C8) 600 мг два раза в сутки и однократной дозы бригаитиниба 90 мг повышает  $C_{max}$  бригаитиниба на 41 %,  $AUC_{0-\infty}$  на 12 % и  $AUC_{0-120}$  на 15 % относительно значений, наблюдавшихся при применении только однократной дозы бригаитиниба 90 мг. Влияние гемфиброзила на фармакокинетику бригаитиниба не является клинически значимым, и основной механизм снижения воздействия бригаитиниба неизвестен. Коррекция дозы при одновременном применении с сильными ингибиторами CYP2C8 не требуется.

###### *Ингибиторы P-гликопротеина и БРРМЖ (BCRP)*

Бригаитиниб является субстратом P-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP) *in vitro*. Учитывая, что бригаитиниб обладает высокими растворимостью и проницаемостью, ингибирование P-ГП и БРРМЖ, как ожидается, не приведет к клинически значимому изменению системного воздействия бригаитиниба. Коррекция дозы при одновременном применении препарата Алунбриг с ингибиторами P-ГП и БРРМЖ не требуется.

##### Лекарственные препараты, которые могут снижать концентрации бригаитиниба в плазме крови

### *Индукторы СYP3A*

У здоровых пациентов одновременное применение многократных доз рифампицина (сильного индуктора СYP3A) 600 мг два раза в сутки и однократной дозы бригаиниба 180 мг повышало  $C_{\max}$  бригаиниба на 60 %,  $AUC_{0-\infty}$  на 80 % (в 5 раз) и  $AUC_{0-120}$  на 80 % (в 5 раз) относительно значений, наблюдавшихся при применении только однократной дозы бригаиниба 180 мг. 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 бригаиниба 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.

### Лекарственные препараты, плазменная концентрация которых может изменяться под действием бригаиниба

#### *Субстраты СYP3A*

Бригаиниб является индуктором СYP3A4 на гепатоцитах. Бригаиниб может уменьшить уровни в плазме совместно применяемых лекарственных препаратов, которые преимущественно метаболизируются СYP3A. Поэтому 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, СYP2C, 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 (OCT1), белком-переносчиком многих лекарственных препаратов и токсинов 1 (MATE1) и 2К (MATE2K) 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.

## **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

### Женщины репродуктивного возраста/Контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам репродуктивного возраста, которым назначается Алунбриг не рекомендуется планировать беременность, а мужчинам, которым назначается Алунбриг, не рекомендуется планировать зачатие ребенка во время лечения. Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективную негормональную контрацепцию во время лечения Алунбриг и в течение как минимум 4 месяцев после последнего применения лекарственного средства. Мужчины, у которых есть женщина-партнер репродуктивного возраста, должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения и в течение как минимум 3 месяцев после последнего применения Алунбриг.

### Беременность

Алунбриг может оказать вредное воздействие на плод при применении у беременных женщин. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Клинические данные о применении Алунбриг у беременных женщин отсутствуют. Алунбриг не следует использовать во время беременности, если клиническое

состояние матери не требует лечения. Если Алунбриг используется во время беременности или если женщина узнает о беременности во время приема данного лекарственного средства, она должна быть проинформирована о потенциальной опасности для плода.

#### Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли Алунбриг в грудное молоко. Имеющиеся данные не могут исключать потенциальное проникновение в грудное молоко. Рекомендуется прекратить грудное вскармливание во время лечения Алунбриг.

#### Фертильность

Данные о влиянии Алунбриг на фертильность отсутствуют. Основываясь на исследованиях токсичности многократного применения у самцов животных, Алунбриг может приводить к снижению фертильности (см. раздел 5.3). Клиническая значимость этих данных для фертильности человека неизвестна.

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

Препарат Алунбриг оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами. Однако следует проявлять осторожность при управлении транспортными средствами или механизмами, поскольку пациенты могут испытывать нарушения зрения, головокружение или утомляемость в период терапии препаратом Алунбриг.

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенными нежелательными реакциями ( $\geq 25\%$ ), наблюдавшимися у пациентов, принимавших Алунбриг при рекомендованном режиме дозирования, были повышение уровня АСТ, повышение уровня КФК, гипергликемия, повышение уровня липазы, гиперинсулинемия, диарея, повышение уровня АЛТ, повышение уровня амилазы, анемия, тошнота, усталость, гипофосфатемия, снижение количества лимфоцитов, кашель, повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), сыпь, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), миалгия, головная боль, гипертензия, снижение количества лейкоцитов, одышка и рвота.

Наиболее распространенными серьезными нежелательными реакциями ( $\geq 2\%$ ) у пациентов, принимавших Алунбриг в рекомендуемом режиме дозирования, кроме явлений, связанных с прогрессированием новообразований, были пневмония, пневмонит, одышка и пирексия.

#### Табличный перечень нежелательных реакций

Данные, описанные ниже показывают воздействие Алунбриг в рекомендованных дозировках в 3 клинических исследованиях: исследование 3 Фазы (ALTA 1L) у пациентов с прогрессирующим АЛК-положительным НМРЛ, ранее не получавших терапию АЛК-ингибиторами (N = 136); исследование 2 Фазы (ALTA) у пациентов, получавших препарат Алунбриг с АЛК-положительным НМРЛ, которые ранее прогрессировали на фоне приема кризотиниба (N = 110), и исследование 1/2 фазы, с увеличением дозы/расширением исследования у пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями (N = 28). В данных исследованиях средняя продолжительность воздействия Алунбриг при рекомендованном режиме дозирования составляла 21.8 месяцев.

Выявленные нежелательные реакции, , представлены в таблице 3 в соответствии с системно-органным классом, термином предпочтительного употребления и частотой

возникновения. Классификация частоты нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ) и нечасто ( $\geq 1/1\ 000$  до  $<1/100$ ). Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции приведены в порядке убывания частоты.

**Таблица 3: Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, принимавших Алунбриг (согласно общим терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (СТСАЕ), версия 4.03) при схеме 180 мг (n = 274)**

Системно-органный класс	Категория частоты возникновения	Нежелательные реакции <sup>†</sup> (все степени тяжести)	Нежелательные реакции 3-4 степени тяжести
Инфекционные и паразитарные заболевания	Очень часто	Пневмония <sup>a,b</sup> Инфекция верхних дыхательных путей	
	Часто		Пневмония <sup>a</sup>
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
	Нечасто		Снижение количества нейтрофилов
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	Гипергликемия Гиперинсулинемия <sup>c</sup> 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 <sup>d</sup> Периферическая нейропатия <sup>e</sup> Головокружение	
	Часто	Нарушение памяти Дисгевзия	Головная боль <sup>d</sup> Периферическая нейропатия <sup>e</sup>

Системно-органный класс	Категория частоты возникновения	Нежелательные реакции <sup>†</sup> (все степени тяжести)	Нежелательные реакции 3-4 степени тяжести
	Нечасто		Головокружение
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Нарушение зрения <sup>f</sup>	
	Часто		Нарушение зрения <sup>f</sup>
Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия <sup>g</sup> Удлинение интервала QT на электрокардиограмме Тахикардия <sup>h</sup> Учащенное сердцебиение	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме
	Нечасто		Брадикардия <sup>g</sup>
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Гипертензия <sup>i</sup>	Гипертензия <sup>i</sup>
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Кашель Одышка <sup>i</sup>	
	Часто	Пневмонит <sup>k</sup>	Пневмонит <sup>k</sup> Одышка <sup>i</sup>
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Повышение уровня липазы Диарея Повышение уровня амилазы Тошнота Рвота Боль в животе <sup>l</sup> Запор Стоматит <sup>m</sup>	Повышение уровня липазы
	Часто	Сухость во рту Диспепсия Метеоризм	Повышение уровня амилазы Боль в животе <sup>l</sup> Тошнота Диарея
	Нечасто	Панкреатит	Рвота Стоматит <sup>m</sup> Диспепсия Панкреатит
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 АЛТ Повышение уровня АСТ Повышение уровня ЩФ

Системно-органный класс	Категория частоты возникновения	Нежелательные реакции <sup>†</sup> (все степени тяжести)	Нежелательные реакции 3-4 степени тяжести
	Нечасто		Гипербилирубинемия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь <sup>п</sup> Зуд <sup>о</sup>	
	Часто	Сухость кожи Реакция фоточувствительности	Сыпь <sup>п</sup> Реакция фоточувствительности
	Нечасто		Сухость кожи Зуд <sup>о</sup>
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Очень часто	Повышение уровня КФК в крови Миалгия <sup>р</sup> Артралгия	Повышение уровня КФК в крови
	Часто	Скелетно-мышечная боль в груди Боль в конечности Скелетно-мышечная тугоподвижность	
	Нечасто		Боль в конечности Скелетно-мышечная боль в груди Миалгия <sup>р</sup>
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень часто	Повышение уровня креатинина в крови	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Усталость <sup>ч</sup> Отек <sup>т</sup> Пирексия	
	Часто	Некардиогенная боль в груди Дискомфорт в области грудной клетки Боль	Усталость <sup>ч</sup>
	Нечасто		Пирексия Отек <sup>т</sup> Некардиогенная боль в груди
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение уровня холестерина в крови <sup>с</sup> Снижение веса	
	Нечасто		Снижение веса

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

<sup>а</sup> Включает атипичную пневмонию, пневмонию, аспирационную пневмонию, пневмонию

Системно-органный класс	Категория частоты возникновения	Нежелательные реакции <sup>†</sup> (все степени тяжести)	Нежелательные реакции 3-4 степени тяжести
<p>криптококковую, инфекцию нижних дыхательных путей, вирусную инфекцию нижних дыхательных путей, инфекцию легких</p> <p><sup>b</sup> Включает явления 5 степени тяжести</p> <p><sup>c</sup> Степень тяжести неприменима</p> <p><sup>d</sup> Включает головную боль, синусовую головную боль, дискомфорт в голове, мигрень, головную боль напряжения</p> <p><sup>e</sup> Включает парестезию, периферическую сенсорную нейропатию, дизестезию, гиперэстезию, гипoaестезию, невралгию, периферическую нейропатию, нейротоксичность, периферическую моторную нейропатию, полинейропатию, чувство жжения, постгерпетическая невралгия</p> <p><sup>f</sup> Включает измененное объемное зрение, катаракту, приобретенный дальтонизм, диплопию, глаукому, увеличение внутриглазного давления, макулярный отек, фотофобию, фотопсию, отек сетчатки, размытое зрение, снижение остроты зрения, дефект поля зрения, нарушение зрения, отслоение стекловидного тела, плавающие помутнения стекловидного тела, преходящая слепота</p> <p><sup>g</sup> Включает брадикардию, синусовую брадикардию</p> <p><sup>h</sup> Включает синусовую тахикардию, тахикардию, предсердную тахикардию, увеличение частоты сердечных сокращений</p> <p><sup>i</sup> Включает повышение артериального давления, диастолическую артериальную гипертензию, артериальную гипертензию, систолическую артериальную гипертензию</p> <p><sup>j</sup> Включает одышку, одышку при физической нагрузке</p> <p><sup>k</sup> Включает интерстициальное заболевание легких, пневмонит</p> <p><sup>l</sup> Включает дискомфорт в желудке, вздутие живота, боль в животе, боль в нижней части живота, боль в верхней части живота, дискомфорт в эпигастральной области</p> <p><sup>m</sup> Включает афтозный стоматит, стоматит, афтозную язву, изъязвление рта, образование пузырей на слизистой оболочке рта</p> <p><sup>n</sup> Включает акнеформный дерматит, эритему, эксфолиативную сыпь, сыпь, сыпь эритематозную, сыпь макулярную, сыпь макуло-папулезную, сыпь папулезную, сыпь зудящую, сыпь пустулезную, дерматит, дерматит аллергический, контактный дерматит, генерализованную эритему, сыпь фолликулярную, крапивницу, медикаментозную сыпь, токсикодермию</p> <p><sup>o</sup> Включает зуд, аллергический зуд, генерализованный зуд, генитальный зуд, вульвовагинальный зуд</p> <p><sup>p</sup> Включает мышечно-скелетную боль, миалгию, мышечные спазмы, напряженность мышц, мышечные судороги, костно-мышечный дискомфорт</p> <p><sup>q</sup> Включает астению, усталость</p> <p><sup>r</sup> Включает отек век, отек лица, периферический отек, периорбитальный отек, отечность лица, генерализованный отек, периферическая отечность, ангионевротический отек, отек губ, периорбитальное опухание, опухание кожи, опухание век</p> <p><sup>s</sup> Включает повышенный уровень холестерина в крови, гиперхолестеринемию</p>			

## Описание отдельных нежелательных реакций

### Нежелательные реакции в легких

В исследовании ALTA 1L у 2,9% пациентов наблюдались такие нежелательные реакции в легких без указания степени тяжести, как ИЗЛ/пневмонит на ранних стадиях лечения (в течение 8 дней), нежелательные реакции в легких 3-4 степени проявлялись у 2,2%



пациентов. Нежелательных реакций в легких, приводивших к летальному исходу, не было. Помимо этого, у 3,7% пациентов позже наблюдался пневмонит.

В исследовании ALTA у 6,4% пациентов наблюдались такие нежелательные реакции в легких, без указания степени тяжести, как ИЗЛ/пневмонит, пневмония и одышка на ранней стадии лечения (в течение 9 дней, среднее время возникновения заболевания: 2 дня); у 2,7% пациентов наблюдались нежелательные реакции в легких 3-4 степени и у 1 пациента (0,5%) имела место пневмония со смертельным исходом. После возникновения нежелательных реакций в легких 1-2 степени тяжести лечение Алунбриг прерывалось, а затем возобновлялось или снижалась доза лекарственного средства. Ранние легочные нежелательные реакции также наблюдались в исследовании при увеличении дозы у пациентов (N = 137) (исследование 101), включая три смертельных случая (гипоксия, острый респираторный дистресс-синдром и пневмония). Кроме того, у 2,3% пациентов в исследовании ALTA наблюдался пневмонит позже при лечении, у 2 пациентов - пневмонит 3 степени (см. разделы 4.2 и 4.4).

#### Пожилые люди

Ранние легочные нежелательные явления были выявлены у 10,1% пациентов в возрасте старше 65 лет по сравнению с 3,1% пациентов в возрасте младше 65 лет.

#### Гипертензия

Гипертензия наблюдалась у 30% пациентов, принимавших Алунбриг в дозе 180 мг, при этом у 11% гипертензия имела 3 степень тяжести. Снижение дозировки для устранения признаков гипертензии применили у 1,5% пациентов при схеме лечения 180 мг (см. разделы 4.2 и 4.4).

#### Брадикардия

О брадикардии сообщалось у 8,4% пациентов, принимавших Алунбриг в дозе 180 мг. ЧСС менее 50 ударов в минуту (уд/мин) была зарегистрирована у 8,4% пациентов при режиме приема 180 мг (см. разделы 4.2 и 4.4).

#### Нарушение зрения

Нежелательные реакции с нарушением зрения отмечались у 14% пациентов, принимавших Алунбриг в дозе 180 мг. Из них три нежелательные реакции имели 3 степень тяжести (1,1%), включая макулярный отек и катаракту. Снижение дозы из-за расстройства зрения зафиксировано у двух пациентов (0,7%) при схеме лечения 180 мг (см. разделы 4.2 и 4.4).

#### Периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия отмечалась у 20% пациентов, принимавших лекарственное средство в дозе 180 мг. У 33% пациентов периферическая нейропатия прошла. Средняя продолжительность возникнувшей периферической нейропатии составила 6,6 месяца с максимальной продолжительностью 28,9 месяца.

#### Повышение уровня КФК

В исследованиях ALTA 1L и ALTA повышение уровня КФК отмечалось у 64% пациентов, принимавших Алунбриг в дозе 180 мг. Частота возникновения повышения уровня КФК 3-4 степени составила 18%. Среднее время продолжительности повышения уровня КФК составило 28 дней.

Снижение дозы из-за повышения уровня КФК зафиксировано у 10% пациентов при режиме приема 180 мг (см. разделы 4.2 и 4.4).

#### Повышение уровня ферментов поджелудочной железы

Повышение уровня амилазы и липазы отмечалось у 47% и 54% пациентов, принимавших Алунбриг в дозе 180 мг, соответственно. Частота возникновения повышения уровня амилазы и липазы 3 и 4 степени тяжести составила 7,7% и 15% соответственно. Среднее время повышения уровня амилазы и липазы составило 17 дней и 29 дней, соответственно. Снижение дозы из-за повышения уровня липазы и амилазы зафиксировано у 4,7% и 2,9% пациентов соответственно при режиме приема 180 мг (см. разделы 4.2 и 4.4).

#### Повышение уровня печеночных ферментов

Повышение уровня АЛТ и АСТ отмечалось у 49% и 68% пациентов, принимавших Алунбриг в дозе 180 мг, соответственно. Повышение уровня АЛТ и АСТ 3 и 4 степени тяжести составило 4,7% и 3,6%, соответственно.

Снижение дозы из-за повышения уровня АЛТ или АСТ зафиксировано у 0,7% и 1,1% пациентов соответственно при режиме приема 180 мг (см. разделы 4.2 и 4.4).

#### Гипергликемия

У 61% пациентов наблюдалась гипергликемия. Гипергликемия 3 степени наблюдалась у 6,6% пациентов.

Снижение дозы из-за гипергликемии у пациентов не происходило.

#### **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 в Республике Казахстан.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

#### **4.9. Передозировка**

Не существует известного антидота для нейтрализации последствий передозировки препаратом Алунбриг. В случае передозировки пациент должен быть помещен под строгое наблюдение для выявления нежелательных реакций (см. раздел 4.8) и наряду с этим должно быть проведено симптоматическое лечение.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты, другие Протеинкиназы ингибиторы. Бригатиноб.

Код ATXL01XE43

#### Механизм действия

Бригатиноб является ингибитором тирозинкиназы, мишенью которого является ALK, Ингибитор ROS -1 (C-ROS Онкогена 1), и инсулиноподобный рецептор фактора роста 1 (IGF-1R). Бригатиноб ингибировал аутофосфорилирование ALK и ALK-опосредованного фосфорилирования нисходящего сигнального белка STAT3 в анализах *in vitro* и *in vivo*.

Бригатиниб ингибировал *in vitro* пролиферацию клеточных линий, экспрессирующих слитые белки EML4-ALK и NPM-ALK, и продемонстрировал дозозависимое ингибирование ксенотрансплантатного роста EML4-ALK-положительного НМРЛ у мышей. Бригатиниб ингибировал *in vitro* и *in vivo* жизнеспособность клеток, экспрессирующих мутирующие формы EML4-ALK, что связано с устойчивостью к ингибиторам ALK, включая G1202R и L1196M.

#### Кардиоэлектрофизиология

В исследовании 101, потенциал удлинения интервала QT лекарственного средства Алунбриг оценивался у 123 пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями после однократного применения бригатиниба в дозировке от 30 мг до 240 мг в день. Максимальное изменение среднего значения QTcF (корректированный интервал QT по формуле Фридерика) от исходного уровня составило менее 10 мсек. Анализ воздействие-QT не предполагал удлинения интервала QTc, зависящего от концентрации.

#### Клиническая эффективность и безопасность

##### ALTA 1L

Безопасность и эффективность Алунбрига оценивали в рандомизированном (1:1), открытом, многоцентровом исследовании (ALTA 1L) у 275 взрослых пациентов с распространенным ALK-позитивным НМРЛ, ранее не получавших анти-ALK-терапию. Критерии включения позволили включить пациентов с документированной реаранжировкой ALK гена (ALK-позитивный статус) на основании локального стандарта тестирования и общего состояния онкологического больного по шкале ECOG от 0 до 2. В исследование включались и пациенты, ранее проходившие курс системной противоопухолевой терапии с локально прогрессирующим заболеванием или метастазами. Также в исследование включались неврологически стабильные пациенты с метастазами в центральной нервной системе (ЦНС), включая лептоменингеальные метастазы, ранее проходившие или не проходившие терапию. Пациенты с диффузными заболеваниями соединительной ткани, медикаментозным пневмонитом, или радиационным пневмонитом в анамнезе, были исключены из исследования.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема бригатиниба 180 мг один раз в день с 7-дневной вводной фазой при 90 мг один раз в день (n = 137) или кризотиниба 250 мг перорально два раза в день (n = 138). Рандомизация была стратифицирована метастазами в головной мозг (присутствовали, отсутствовали) и предшествующей химиотерапией для локально прогрессирующего или метастатического заболевания (да, нет).

Главным показателем результата была выживаемость без прогрессирования (PFS) в соответствии с критериями оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST v1.1), которые были оценены Комитетом по независимой оценке в слепом режиме (BIRC). Дополнительные показатели результатов, оцениваемые BIRC, включают частоту объективного ответа (ORR), продолжительность ответа (DOR), время ответа, частоту контроля заболевания (DCR), частоту объективного ответа интракраниальных поражений, выживаемость без прогрессирования интракраниальных поражений, продолжительность ответа интракраниальных поражений

Оцененные результаты исследования включают PFS и общую выживаемость.

Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания в ALTA 1L были: средний возраст 59 лет (от 27 до 89, 32% 65 и старше), 59% белые и 39% азиаты, 55% женщины, 39% ECOG PS 0 и 56 % ECOG PS 1, 58% некурящие, 93% с IV стадией заболевания, 96% с аденокарциномой, 30% с исходными метастазами в ЦНС в начале

исследования, 14% с предшествующей лучевой терапией на головной мозг и 27% ранее получавших химиотерапию. Экстраторакальными метастазами являлись мозг (30% пациентов), кости (31% пациент) и печень (20% пациентов). Средняя относительная интенсивность дозы была 97% для Алунбрига и 99% для кризотиниба

При первичном анализе, проведенном при средней продолжительности наблюдения 11 месяцев в группе приема препарата Алунбриг, исследование ALTA 1L соответствовало своей первичной конечной точке, демонстрируя статистически значительное улучшение PFS по оценке BIRC. Протокол, определяющий анализ эффективности, проведенный при средней продолжительности наблюдения 24,9 месяца в группе приема препарата Алунбриг, послужил основой для результатов данного исследования (Таблица 4 и Рисунок 1).

**Таблица 4: Результаты эффективности в исследовании ALTA 1L (популяция пациентов, намеренная получить лечение (ITT-популяция))**

Параметры эффективности	Алунбриг N = 137	Кризотиниб N = 138
Средняя продолжительность наблюдения (месяцы)	24.9 (диапазон: 0–34.1)	15.2 (диапазон: 0.1–36)
<b>Параметры Первичной эффективности</b>		
<b>Выживаемость без прогрессирования заболевания (BIRC)</b>		
Количество пациентов с явлениями, n (%)	63 (46%)	87 (63%)
Прогрессирование заболевания, n (%)	56 (40.9%) <sup>a</sup>	82 (59.4%) <sup>b</sup>
Летальный исход, n (%)	7 (5.1%)	5 (3.6%)
Медиана (в месяцах) (95% ДИ)	24 (18.5, НПО)	11 (9.2, 12.9)
Отношение рисков (95% ДИ)	0.49 (0.35, 0.68)	
Логранговое р-значение <sup>c</sup>	<0.0001	
<b>Параметры Вторичной эффективности</b>		
<b>Подтвержденная частота объективного ответа (BIRC)</b>		
Пациент с объективным ответом, n (%) (95% ДИ)	101 (73.7%) (65.5, 80.9)	85 (61.6%) (52.9, 69.7)
р-значение <sup>c,d</sup>	0.0342	
Полный ответ, %	14.6%	8.7%
Частичный ответ, %	59.1%	52.9%
<b>Продолжительность подтвержденного ответа (BIRC)</b>		
Медиана (месяцев) (95% ДИ)	НПО (19.4, НПО)	13.8 (9.3, 20.8)
<b>Общая выживаемость</b>		
Количество явлений, n (%)	33 (24.1)	37 (26.8)
Медиана (в месяцах) (95% ДИ)	НПО (НПО, НПО)	НПО (НПО, НПО)
Отношение рисков (95% ДИ)	0.92 (0.57, 1.47)	
Логранговое р-значение <sup>d</sup>	0.7710	

PFS = Выживаемость без прогрессирования заболевания, BIRC = Комитет по независимой оценке в слепом режиме; ORR = Подтвержденная частота объективного ответа, DOR = Продолжительность подтвержденного ответа, НПО = Не поддается оценке; ДИ = Доверительный интервал

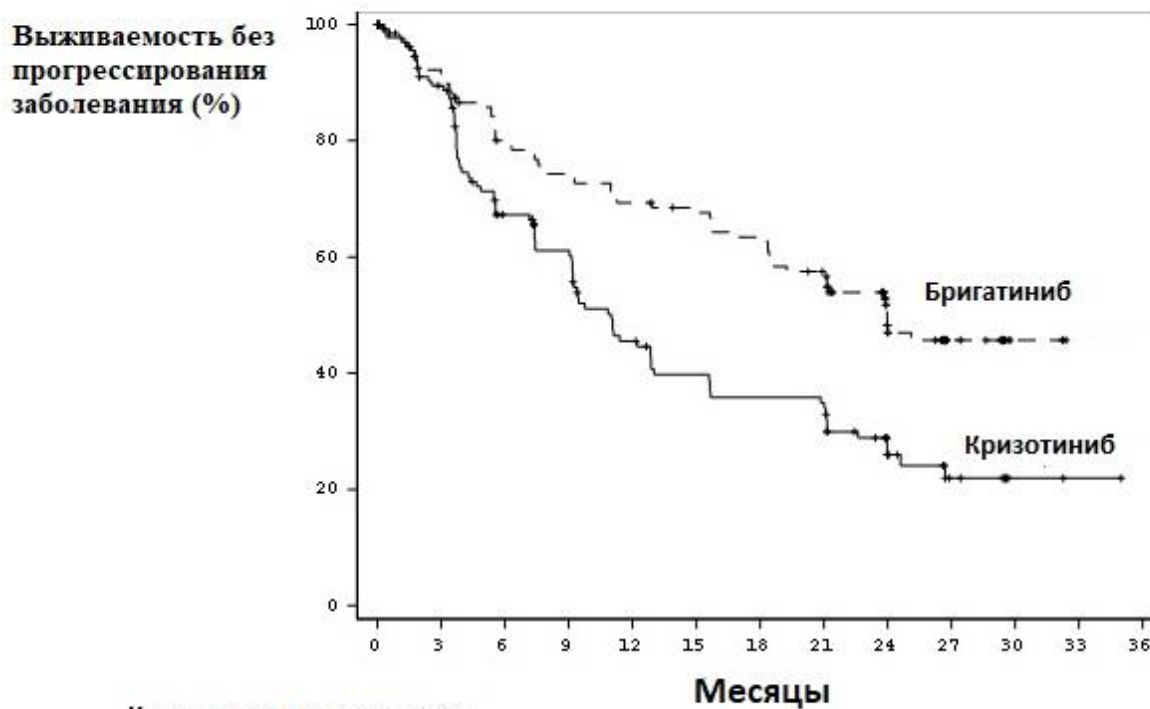
<sup>a</sup> включает 2 пациентов, получавших паллиативную лучевую терапию головного мозга

<sup>b</sup> включает 8 пациентов, получавших паллиативную лучевую терапию головного мозга

<sup>c</sup> Разделено по наличию метастазов в ЦНС на исходном уровне и при предшествующей химиотерапии по поводу местнораспространенного или метастатического рака согласно логранговому критерию и критерию Кохрана-Мантеля-Гензеля, соответственно

<sup>d</sup> Из критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля

**Рисунок 1: Выживаемость без прогрессирования по методу Kaplan-Meier по оценкам BIRC в исследовании ALTA 1L**



Количество в группе риска

Бригатиниб	137	114	97	89	84	81	75	66	39	18	3	
Кризотиниб	138	116	80	68	49	41	37	36	17	8	2	1

Оценка эффективности лечения при интракраниальном поражении в соответствии с RECIST v1.1, проведенная BIRC, у пациентов с любыми метастазами и измеряемыми метастазами в головном мозге ( $\geq 10$  мм в самом длинном диаметре) на исходном уровне приведена в Таблице 5.

**Таблица 5: Эффективность лечения пациентов с интракраниальным поражением в рамках исследования ALTA 1L, оцененная BIRC**

Параметры эффективности	Пациенты с измеримыми метастазами в головном мозге на исходном уровне	
	Алунбриг N = 18	Кризотиниб N = 23
<b>Подтвержденная частота объективного ответа при интракраниальных опухолях</b>		
Пациент с объективным ответом, n (%) (95% ДИ)	14 (77.8%) (52.4, 93.6)	6 (26.1%) (10.2, 48.4)
p-значение <sup>a,b</sup>	0.0014	
Полный ответ %	27.8%	0
Частичный ответ %	50%	26.1%
<b>Продолжительность подтвержденного ответа при интракраниальных опухолях<sup>c</sup></b>		
Медиана (месяцев) (95% ДИ)	НПО (5.7, НПО)	9.2 (3.9, 9.2)
	Пациенты с метастазами в головном мозге на исходном уровне	
	Алунбриг N = 47	Кризотиниб N = 49
<b>Подтвержденная частота объективного ответа при интракраниальных опухолях</b>		
Пациент с объективным ответом, n (%) (95% ДИ)	31 (66%) (50.7, 79.1)	8 (16.3%) (7.32, 29.7)
p-значение <sup>a,b</sup>	< 0.0001	
Полный ответ (%)	44.7%	4.1%
Частичный ответ (%)	21.3%	12.2%
<b>Продолжительность подтвержденного ответа при интракраниальных опухолях<sup>c</sup></b>		
Медиана (месяцев) (95% ДИ)	24 (16.9, НПО)	9.2 (3.9, НПО)
<b>Выживаемость без прогрессирования при интракраниальных опухолях<sup>d</sup></b>		
Количество пациентов с явлениями, n (%)	21 (44.7%)	32 (65.3%)
Прогрессирование заболевания, n (%)	21 (44.7%) <sup>e</sup>	29 (59.2%) <sup>f</sup>
Летальный исход, n (%)	0	3 (6.1%)
Медиана (в месяцах) (95% ДИ)	24 (13, НПО)	5.6 (3.7, 7.5)
Отношение рисков (95% ДИ)	0.31 (0.17, 0.56)	
Логранговое p-значение	< 0.0001	

ДИ = Доверительный интервал; НПО = Не поддается оценке

<sup>a</sup> Разделено по наличию предшествующей химиотерапии по поводу местнораспространенного или метастатического рака согласно логранговому критерию и критерию Кохрана-Мантеля-Гензеля, соответственно

<sup>b</sup> Из критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля

<sup>c</sup> измерено с даты первого подтвержденного ответа до даты прогрессирования интракраниальных опухолей (новые интракраниальные очаги, увеличение диаметра целевого интракраниального очага поражения  $\geq 20\%$  от самого низкого, или явное прогрессирование нецелевых интракраниальных очагов поражения) или летального исхода или цензурирования

<sup>d</sup> измерено с даты рандомизации до даты прогрессирования интракраниальных опухолей (новые интракраниальные очаги, увеличение диаметра целевого интракраниального очага поражения  $\geq 20\%$  от самого низкого, или явное прогрессирование нецелевых интракраниальных очагов поражения) или летального исхода или цензурирования.

<sup>e</sup> включает 1 пациента, получавшего паллиативную лучевую терапию головного мозга

<sup>f</sup> включает 2 пациентов, получавших паллиативную лучевую терапию головного мозга

## ALTA

Безопасность и эффективность Алунбриг оценивали в рандомизированном (1:1), открытом, многоцентровом исследовании (ALTA) у 222 взрослых пациентов с распространенным или метастатическим ALK-позитивным НМРЛ, ранее получавших кризотиниб. Критерии включения позволили зарегистрировать пациентов с документированной реаранжировкой ALK гена (ALK-позитивный статус) на основании валидированного метода и общего состояния онкологического больного по шкале ECOG от 0 до 2, а также перенесенной ранее химиотерапии. Кроме того, в исследование были

включены пациенты с метастазами в центральной нервной системе (ЦНС), при условии, что они неврологически стабильны и не требуют увеличения дозы кортикостероидов. Пациенты с интерстициальным заболеванием легких или пневмонитом, связанным с применением лекарственных средств, в анамнезе, были исключены.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема Алунбриг в дозе 90 мг один раз в день (режим 90 мг, N = 112) или 180 мг один раз в день с 7-дневной вводной фазой при дозе 90 мг один раз в день (режим 180 мг, N = 110). Средняя продолжительность наблюдения составила 22,9 месяца. Рандомизация была стратифицирована метастазами в головной мозг (присутствовали, отсутствовали) и наилучшим предыдущим ответом на терапию кризотинибом (полный или частичный ответ, любой другой ответ/неизвестно).

Основным критерием результата была подтвержденная частота объективного ответа (ORR) в соответствии с критериями оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST v1.1), которые были оценены исследователем. Дополнительные критерии результата включали подтвержденную ORR, которая была оценена Независимым наблюдательным комитетом (IRC); время ответа; выживаемость без прогрессирования (PFS); продолжительность ответа (DOR); общую выживаемость; ORR и DOR при интракраниальном поражении, оцениваемые IRC.

Исходная демографическая характеристика и характеристики заболевания в ALTA: средний возраст 54 года (от 18 до 82, 23% 65 и старше), 67% белые и 31% азиаты, 57% женщины, 36% ECOG PS 0 и 57 % ECOG PS 1, 60% некурящие, 35% ранее курящие, 5% курящие, 98% с IV стадией, 97% с аденокарциномой и 74% ранее проходивших лечение химиотерапией. Экстраторакальными метастазами являлись мозг (69% пациентов, 62% из которых проходили ранее лучевую терапию головного мозга), кости (39% пациентов) и печень (26% пациентов).

Результаты эффективности из ALTA представлены в таблице 6, а кривая Каплана-Майера (КМ) для PFS оцененного исследователем, приведена на рисунке 2.

**Таблица 6: Результаты эффективности в ALTA (ITT-популяция)**

Параметры эффективности	Оценка исследователя		Оценка IRC	
	Дозировка 90 мг* N = 112	Дозировка 180 мг† N = 110	Дозировка 90 мг* N = 112	Дозировка 180 мг† N = 110
<b>Частота объективного ответа</b>				
(%)	46%	56%	51%	56%
ДИ‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
<b>Время до ответа</b>				
Медиана, месяцы	1,8	1,9	1,8	1,9
<b>Продолжительность ответа</b>				
Медиана, месяцы	12,0	13,8	16,4	15,7
95% ДИ	(9.2,17.7)	(10.2,19.3)	(7.4, 24.9)	(12.8, 21.8)
<b>Выживаемость без прогрессирования</b>				
Медиана, месяцы	9,2	15,6	9,2	16,7
95% ДИ	(7.4, 11.1)	(11.1, 21)	(7.4, 12.8)	(11.6, 21.4)
<b>Общая выживаемость</b>				
Медиана, месяцы	29,5	34,1	НП	НП
95% ДИ	(18.2, НО)	(27.7, НО)	НП	НП

Параметры эффективности	Оценка исследователя		Оценка IRC	
	Дозировка 90 мг* N = 112	Дозировка 180 мг† N = 110	Дозировка 90 мг* N = 112	Дозировка 180 мг† N = 110
Вероятность 12-месячной выживаемости, %	70,3%	80,1%	НП	НП

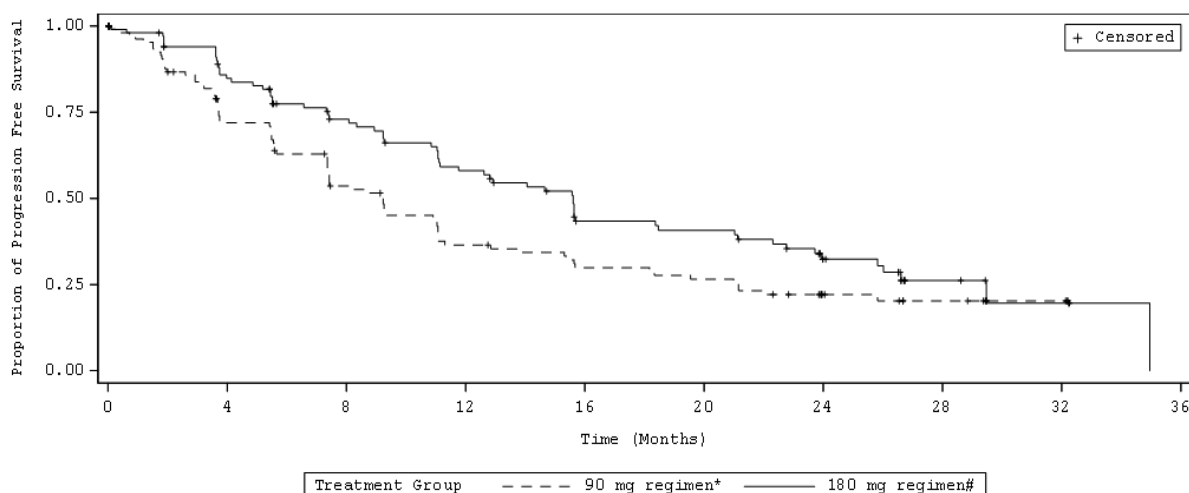
ДИ = доверительный интервал; НО = не оценивалось; НП = не применимо

\* Дозировка 90 мг один раз в день

† Дозировка 180 мг один раз в день с 7-дневной вводной фазой при дозировке 90 мг один раз в день

‡ Доверительный интервал для ORR, оцененной исследователем, составляет 97,5%, а для ORR, оцененной IRC, - 95%

**Рисунок 2: Системная выживаемость без прогрессирования по оценке исследователя: все рандомизированные пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата по группе лечения (ALTA)**



Сокращения: ITT = пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого лекарственного средства  
\* схема 90 мг один раз в сутки

† 180 мг один раз в сутки с 7-дневным вводным периодом по 90 мг один раз в сутки

Примечание: Выживаемость без прогрессирования определялась как время от начала лечения до даты, когда прогрессирование заболевания было впервые очевидным или смертельным, в зависимости от того, что наступит ранее.

ORR и DOR при интракраниальном поражении по оценке IRC у пациентов в исследовании ALTA с измеряемыми метастазами головного мозга ( $\geq 10$  мм в наибольшем диаметре) на исходном уровне представлена в Таблице 7.

**Таблица 7: Интракраниальная эффективность лечения пациентов с измеряемыми метастазами головного мозга на исходном уровне в рамках исследования ALTA**

Параметр эффективности, по оценке IRC	Пациенты с измеряемыми метастазами в головном мозге на исходном уровне	
	Дозировка 90 мг* N = 26	Дозировка 180 мг† N = 18
<b>Частота объективного ответа при интракраниальном поражении</b>		
(%)	50%	67%
95% ДИ	(30, 70)	(41, 87)
<b>Частота контроля заболевания при интракраниальном поражении</b>		



Параметр эффективности, по оценке IRC	Пациенты с измеряемыми метастазами в головном мозге на исходном уровне	
	Дозировка 90 мг* N = 26	Дозировка 180 мг† N = 18
(%)	85%	83%
95% ДИ	(65, 96)	(59, 96)
<b>Продолжительность ответа во внутричерепной области‡,</b>		
Медиана, месяцы	9,4	16,6
95% ДИ	(3,7, 24,9)	(3,7, НО)

% ДИ = доверительный интервал; НО = не оценивалось

\* Дозировка 90 мг один раз в день

† Дозировка 180 мг один раз в день с 7-дневной вводной фазой при дозировке 90 мг один раз в день

‡ Явления включают прогрессирование заболевания во внутричерепной области (новые повреждения, рост диаметра поражений-мишеней  $\geq 20\%$  от начального уровня или явное прогрессирование поражений, которые не являются мишенью) или смертельного исхода.

У пациентов с любыми метастазами головного мозга частота контроля заболевания с интракраниальным поражением составила 77,8% (95% ДИ 67,2 - 86,3) в группе 90 мг (N = 81) и 85,1% (95% ДИ 75 - 92,3) в группе 180 мг (N = 74).

### Исследование 101

В части исследования по подбору дозы, 25 пациентам с ALK-позитивным НМРЛ, ранее принимавшим кризотиниб, применяли Алунбриг в дозе 180 мг один раз в день с 7-дневной вводной фазой в дозе 90 мг один раз в день. У 19 из них исследователем был подтвержден объективный ответ (76%, 95% ДИ: 55, 91), а средняя продолжительность ответа по методу Kaplan-Meier среди 19 пациентов с положительным ответом составила 26,1 месяца (95% ДИ: 7,9, 26,1). Средней PFS по методу Kaplan-Meier составила 16,3 месяца (95% ДИ: 9,2, НО), а вероятность 12-месячной общей выживаемости составила 84,0% (95% ДИ: 62,8, 93,7).

### Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отменило обязательство представления результатов исследований Алунбриг во всех подгруппах детской популяции при карциноме легких (мелкоклеточная и немелкоклеточная карцинома) (см. раздел 4.2, информация о применении у детей).

## **5.2 Фармакокинетические свойства**

### Всасывание

В исследовании 101 после однократного введения бригаиниба (30-240 мг) перорально у пациентов среднее время до максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) составило 1-4 часа после приема. После однократного введения в состоянии покоя системное воздействие было пропорционально диапазону дозирования от 60 до 240 мг один раз в день. При многократном применении наблюдалось умеренное накопление (среднее геометрическое значение коэффициента накопления: от 1,9 до 2,4). Среднее геометрическое значение  $C_{max}$  в состоянии покоя бригаиниба при дозировке 90 мг и 180 мг один раз в день составило 552 и 1452 нг/мл, соответственно, а соответствующее значение  $AUC_{0-\tau}$  составило 8165 и 20276 ч·нг/мл, соответственно. Бригаиниб является субстратом транспортерных белков P-gp и BCRP.

У здоровых пациентов, по сравнению с ночным голоданием, жирная пища уменьшала  $C_{\max}$  бригагиниба на 13% без влияния на AUC. Бригагиниб можно принимать вне зависимости от приема пищи.

#### Распределение

Бригагиниб был умеренно связан (91%) с белками плазмы крови человека и связывание не зависело от концентрации. Коэффициент соотношения содержания в цельной крови и плазме составляет 0,69. У пациентов, принимавших бригагиниб 180 мг один раз в день, среднее геометрическое значение кажущегося объема распределения ( $V_z/F$ ) бригагиниба в состоянии покоя составило 307 л, что указывает на умеренное распределение в тканях.

#### Метаболизм

Исследования *in vitro* показали, что бригагиниб метаболизируется в основном CYP2C8 и CYP3A4, и в значительно меньшей степени - CYP3A5.

После однократного введения дозы 180 мг [ $^{14}C$ ] бригагиниба перорально здоровым пациентам, N-деметилирование и конъюгация цистеина были двумя основными способами метаболического клиренса. С мочой и фекалиями 48%, 27% и 9,1% радиоактивной дозы выделялись в качестве неизменного бригагиниба, N-дезметил бригагиниба (AP26123) и конъюгата цистеина бригагиниба, соответственно. Неизмененный бригагиниб был основным циркулирующим радиоактивным компонентом (92%) вместе с AP26123 (3,5%), первичный метаболит также наблюдался *in vitro*. У пациентов в состоянии покоя AUC AP26123 в плазме составила <10% от воздействия бригагиниба. В анализах киназы и клетки *in vitro* метаболит, AP26123, ингибировал ALK с примерно в 3 раза меньшей эффективностью, чем бригагиниб.

#### Выведение

У пациентов, принимавших бригагиниб в дозе 180 мг один раз в день, средний кажущийся пероральный клиренс ( $CL/F$ ) бригагиниба в состоянии покоя составил 8.9 л/ч, а средний период полувыведения в плазме составил 24 часа.

Основной путь выведения бригагиниба - с фекалиями. У шести здоровых пациентов мужского пола, принимавших однократно 180 мг [ $^{14}C$ ] бригагиниба перорально, 65% вводимой дозы выводилось с фекалиями и 25% вводимой дозы обнаруживалось в моче. Неизмененный бригагиниб составил 41% и 86% общей радиоактивности в фекалиях и моче, соответственно, остальная часть препарата была представлена метаболитами.

#### Особые группы пациентов

##### *Печеночная недостаточность*

Фармакокинетика бригагиниба оценивалась у здоровых пациентов с нормальной функцией печени (N = 9) и у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью, N = 6), умеренной степенью печеночной недостаточности (класс В по Чайлд-Пью, N = 6) или тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по Чайлд-Пью, N = 6). Фармакокинетика бригагиниба была схожа у здоровых пациентов с нормальной функцией печени и пациентами с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) или умеренной степенью (класс В по Чайлд-Пью) печеночной недостаточности.  $AUC_{0-INF}$  несвязанной свободной формы препарата был на 37% выше у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по Чайлд-Пью) по сравнению со здоровыми пациентами с нормальной функцией печени (см. раздел 4.2).

### *Почечная недостаточность*

Фармакокинетика бригаатиниба схожа у пациентов с нормальной функцией почек и у пациентов с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности (рСКФ  $\geq 30$  мл/мин) по результатам фармакокинетических анализов популяции. В фармакокинетическом исследовании AUC<sub>0-INF</sub> несвязанной свободной формы препарата был на 94% выше у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (рСКФ  $< 30$  мл/мин, N = 6) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (рСКФ  $\geq 90$  мл/мин, N = 8) (см. раздел 4.2).

### *Раса и пол*

Фармакокинетические исследования популяции показали, что раса и пол не влияют на фармакокинетическую бригаатиниба.

### *Возраст, масса тела и концентрации альбумина*

Фармакокинетические анализы популяции показали, что масса тела, возраст и концентрация альбумина не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетическую бригаатиниба.

## **5.3 Доклинические данные по безопасности**

Фармакологические исследования по безопасности бригаатиниба выявили потенциал влияния на легкие (измененная частота дыхания, в 1-2 раза больше  $C_{max}$  у человека), сердечно-сосудистую систему (измененная ЧСС и АД, в 0,5 раза больше  $C_{max}$  у человека) и почки (снижение функции почек, в 1-2,5 раза больше  $C_{max}$  у человека), но не указывают на какой-либо потенциал удлинения интервала QT или нейрофункциональные эффекты.

Нежелательные реакции, наблюдаемые у животных на уровнях воздействия, сходных с клиническими уровнями воздействия, которые могут быть связаны с клиническим применением, наблюдались в желудочно-кишечном тракте, в костном мозге, в глазах, в яичках, в печени, в почках, в костях и в сердце. Данные реакции были в целом обратимыми в течение периода восстановления без применения лекарственного средства; однако реакции, относящиеся к глазам и яичкам, были исключением, так как были необратимы в течение периода восстановления.

В исследованиях токсичности многократного применения изменения в легких (богатые липидами альвеолярные макрофаги) отмечались у обезьян, в  $\geq 0,2$  раза больше AUC у человека; однако данные значения были минимальными и схожими с исходными данными у обезьян, не подвергавшихся влиянию препарата, у этих обезьян также не наблюдалось клинических признаков респираторного дистресса.

Исследования канцерогенности бригаатиниба не проводились.

Бригатиниб не проявил мутагенности *in vitro* в испытании на обратные мутации у бактерий (Ames) или хромосомные aberrации клеток млекопитающих, но немного увеличивал количество микроядер в микроядерном испытании костного мозга крыс. Механизм микроядерной индукции представлял собой аномальную сегрегацию хромосом (анеугеничность), а не кластогенное действие на хромосомы. Данный эффект наблюдался при 5-кратных значениях воздействия дозировки 180 мг один раз в день.

Бригатиниб может негативно влиять на мужскую фертильность. Токсичное воздействие на яички наблюдалось в исследованиях многократного применения лекарственного средства у животных. У крыс результаты включали более низкую массу яичек, семенных

желез и предстательной железы, а также трубчатую дегенерацию яичек; указанные реакции не были обратимыми в течение периода восстановления. У обезьян результаты включали уменьшенный размер яичек наряду с микроскопическими показателями гипосперматогенеза; указанные реакции были обратимыми в течение периода восстановления. В целом, указанные реакции на мужские репродуктивные органы у крыс и обезьян проявились при воздействии в  $\geq 0,2$  раза больше AUC, наблюдаемой у пациентов при дозировке 180 мг один раз в день. Каких-либо очевидных нежелательных реакций на женские репродуктивные органы не наблюдалось в общих токсикологических исследованиях у крыс и обезьян.

В исследовании внутриутробного развития, в котором беременным крысам вводили суточные дозы бригаитиниба во время органогенеза, скелетные аномалии, связанные с дозой, наблюдались при дозах, как минимум, примерно в 0,7 раза превышающих воздействие на человека AUC при дозировке 180 мг один раз в день. Результаты исследования включали эмбриолетальность, снижение роста плода и изменения скелета.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

лактозы моногидрат

целлюлоза микрокристаллическая (PH-102)

натрия крахмала гликолят, тип А

кремния диоксид коллоидный

магния стеарат

*Состав пленочной оболочки*

Опадрай II белый, состав: тальк, полиэтиленгликоль, спирт поливиниловый, титана диоксид, вода очищенная.

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо

### **6.3. Срок годности**

3 года

Не применять по истечении срока годности.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **6.5. Форма выпуска и упаковка**

Дозировка 30 мг: по 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из Aclar® и фольги на бумажной основе. По 2 контурных ячейковых упаковок помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках.

Дозировка 90 мг: по 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке из Aclar® и фольги на бумажной основе. По 1 или 4 контурных ячейковых упаковок помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках.

Дозировка 180 мг: по 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке из Aclar® и фольги на бумажной основе. По 4 контурных ячейковых упаковок помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках.

## **6.6 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Ариад Фармасьютикалс, Инк.

40 Лэндсвоун ст., Кэмбридж, МА 02139 ,США

Ariad Pharmaceuticals, Inc.,

40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139, USA

## **7.1. 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](mailto:AE.AsiaCaucasus@takeda.com)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РК-ЛС-5№024244 ( 30 мг)

РК-ЛС-5№024245 ( 90 мг)

РК-ЛС-5№024246 ( 180 мг)

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 06 августа 2019

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте

<http://www.ndda.kz>